A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVIII. KÖTET

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1967

MTA. V. Osztályközlemények XVIII. kötet

Beregi Edit és *Mayersbach H.:* Immunhistológiai vizsgálatok kísérleti nephritisben. I. Masugi nephritis 1

Beregi Edit és *Mayersbach H.:* Immunhistológiai vizsgálatok kísérleti nephritisben. II. A nephrotoxicus serum faj-specifitásának kérdése 15

Mayersbach H. és *Beregi Edit:* Immunhistológiai vizsgálatok kísérleti nephritisben. III. A pilocarpin-hidegvíz által okozott nephritis 21

Knoll József, Vizi E. Szilveszter és *Somogyi György:* A phenylidopropyl-methylpropynylamin (E—250) tyramin antagonista hatása 31

Knoll József, Vizi E. Szilveszter, Knoll Berta és *Somogyi György:* A p-bróm metilaktedron (V—111) egy pszichotomimetikus fenilalkilamin farmakológiája 39

Vizi E. Szilveszter, Knoll Berta és *Knoll József:* Kölcsönhatás a fenilalkilaminok és a reszerpin között 51

Bartók István és *Virágh Szabolcs:* Cirrhoticus patkánymáj regeneratiójának elektronmikroszkópos vizsgálata partiális hepatektómia után 61

Tariska István: A corpus callosum centrális degeneratiója 75

Péter Ágnes, Romhányi József és *Letenyei Klára:* A meningeális leukaemia liquorcytodiagnosztikája 101

Gyévay Angéla, Stark Ervin és *Sz. Szalay Katalin:* Emberi embryo mellékvesekérgének és hypophysisének histológiai és histochemiai vizsgálata szövettenyészetben 111

Makara B. Gábor, Stark Ervin és *Mihály Katalin:* Az ACTH szekréciót megindító kémiai stressorok (formalin és capsaicin) támadáspontjáról 119

Varga Ervin: Depressiós betegek kezelésének összehasonlító elemzése budapesti psychiatriai intézetekben 125

Varga Ervin és *Haits Géza:* Az endogen psychosisok kimenetelének változása az elmúlt 30 év alatt 137

Barta Lajos, Vándorné Szobotka Viola és *Vedresné Tóth Márta:* Zsírterheléses vizsgálatok gyermekkori diabetesben 147

Kajtor Ferenc és *Kaszás Tibor:* Az EEG epileptiform rendellenességei periodikus hasi fájdalom syndroma eseteiben 159

Kajtor Ferenc, Óvári Imre és *Zsadányi Ottó:* A cerebralis eredetű enuresis nocturna pathomechanismusának elemzése EEG és cystometria segítségével 175

Gerlóczy Ferenc, Gerendás Mihály és *Láncos Ferenc:* Az alfa tocopherol hatása a haemophiliás alvadászavarra 191

Horváth Éva, Varga Gyula és *Kovács Kálmán:* Ischaemiás eredetű mellékvesekéreg-elváltozások histochemiai vizsgálata patkányban 199

Cserháti Endre és *Schöngut László:* Neurofibromatosis (Recklinghausen-kór) a gyermekkorban 211

Gábor Miklós: Gyógyhatású flavon-származékok és gyógyszer kombinációk 227

Gömöri Pál: A Nagy Októberi Szocialista Forradalom 50. évfordulója 235

Böszörményi József, Szita József, Rajka Ödön, Korossy Sándor és *Gózony Marianna:* Erysipelas-kérdés. II. Orbáncos és más bőrbetegekből kitenyésztett streptococcus-törzsek tulajdonságai és szerepük a betegség pathomechanizmusában 239

Földi Mihály, Lakos Antal, Lehotai Lajos és *Sonkodi Sándor:* Generalizált phlebohypertonia hatása a nyirokáramlásra és az oedema keletkezésére modellkísérletben 247

Földi Mihály és *Lehotai Lajos:* Az oedemakeletkezés Starling-féle elméletének matematikai elemzése haemo-lymphodynamikai szempontok figyelembevételével 253
Jellinek Harry, Hüttner István, Kádár Anna, Kerényi Tibor, Konyár Éva, Szemenyei Klára és *Veress Béla:* Új elképzelések és lehetőségek az érpathológiában kutatási eredményeink alapján 265
Horányi Béla: Adatok az epiphysis kórszövettanához 277
Gerő Sándor, Bihari-Varga Magdolna, Virág Sándor és *Végh Márta:* Az intimális lipoid lerakódás mechanizmusának vizsgálata 293
Kelemen Károly, Kecskeméti Valéria, Scultéty László és *Friedmann Tamás:* A békaszívkamra-sejtek aktivitási indexe. A nyugalmi potenciál és a nátriumszállító rendszer aktivitása közti összefüggés elemzése békaszíven cellulin- és adrenalinhatás alapján 305
Sós József: A kemizáció egészségügyi problémái 327
Ubrizsy Gábor: A peszticidek káros mellék- és utóhatásának minimalizálása az integrális növényvédelem révén 347
Szabolcs István: Kemizáció és talajtermékenység 359
Nagy Barnabás: Régi lehetőségek és új remények a vegyszeres ártalmak csökkentésére a kártevő állatok elleni védekezésben 367
Josepovits Gyula: Környezetünk peszticid-szennyezéseinek elhárítása, illetve megelőzése 375
Dénes Anna és *Tarján Róbert:* Klórozott szénhidrogének maradékai élelmi és biológiai anyagokban 379
Virág Árpád: A herbicidek mikrobiológiai és molekuláris biológiai aspektusai 385
Sebestyén Olga: A kemizáció kihatása vízi ekoszisztémákban 389
Bordás Sándor, Cieleszky Vilmos, Czeglédi-Jankó Géza és *Avar Pál:* Aldrines szuperfoszfátgyártó üzemben dolgozók expozíciós vizsgálata 393
Cieleszky Vilmos és *Czeglédi-Jankó Géza:* Klórozott szénhidrogének szintjének vizsgálata az emberi vérben és a dinamikus egyensúly 399
Bakács Tibor: Település hygiene és a biológiailag aktív anyagok a környezetben 405
Mórik József: A levegő szennyezettségének mértéke ipari településeinken 417
Farkas Gyula és *Budvári Róbert:* Gázkromatográfiás vizsgálatok foszforsavészter mérgezések post mortem kimutathatóságára 425
Kemény Tibor és *Tarján Róbert:* Kísérletes vizsgálatok a DDT egészségkárosító hatásának megállapítására 431
Kertai Pál, Fáy Kálmánné és *Rácz Pál:* Polimerek daganat-okozó hatásának kísérletes vizsgálata 435
Dési Illés, Sós József és *Farkas Ildikó:* Idegrendszeri vizsgálatok jelentősége kémiai ártalmak korai felderítésében 437
Major Magda, Dési Illés, Farkas Ildikó és *Kertai Pál:* Egy vízderítésre használt koaguláns neurotoxikológiai vizsgálata 445
Juhász Jenő: A hydrazin-származékok kísérletes daganatkeltő hatása 453
Lehotzky Kornélia és *Bordás Sándor:* Experimentális adatok a szerves higanyvegyületek toxikológiájához 463
Pacséri Imre: Műanyagipari ártalmak a preventív vizsgálatok tükrében 469
Antal Attiláné: Talajáteresztő-képesség és a kemizáció 475
Csanády Mihály: Nehézfém- és ciánszennyezés terjedése talajvízben 481
Wéber Teréz, Antal Attila és *Berencsi György:* A kemizáció kapcsán felvetődő anaesthesiológiai problémák 495
Gaál Lászlóné: Felszíni vizeink radiohigiénés vizsgálata 499
Gáti Tibor, Gelencsér Ferenc és *Sós József:* Triortokrezilfoszfát krónikus kis adagjainak hatása a vérnyomásra 503

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA

V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK

KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVIII. KÖTET 1. SZÁM

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1967

V. OSZT. KÖZL.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

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

FŐSZERKESZTŐ

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVIII. KÖTET 1. SZÁM

SZERKESZTŐSÉG: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 26.

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V., ALKOTMÁNY UTCA 21.

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

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

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

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

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

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

1. *Acta 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 C hirurgica szerkesztősége, Budapest IX., Üllői út. 78/b.
Acta Medica szerkesztősége, Budapest VIII., Szigony u. 43.
ActaMicrobiologica 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

Orvostudományi Egyetem Cytológiai és Histológiai Intézete
(Nijmegen, Hollandia)

IMMUNHISTOLÓGIAI VIZSGÁLATOK KÍSÉRLETI NEPHRITISBEN

I. MASUGI NEPHRITIS

BEREGI EDIT*, az orvostudományok kandidátusa és MAYERSBACH H.

Közlésre érkezett: 1966. VIII. 4.

A Masugi nephritis immunhistológiai vizsgálatával számos szerző foglalkozott. Ezen vizsgálatok során egyes kutatók megállapították, hogy a nephrotoxicus antigén bevitele után a glomerulus basális membránja képezi a nephritis létrejöttének elsődleges alapját (*Greenspon* és *Krakower*) 1950, *Pressman*, *Hill* és *Foote* 1949). *Hill* és *Cruickshank* (1953), valamint *Cruickshank* és *Hill* (1953), immunfluorescens (If) módszer alkalmazásával megállapították emellett, hogy teljes veseellenes serum alkalmazása után nemcsak a veseglomerulusok basális membránján, hanem a tubulusok basális membránján, valamint más szövetekben, pl. a sarkolemmán és neurolemmán is fluorescencia figyelhető meg (*Hill* és *Cruickshank* 1953, *Cruickshank* és *Hill* 1953). Ily módon ezen szerzők szerint a nephrotoxikus antigén egy „általános basál membrán antigén", valószínűleg egy mucopolysaccharida. Csak ha glomerulusellenes serumot alkalmazunk, akkor lokalizálódik a fluorescencia a fent említett szerzők szerint kizárólag a glomerulusokra. Ezen vizsgálatokkal szemben más szerzők azt állítják, hogy az egész vese ellen irányuló antitest is kizárólag a glomerulus basális membránjára lokalizálódik, a tubulusok a reakcióban nem vesznek részt. (*Mellors* 1955, *Lange*, *Wenk*, *Wachstein* és *Noble* 1958, *Pfeiffer*, *Ditschuneit*, *Menk*, *Sandritter* és *Schulenburg* 1959, *Braun* 1965 stb.)

Ezen egymással ellentmondó irodalmi adatok alapján érdekesnek látszott a következő kérdések tisztázása:

1. Vajon az egymással ellentmondó irodalmi adatok nem az If. módszer során létrejövő technikai hibák következményei? Az immunhistológiai módszer során fellépő nem-specifikus festődés ugyanis hibás következtetésekhez vezethet, ha azt nem vesszük figyelembe (*Mayersbach* és *Schubert* 1960, *Mayersbach* 1962, 1965). Ezen nem-specifikus festődés csak a modern tisztítási technika alkalmazásával kerülhető el, ha a jelölt antitestet DEAE-ioncserélő oszlopon keresztül tisztítjuk (*Goldstein*, *Slizys* es *Chase* 1961; *Mc.Dewitt*, *Peters*, *Pollard*, *Harter* és *Coons* 1963).

* WHO ösztöndíjjal a nijmegeni egyetemen végzett munka. Szerző állandó címe: Pest megyei Tanács, Semmelweis Kórház Kórbonctani Osztály. Budapest VIII., Gyulai P. u. 2.

A kérdés tisztázása céljából vizsgálatainkhoz ezen modern technikával tisztított antitestet használtunk, emellett a műtermékek elkerülése céljából új módszert dolgoztunk ki a lokalizáció meghatározására. A veseellenes antitestet közvetlenül jelöltük fluoresceinisothiocyanate-al (FITC) és ezt befecskendezve vizsgáltuk meg a szövettanilag feldolgozott szervekben a veseellenes antitest in vivo elhelyezkedését. Ezen módszer alkalmazásával a nem-specifikus festődés lehetőségét teljesen kizárjuk, mert csak az in vivo létrejövő kötődésnek megfelelően találunk fluorescenciát.

2. Vizsgálatainkban a másik kérdés az volt, hogy az állatok korának van-e jelentősége a veseellenes antitest megkötésében, illetőleg a nephritis kifejlődésében. Ezen kérdés tisztázása céljából kísérleteinket fiatal (6 hónapos), valamint öreg (23 hónapos) állatokon összehasonlítólag végeztük. Újszülött állatok ugyanis *Feldman* (1964) adatai szerint, mint immunparalitikus állatok viselkednek. A nephrotoxikus serum beadása után közvetlenül albuminuria lép fel, valamint morphológiailag kimutatható elváltozások, azonban ez az elváltozás meggyógyul 4 héten belül. Ebben az életkorban a Masugi nephritis biphasisos lefolyásának megfelelő chronikus nephritis nem lép fel. Ezen vizsgálatok alapján érdekesnek látszott annak tisztázása, hogy az öregkorú állatok hogyan reagálnak a veseellenes serumra.

Kísérleti módszerek

A. Nephrotoxikus antiserum előállítása

A nephrotoxikus antitestet *Masugi* (1933) módszerével, *Heymann* és mtsai (1950) módosítása alapján nyulakban hoztuk létre, patkányveseemulziójának befecskendezése útján. Az immunizációt 30 nyúlban végeztük el, melyeket 6 csoportba osztottunk és az állatok egy része nagy mennyiségű (16,5 g egész patkányveseemulzió), másik része kis mennyiségű (8 g) patkányveseemulziót kapott i. p. a *Heymann* (1950) féle leírás alapján komplett Freund adjuvanssal (Difco), illetve anélkül. Az immunizációhoz használt emulzió részint supravitálisan vértelenített veséből származott (*Pearce* 1904), részint pedig ultraturrax-szal homogenizált és többszörösen átöblített veséből.

B. Géltechnika

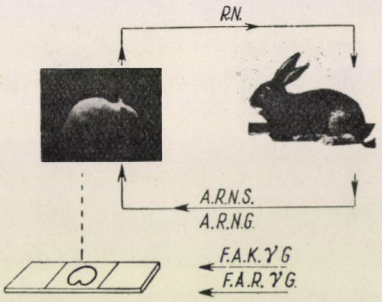
A nephrotoxikus serum, valamint az állatok vérének és szövetkivonatának vizsgálatához immunelektrophoresis mellett Ouchterlony-féle gél-lemezt használtunk.

C. *Immunhistológiai módszer*

Nyúl- és patkányglobulin immunhistológiai vizsgálata vesében (in vitro). Immunhistológiai vizsgálat céljából az anyag egy részét *Sainte-Marie* (1962) módszerével (hideg aethanol fixálás, paraffin beágyazás), más részét cryostattal dolgoztuk fel. A nyúl-, illetve patkányellenes globulint 1,5% FITC-vel (fluoresceinisothiocyanate-al jelöltük) és DEAE-sephadexen tisztítottuk. A kísérleti módszert sematikusan az I. táblázat ábrázolja. A specificitás megállapítása

I. táblázat

A patkányveseemulzió befecskendezése nyúlba (RN). Nyúlban termelt patkányveseellenes savó (ARNS), illetve patkányveseellenes gammaglobulin (ARNG) i. v. injekciója patkányba. A patkányvesében készített szövettani metszet inkubálása FITC-vel jelölt nyúlellenes gammaglobulinnal (FAKγG), illetve FITC-vel jelölt patkányellenes gammaglobulinnal (FARγG)



céljából kezeletlen nyulak serumának gammaglobulin frakcióját is hasonló módon jelöltük. Az igen erős, nem-specifikus festődés demonstrálása céljából kezeletlen nyúl teljes serumát 5% FITC-vel jelöltük és a szabad festék megkötése céljából Sephadex G 25 oszlopon tisztítottuk. Ezen vizsgálatot azért végeztük el, hogy összehasonlíthassuk a specifikus fluorescenciát a nem-specifikussal. Specificitási próba céljából a metszetek egy részét először jelöletlen antiserummal inkubáltuk, majd utána kezeltük a FITC-vel jelölt nyúlellenes, illetve patkányellenes gammaglobulinnal.

Fénymikroszkópos vizsgálat céljából a metszeteket haematoxilin eosin, Goldner-féle trichrom festéssel és PAS-sal festettük meg. Vizsgálatainkhoz a Leitz-féle Ortholux-mikroszkópot használtuk, a fényképezéshez pedig a mikroszkóp Orthomat automatikus kameráját.

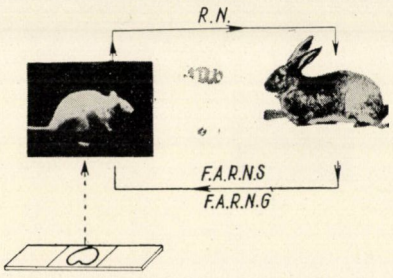
D. *A jelölt veseellenes serum in vivo lokalizációja*

Nyúlban termelt patkányveseellenes serumot, valamint annak gammaglobulin frakcióját 1,5% FITC-vel jelöltük, és a serumot a szabad festéktől Sephadex G 25 oszlopon tisztítottuk meg. Az ily módon elkészített veseellenes

serumot azután patkányokba i. v. befecskendeztük. Az állatok leölése után a szerveket azonnal eltávolítottuk és hideg aethanolban Sainte-Marie módszere alapján fixáltuk, illetőleg az anyag egy részét cryostátban lefagyasztottuk. A paraffinba ágyazott anyagból 7 mikron vastagságú metszeteket készítettünk, amelyeket petrol-aetherben történő deparaffinálás után levegőn szárítottunk és fluorescenciamentes fedőanyaggal, valamint pufferes glicerinnel fedtünk le. A kísérleti módszert sematikusan a II. táblázatban ábrázoltuk.

II. táblázat

Patkányveseemulzió befecskendezése nyúlba (RN). FITC-vel jelölt nyúlban termelt patkányveseellenes serum (FARNS), illetve patkányveseellenes gammaglobulin (FARNG) i. v. injekciója patkányba. A patkányveséből készített szövettani metszet közvetlen vizsgálata fluorescens mikroszkópon



E. *Kísérleti állatok*

Kísérleti állatként 86 fehér Wistar patkányt használtunk fel. 43 patkány fiatal, 6 hónapos, 43 patkány pedig öreg, 23 hónapos volt. Mindegyik állat 0,3 ml/100 g testsúly kapott i. v. az FITC-vel jelölt, illetőleg nem jelölt veseellenes savóból. A nephrotoxikus teljes serum fehérjetartalma 26,26 mg/ml volt, míg a gammaglobulin frakciónak 12,2 mg/ml. A kezeletlen nyúlserumnak 28 mg/ml, gammaglobulin frakciójának 13,8 mg/ml volt a fehérjetartalma. A komplementet 56 C°-on 30 percig történő melegítéssel inaktiváltuk az injekció előtt. Az állatokat az injekció beadása után 10, 30, 60, 90, 120 perc múlva, valamint 1, 4, 6, 8, 12, 20, 26 nap múlva, ill. 3 és ½ hónap után öltük le.

Előkísérletünkben a patkányok igen nagy százaléka az injekció beadása után néhány percen belül shockban elpusztult, ezért a kísérletet megelőző napon a patkányokat s. c. adott 0,2 ml patkányveseellenes savóval desensibilizáltuk. Ily módon shock a továbbiakban már nem lépett fel.

Eredmények

A. *Immunokémiai elváltozások*

A nyúlban termelt patkányveseellenes serum — függetlenül attól, hogy a nyulak sensibilisálása milyen módon történt — Ouchterlony gél módszerével kimutathatóan jelentős mennyiségű veseellenes antitesteket tartalmazott, de ugyanakkor patkányserumellenes komponensek is kimutathatók voltak. Ez utóbbi antitest azonban lényegesen kevesebb volt akkor, hogy ha a nyulakat supravitálisan vértelenített veseemulzióval immunizáltuk.

Ouchterlony-technika alkalmazásával a patkányokban a veseellenes serum befecskendezése után 8 nappal nyúlserumellenes antitestek voltak kimutathatók. Egyes állatok vérében még 3 és ½ hónappal a befecskendezés után is kimutatható volt nyúlellenes antitest.

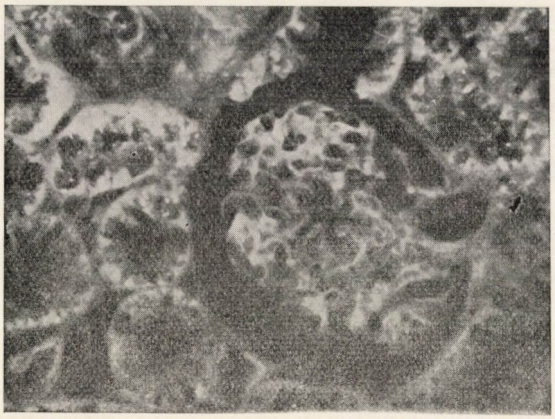
B. *Fluorescens mikroszkópos elváltozások*

1. *FITC-vel jelölt patkányveseellenes serum (FARNS), illetve patkányveseellenes gammaglobulin (FARNG) in vivo lokalizációja.*

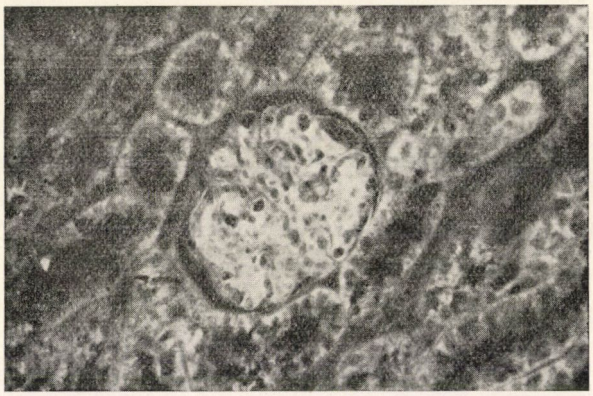
Már 10 perccel a FARNS, illetve FARNG i. v. befecskendezése után a vesében jelentős fluorescencia mutatható ki. A jelölt serum (FARNS) megkötődik a glomerulus kacsok basális membránján, emellett azonban fluorescencia mutatható ki a kanyarulatos csatornák hámsejtjének basális részében, továbbá azok basális membránján (1. ábra). Ha később öljük le a patkányokat, akkor a glomerulusok basális membránjának a fluorescenciája növekszik, ugyanakkor a kanyarulatos csatornák fluorescenciája azonos marad (2. ábra). 14 nappal az injekció után vizsgálva a veséket, csak a glomerulusok basális membránja mutat fluorescenciát, a tubulusokban már nem látható. FARNG befecskendezése után azonos a szöveti kép, csak a tubulusokban észlelhető ilyenkor kisebb mérvű fluorescencia, mint FARNS után.

Párhuzamosan befecskendeztünk FITC-vel jelölt kezeletlen nyúlserumot is patkányokba, és ilyenkor lényegesen eltért a szöveti kép. 2 órával ugyanis az injekció után finom fehérjelerakódás figyelhető meg a glomerulus kacsokon, a tubulusokban csak kisfokú a fluorescencia; 24 óra múlva már erősebben tárolják a tubulus hámsejtek a fluoreskáló fehérjét, míg a glomerulus kacsokból a fluorescencia teljesen eltűnik (3. ábra). A kísérletekben a fiatal és idős állatok csoportjában a fluorescencia teljesen azonos volt.

A vesén kívül megvizsgáltuk az egyéb szerveket is (máj, lép, tüdő, szív, trachea, oesophagus, here ill. ovarium) hasonló módszerrel annak eldöntése céljából, hogy vajon más szervben levő basális membrán reagál-e a veseellenes antitesttel. Ezen vizsgálataink során arra a megállapításra jutottunk, hogy más szervek basális membránján, valamint sejtjeiben nincs a vesé-



1. ábra. Patkányvese metszete 10 perccel az i. v. adott FITC-vel jelölt veseellenes savó befecskendezése után. A veseglomerulus basális membránján jellegzetes fluorescencia figyelhető meg. Hasonló jellegű fluorescencia van a tubulus hámsejtekben is (Sainte-Marie módszerével beágyazott metszet)



2. ábra. Patkányvese metszete 1 órával az i. v. adott FITC-vel jelölt veseellenes savó befecskendezése után. A veseglomerulus basális membránján a fluorescencia nagyobb mérvű, mint az 1. ábrán látható. A tubulusokban változatlan a fluorescencia jellege (Sainte-Marie módszerével beágyazott metszet)

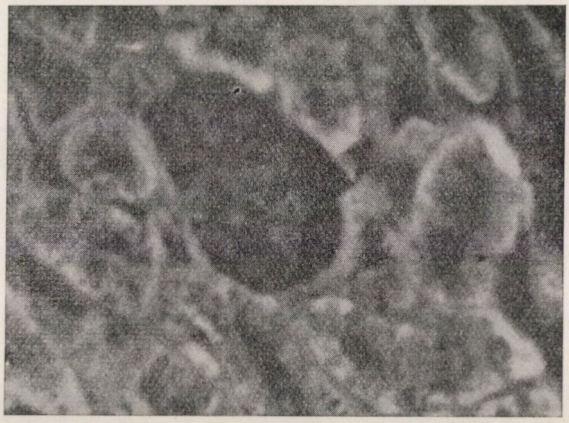
III. táblázat

FARNS photometriás meghatározása patkányserumból (495 m μ-nál)

Injekció után eltelt idő	mg ARNS / ml patkányserum
10 perc	$2{,}20 \times 10^{-3}$
30 perc	$1{,}79 \times 10^{-2}$
60 perc	$1{,}20 \times 10^{-2}$
90 perc	$1{,}20 \times 10^{-2}$

ben kimutatható fluorescenciához hasonló fluorescencia, FARNS, illetve FARNG felvétel tehát csak a vesében van.

A fluoreskáló, befecskendezett ARNS-nek a vérből való eltűnését photometriás mérésekkel határoztuk meg, melynek eredményét a III. táblázatban tüntettük fel. A táblázatból világosan látható, hogy amint a fluorescencia növekszik a veseszövetben, ugyanúgy csökken a FARNS a serumban.

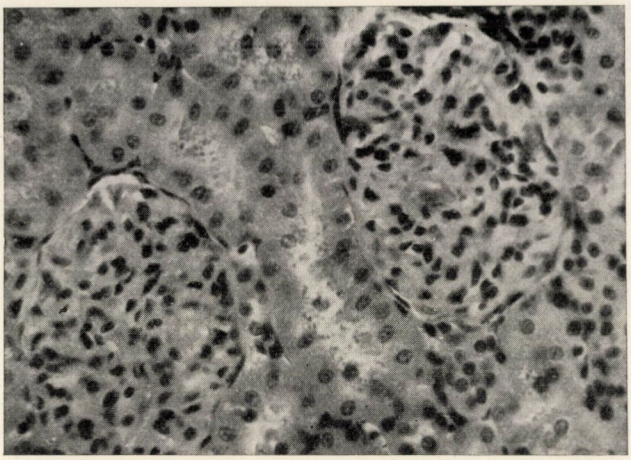


3. ábra. Patkányvese metszete 24 órával az i. v. adott FITC-vel jelölt normál nyúlserum befecskendezése után. A glomerulusokban jóformán semmi fluoreskáló fehérje sem mutatható ki. A tubulusok azonban a fluoreskáló nyúlserumot tárolják

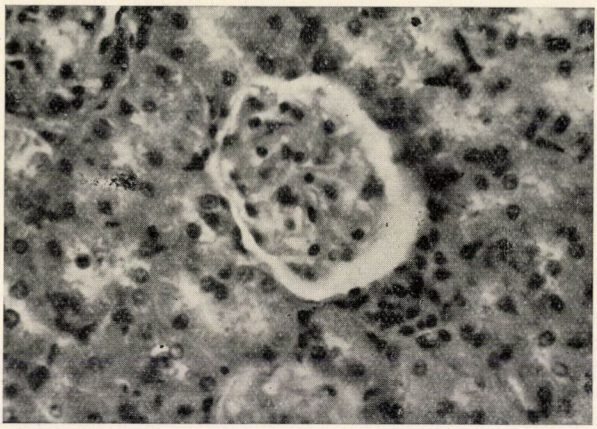
2. Immunhistológiai elváltozások

a) *A befecskendezett ARNS és ARNG vizsgálata a vesében* G). FITC-vel jelölt nyúlellenes gamma globulinnal (FAKγG). Ezen vizsgálatok során patkányok veséjét az ARNS, illetve ARNG befecskendezése után 10, 30, 60, 90, 120 perccel, valamint 1, 4, 6, 8, 12, 20 és 26 nappal, valamint 3 és ½ hónappal vizsgáltuk a klasszikus immunhistológiai módszerrel, valamint normál szövettani módszerrel.

Fénymikroszkópos vizsgálattal megállapítottuk, hogy 6—8 nappal a nephrotoxikus serum beadása után szövettanilag kimutatható nephritis lép fel a patkányokban. Ezen korai szakaszban lényeges különbséget tudtunk kimutatni a fiatal és az öreg állatok glomeruláris reakciója között. A fiatal patkányok veseglomerulusai jelentősen megnagyobbodottak, sejtdússá váltak, bennük az endothelsejtek proliferációja jól kimutatható volt (4. ábra), ugyanakkor a basális membrán csak mérsékelt megvastagodást mutatott. Öreg patkányokban ezzel szemben a glomerulus basális membránjának jelentős megvastagodása volt szembetűnő, míg sejtproliferációt alig találtunk (5. ábra). A későbbi stádiumban ez a különbség már nem volt kimutatható, és 3 és ½ hónappal az injekció után mindkét korcsoportban a glomerulusokban nagyfokú sclerosis volt észlelhető.



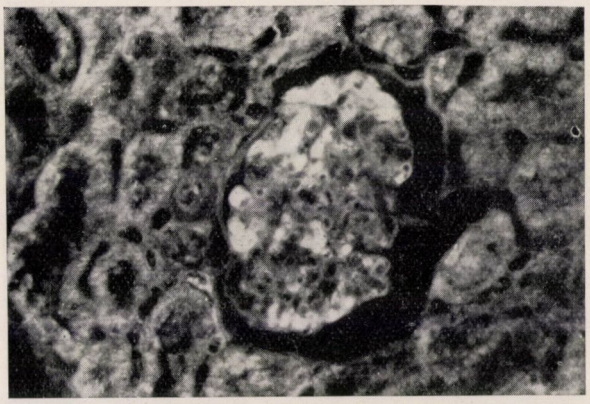
4. ábra. A glomerulonephritis szövettani képe fiatal, 6 hónapos patkányban. 8 nappal az i. v. adott veseellenes antitest befecskendezése után a veseglomerulusok megnagyobbodtak, sejtdúsak a fellépő sejtproliferatio következtében. A glomerulus basális membránja csak jelentéktelen kiszélesedést mutat (Haematoxilin-eosin festés 400× nagyítás)



5. ábra. A glomerulonephritis szövettani képe idős, 23 hónapos patkányban, 8 nappal az i. v. adott veseellenes antitest befecskendezése után. A felvétel a 4. ábrával azonos nagyításban történt és a képen jól látható, hogy az idős patkány veseglomerulusa jóval kisebb, mint a fiatal patkányé, és a sejtek proliferatiót nem mutatnak. Ugyanakkor a glomerulus basális membránja jelentősen kiszélesedett (Haematoxilin eosin festés, 400× nagyítás)

Immunhistológiai vizsgálat kapcsán (direkt módszer alkalmazásával) a befecskendezett ARNS-t FITC-vel jelölt nyúlellenes gammaglobulinnal mutattuk ki. Ezen módszer alkalmazása során megállapítottuk, hogy azon állatok veséjében, melyek shockban 10 perccel az injekció beadása után elpusztultak, a glomerulusokban, valamint a capillárisokban fluoreskáló thrombusok vannak (6. ábra). A tubulusok fluorescenciát alig mutatnak.

Összehasonlítva a klasszikus immunhistológiai módszert az előzőekben leírt in vivo alkalmazott módszerrel (FARNS, illetve FARNG i. v. befecskendezése), megállapíthattuk, hogy az eredmények teljesen hasonlóak. A glomerulusokban már 10 perc múlva kimutatható a klasszikus immunhistológiai



6. ábra. Patkányvese immunhistológiai vizsgálata a nyúlban termelt patkányveseellenes savó kimutatása céljából. Az állat 10 perccel a patkányveseellenes savó befecskendezése után shockban elpusztult. A szövettani metszeteket FITC-vel jelölt nyúlellenes gammaglobulinnal inkubáltuk (direkt módszer). A képen jól látható, hogy a glomerulus kacsokban fluoreskáló thrombusok vannak, és a glomerulus basális membránja is fluoreskál (Sainte-Marie módszerével beágyazott metszet)

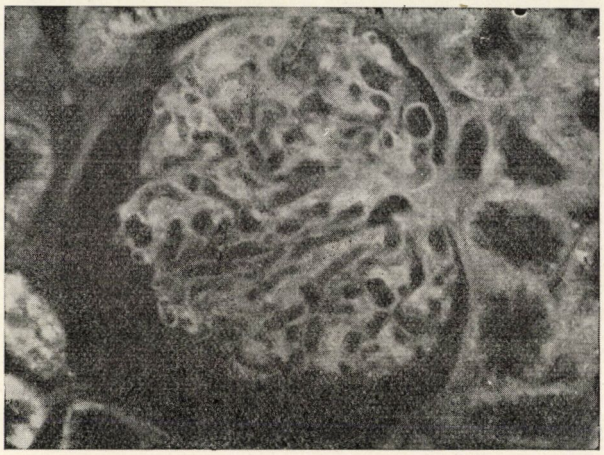
módszer alkalmazása után is a basális membrán fluorescenciája. A fluorescencia megjelenése azonos gyorsasággal következik be mindkét korcsoportban. Még 20 nappal az injekció után is igen nagymérvű a glomerulusok basális membránján észlelhető fluorescencia (7. ábra). 3 és ½ hónappal az injekció után már csak foltokban mutatható ki a glomerulus kacsokon ARNS.

Az elvégzett specificitási próba, a metszet előkezelése FITC-t nem tartalmazó nyúlellenes gammaglobulinnal, majd pedig ezután kezelése FITC-vel jelzett nyúlellenes gammaglobulinnal, azt mutatta, hogy a folyamat specifikus, mert ily módon nem jön létre a glomerulus fluorescenciája. Hasonlóképpen nem kaptunk a glomerulusokon fluorescenciát akkor, amikor a metszeteket jelölt, ellenanyagot nem tartalmazó nyúlserummal inkubáltuk, ellenben jelentős nem-specifikus festődés lépett fel a tubulus hámsejteken.

b) *Patkány gammaglobulin kimutatása FITC-vel jelölt patkányellenes gammaglobulinnal (FARγG).* 10 perccel az injekció után már kimutatható a klasszikus immunhistológiai módszerrel patkány gammaglobulin a glomerulus basális membránján. 6—8 nap múlva a nephritis kifejlődése után a fluorescencia a glomerulus basális membránon még kifejezettebb lesz. Az immunhistológiai kép teljesen azonos azzal, amit FITC-vel jelölt nyúlellenes gammaglobulin hatására írtunk le, a fluorescencia azonban kevésbé intenzív a pat-

kány gammaglobulin kimutatásakor, mint a nyúl gammaglobulin kimutatásakor.

c) *Kezeletlen patkányvese-metszetek reakciója FITC-vel jelölt patkányveseellenes globulinnal (FARNG).* Ezen vizsgálataink során kezeletlen patkányok veséjét részint *Sainte-Marie* módszerével fixáltuk és beágyaztuk, részint cryostatba fagyasztottuk, majd pedig a metszeteket DEAE-sephadexen tisztított FITC-vel jelölt patkányveseellenes gammaglobulinnal inkubáltuk. Ezekben az esetekben azonban a glomerulus basális membránja fluorescenciát



7. ábra. Patkányvese immunhistológiai vizsgálata. 20 nappal az i. v. adott patkányveseellenes savó befecskendezése után FITC-vel jelölt nyúllellenes gammaglobulinnal jelentős fluorescencia található a glomerulus basális membránján, kismérvű a tubulusok hámsejtjeiben (Sainte-Marie módszerével beágyazott metszet)

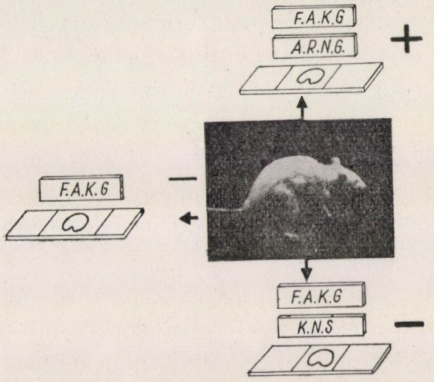
nem mutatott. Erős és specifikus reakciót tudtunk azonban abban az esetben kimutatni, ha a direkt-módszer helyett a sandwich-módszert alkalmaztuk. Ezt oly módon végeztük, hogy a cryostat-metszeteket először ARNG-vel inkubáltuk különböző ideig (10, 30, 60, 90, 120 percig), majd öblítés után 30 percig FITC-vel jelölt nyúllellenes gammaglobulinnal inkubáltuk. Ilyenkor kifejezett fluorescenciát tudtunk kimutatni a glomerulus basális membránon, ami arra utal, hogy a patkányveseellenes globulin a kezeletlen patkány veséjében in vitro is megkötődött. A módszer sematikus ábrázolása a IV. táblázatban látható.

Megbeszélés

Géltechnika alkalmazásával kimutattuk, hogy a patkányveseellenes serum parkányserumellenes komponenseket is tartalmaz. Ezek a patkányserumellenes komponensek akkor is kimutathatók voltak — bár kisebb mér-

IV. táblázat

Kezeletlen patkányvese metszetének inkubálása nyúlban termelt patkányveseellenes gammaglobulinnal (ARNG), majd utána FITC-vel jelzett nyúlellenes gammaglobulinnal (FAKG), az eredmény positív. Kontrollként a kezeletlen patkányvese metszetét FITC-vel jelölt nyúlellenes gammaglobulinnal (FAKG) kezeltük, az eredmény negatív volt, valamint ugyancsak negatív eredményt kaptunk, ha a vesemetszetet kezeletlen nyúlvese emulziójával (KNS) inkubáltuk, majd utána kezeltük FITC-vel jelzett nyúlellenes gammaglobulinnal (FAKG)



tékben —, amikor az immunizáláshoz használt patkányvesét supravitálisan átmostuk. Ez a megfigyelésünk arra utal, hogy ebben az esetben vagy a sejtalkatrészekhez kötött serumkomponensek ellen termelődött az ellenanyag, vagy pedig a sejtfehérjék ellen, amelyek immunizációs hatása hasonló a serumfehérjékhez. Lehetségesnek tartjuk, hogy a serumkomponensekkel szemben termelődött antitestek okozták kísérleteink során a súlyos shockokat. Különböző szerzők a nephrotoxicus savó hatására fellépő shockot a savóban levő haemolysinekre vezetik vissza. *Göbel—Schmitt* (1950) szerint ezek a haemolysinek erythrocyta suspensióval is csak nehezen távolíthatók el. *Boss* (1965) szerint azonban, ha a nephrotoxicus serumot 4 napig patkány teljes vérével inkubáljuk, a shock jelenség meggátolható. Ily módon az irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy kísérletünk során a shock jelenségek hasonló okra vezethetők vissza. Említésre méltónak tartjuk azon megfigyelésünket is, hogy ha a veseellenes antitestet sterilen ampulláztuk és hideg helyiségben tároltuk (4 C°) 3 hónapig, majd ismét befecskendeztük patkányokba, akkor jóval kevesebb állat pusztult el shock következtében, noha az elvégzett Ouchterlony-test veseellenes antitesteket mutatott ki.

Vizsgálatunk során megállapítottuk, hogy az in vivo alkalmazott fluorescens technika — amikor a patkányoknak FITC-hez kötött patkányveseellenes savót, illetve annak gammaglobulin frakcióját fecskendeztük be intravénásan — a legalkalmasabb arra, hogy az immunfluorescens módszer alkalmazása során fellépő nem-specifikus reakciót kiküszöböljük. Ezen módszer segítségével közvetlenül követhetjük, hogy a jelölt nephrotoxicus savó, illetve annak gammaglobulin frakciója intravitálisan hol rakódik le. Össze-

hasonlítva ezen speciális savó megjelenését jelölt normális, antitestet nem tartalmazó nyúlsavóval, lényeges különbséget tudtunk kimutatni. A jelölt nephrotoxicus savó, illetve annak gammaglobulin frakciója 10 perc múlva a befecskendezés után a glomerulusok basális membránján kimutatható volt, valamint a tubulus hámsejtekben is, és ha hosszabb idővel az injekció után öltük le a patkányokat, akkor a glomerulusok fluorescenciája még fokozódott, a tubulusokban a fluorescencia változatlan maradt. Ugyanakkor a jelölt normális nyúlsavó 2 órával a befecskendezés után csak kis mennyiségben volt kimutatható a glomerulusokban és tubulusokban, és 24 órával az injekció után a glomerulusokban a fluorescencia teljesen megszűnt, míg a tubulusokban még kimutatható volt.

Ezek a leletek teljes mértékig összhangban vannak azokkal a mérésekkel, amelyeket a keringő vérből végeztünk a fluorescáló antiserum clearancenek meghatározása céljából.

Pfeiffer és mtsai (1960) immunelektrophoresissel mutatta ki a befecskendezés után a nephrotoxicus savó vérből való eltűnését. *Sarre* és *Wirtz* (1942) kísérlete szerint 30 perccel a befecskendezés után a veseellenes antitestek nagy része már a vesében kötődik. *Pressman*, *Hill* és *Foote* (1949), valamint *Unanue* és *Dixon* (1965) radioaktív isotoppal jelölték a nephrotoxicus savót és ily módon követték útját a szervezetben és hasonló eredményre jutottak, mint amit mi is megállapítottunk a FITC-vel jelölt veseellenes savó befecskendezése során. Az autoradiographiával szemben azonban a fluorescens mikroszkópos eljárás egyszerűségénél fogva jobban használható, emellett a morphológiai lokalizáció is könnyebb ezen eljárás alkalmazásakor. A fluorescens módszer hátránya azonban, hogy kevésbé érzékeny, mint az autoradiographia. Valószínűleg evvel magyarázható, hogy mi vizsgálataink során nem tudtunk egyéb szervek basális membránján fluorescenciát kimutatni, emellett szerepe lehet ebben annak is, hogy mi az irodalomban olvasható igen nagy adag nephrotoxicus savóval szemben, viszonylag kis mennyiséget fecskendeztünk az erősen hatékony savónkból az állatoknak.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy fluorescáló patkányveseellenes savó intravitális lokalizációja teljes mértékben megegyezik azzal, amit akkor kapunk, ha jelöletlen patkányveseellenes savót, illetve annak gammaglobulin frakcióját fecskendezzük be és a lerakódást FITC-vel jelölt nyúlellenes gammaglobulinnal vizsgáljuk szövettani metszetekben. Miután az in vivo módszer és a klasszikus immunfluorescens módszer teljesen azonos eredményhez vezetett, emellett az elvégzett kontrollok negatív eredményt adtak, mindez arra utal, hogy megfelelő technikával a modern tisztítási módszerekkel alkalmazott immunmorphológiai technika megbízható és specifikus kötődés kimutatására alkalmas. Emellett vizsgálataink során kétségtelenné vált, hogy egész vesével végzett immunizálás során képződött veseellenes antitestek nemcsak a glomerulusokkal reagálnak, hanem a tubulusokkal is. Ez igen reálisnak

látszó megállapítás, mert semmi ok sincs arra, hogy feltételezzük, hogy a tubulusok immunológiailag némák maradnak.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy 6—8 nappal a nephrotoxikus savó befecskendezése után szövettanilag nephritis figyelhető meg, ugyanebben az időben pedig a glomerulus basális membránon FITC-vel jelölt nyúlellenes gammaglobulinnal jelentős — a tubulusokban kisebb mérvű — fluorescencia mutatható ki.

A klasszikus immunfluorescens módszer alkalmazásával patkány gammaglobulin megjelenését is megállapítottuk. Már 10 perccel a nephrotoxikus savó befecskendezése után FITC-vel jelölt patkányellenes gammaglobulinnal inkubálva a metszeteket fluorescenciát találtunk a glomerulusokban, ugyanakkor a tubulusok reakciót alig mutattak. Vizsgálataink során felmerült, hogy vajon mivel magyarázható ezen patkány gammaglobulin korai megjelenése? Irodalmi adatok szerint a patkány gammaglobulin a Masugi nephritis biphasisos lefolyásának megfelelően (*Lange* és mtsai 1958, *Hammer* és *Dixon* 1963, *Feldmann* 1963) az 5—6. napon mutatható ki a glomerulus basális membránon, a nephritis lefolyásának második phasisában. Ily módon nem tartjuk elképzelhetőnek, hogy a nyúlsavó ellen termelt igen gyors antitest képződéséről van szó. Elgondolásunk szerint a patkány gammaglobulin lecsapódása a glomerulusokon a közvetlenül fellépő komplementfixáció következménye. *Vogt* és *Kochem* (1961), valamint *Burkholder* (1961) FITC-vel jelölt antikomplementtel a nephritis ezen korai stádiumában is már komplementkötést mutatott ki a basális membránon. A komplement komponensek a globulinellenes sérumokkal reagálnak — ezen alapszik tulajdonképpen *Goldwasser* és *Shephard* (1958) immunhistológiai komplement kimutatási módszere is —, ily módon feltételezzük, hogy kísérleteinkben az alkalmazott patkányellenes gammaglobulin is a komplement komplexumokkal reagált.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az irodalomban észlelhető ellentmondások arra vezethetők vissza, hogy sok esetben nem megfelelő technikával történt az immunfluorescens vizsgálatok végrehajtása, nem alkalmazták a modern tisztítási és szövettani módszereket. Megállapítottuk továbbá öreg és fiatal állatok párhuzamos vizsgálata során, hogy a veseellenes antitest mindkét korcsoportban egyforma gyorsasággal kötődik meg a glomerulus basális membránon, azonban a nephritis korai időszakában — 6—8 nappal a nephrotoxicus savó befecskendezése után — lényeges morphológiai eltérés található idős és fiatal állatok glomerulusain. Fiatal állatokban a glomerulusok proliferatív jellegű elváltozása uralja a szöveti képet, míg idős patkányokban a glomerulus basális membránjának a jelentős megvastagodása van előtérben, és sejt proliferációt nem találunk. A nephritis későbbi időszakában ez a különbség a két korcsoport között eltűnik.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a Masugi nephritisben létrejövő veseelváltozásokkal foglalkoztak immunfluorescens módszer alkalmazásával. Vizsgálataikban összehasonlították a klasszikus immunfluorescens módszer eredményét az általuk kidolgozott in vivo módszerrel, amelynek során FITC-vel jelölt veseellenes savó, illetve annak gammaglobulin frakciójának kötődését nézték meg a vesében. Megállapították, hogy a két módszerrel azonos eredmény érhető el és hogy 10 perccel a veseellenes antitest befecskendezése után, az már a veseglomerulusokon és a tubulus hámsejtekben kimutatható. Az idő előrehaladásával a glomerulusokon a lerakódás fokozódik, a tubulusokban változatlan marad. 3 és ½ hónappal a veseellenes antitest befecskendezése után már csak foltokban található veseellenes savó a glomerulus kacsokon.

IRODALOM

Boss, J. H.: J. Histochem. Cytochem. **13,** 350 (1965).
Braun, D.: Virch. Arch. Path. Anat. **339,** 308 (1965).
Burkholder, P. M.: J. Exptl. Med. **114,** 605 (1961).
Cruickshank, B. és *Hill, A. G. S.:* J. Path. Bacter. **66,** 283 (1953).
McDevitt, H. O., Peters, J. H., Pollard, L. W., Harter, J. G. és *Coons, A. H.:* J. Immunol. **90,** 634 (1963).
Feldman, J. D.: In „Immunopathology" Proc. 3rd Intern. Congr. edit. Graber P. und Miescher P. Benno Schwabe Basel, 1963, pp. 263—281.
Goldwasser, R. A. és *Shepard, C. C.:* Immunol. **80,** 122 (1958).
Göbel—Schmitt, L.: Virch. Arch. **318,** 503 (1950).
Greenspon, S. A. és *Krakower, C. A.:* A. M. A. Arch. Path. **49,** 291 (1950).
Goldstein, G., Slizys, I. S. és *Chase, M. W.:* J. Exper. Med. **114,** 89 (1961).
Hammer, D. K. és *Dixon, F. J.:* J. Exp. Med. **117,** 1019 (1963).
Heymann, W., Gilkey, C. és *Slehar, M.:* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **73,** 385 (1950).
Hill, A. G. S. és *Cruickshank, B.:* Brit. J. Exp. Path. **34,** 27 (1953).
Lange, K., Wenk, E. J., Wachstein, M. és *Noble, J.:* Am. J. Med. Sci. **236,** 767 (1958).
Masugi, M.: Beitr. Path. Anat. **91,** 82 (1933).
Mayersbach, H.: Ann. Histochem. Suppl. **2,** 113 (1962).
Allergie und Immunitätsforschung **1,** 19 (1965).
Mayersbach, H. és *Schubert, G.:* Acta Histochem. **10,** 44 (1960).
Mellors, R. C.: Histochem. Cytochem. **3,** 284 (1955).
Pearce, T., id. Heymann, W. és *mtsai:* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **73,** 385 (1950).
Pfeiffer, E. F., Ditschuneit, J. G., Menk, W., Sandritter, W. és *Schulenburg:* Verh. dtsch. Ges. inn. med. **65,** 450 (1959).
Pressman, D., Hill, R. F. és *Foote, F. W.:* Science **109,** 65 (1949).
Sainte-Marie, G.: J. Histochem. Cytochem. **10,** 250 (1962).
Sarre, H. és *Wirtz, H.:* Dtsch. Arch. Klin. Med. **189,** 1 (1942).
Unanue, E. R. és *Dixon, F. J.:* J. Exp. Med. **121,** 697 (1965).
Vogt, A. és *Kochen, H. G.:* Amer. J. Path. **39,** 379 (1961).

Orvostudományi Egyetem Cytológiai és Histológiai Intézete
(Nijmegen, Hollandia)

IMMUNHISTOLÓGIAI VIZSGÁLATOK KÍSÉRLETI NEPHRITISBEN

II. A NEPHROTOXIKUS SERUM FAJ-SPECIFICITÁSÁNAK KÉRDÉSE

BEREGI EDIT*, az orvostudományok kandidátusa és MAYERSBACH H.

Közlésre érkezett: 1966. VIII. 4.

Az irodalom áttekintése során megállapíthattuk, hogy a Masugi típusú nephritis létrehozásához általában mindig homolog fajú állatokat használtak, azaz amely állatból a veseemulsiót előállították, ugyanazon állatfajba történt a veseellenes serum beoltása (*Lange* és munkatársai 1958, *Feldmann* 1964). A csatolt táblázatból, mely *Lange* és mtsainak (1958) munkájából származik, világosan látható, hogy a vese-donor állat több ízben változott különböző szerzők kísérletében és az emulsiót kapó állatfaj is különböző volt, ugyanakkor a veseellenes savót mindig ugyanazon állatba fecskendezték vissza, amely állatból a veseemulsio származott.

I. táblázat

Szerzők neve	Közlés időpontja	Donor állat és általa adott szerv	Antitestképző állat	Antitestet kapó állat
Lindemann W.	1900	nyúlvese	tengerimalac	nyúl
Masugi M.	1933	patkányvese	nyúl	patkány
Masugi M.	1934	nyúlvese	kacsa	nyúl
Smadel W.	1937	patkányvese	nyúl	patkány
Foute P. J.	1941	kutyavese	csirke	kutya
Kay C. F.	1942	nyúlvese	kacsa	nyúl
Seegal B.	1946	patkány placenta	nyúl	patkány
Heymann W.	1951	patkányvese	nyúl	patkány
Lange K.	1951	nyúlvese	kacsa	nyúl
Lange K.	1955	patkányvese	kacsa	patkány
Stabley R. W.	1956	kutyavese	nyúl	kutya
Stickler G. B.	1956	kutyavese	nyúl	kutya
Mellors R. C.	1956	nyúlvese	kacsa	nyúl
Stavitsky A. B. és mtsai	1956	patkányvese	kacsa	patkány
Lange K.	1957	nyúlvese	csirke	nyúl

Lange, *Wenk*, *Wachstein* és *Noble* (Am. J. Med. Sci. 236, 767, 1958) cikkében közölt összeállítás alapján.

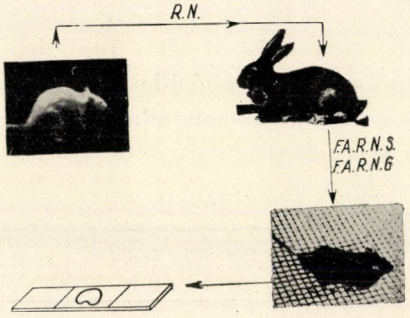
Előző munkánkban patkányban előidézett Masugi nephritis kérdésével foglalkoztunk. Ezen vizsgálatunk során igen komoly nehézséget jelentett, hogy a nephrotoxikus savó beadása után a patkányok igen nagy százaléka

* WHO ösztöndíjjal a nijmegeni egyetemen végzett munka. Szerző állandó címe: Pest megyei Tanács, Semmelweis Kórház, Budapest VIII., Gyulai P. u. 2.

pusztult el shockban. Néhány szerző foglalkozik Masugi nephritis kapcsán a fellépő shock kérdésével, és ezen vizsgálók megállapítása szerint a veseellenes serum haemolysintartalma a felelős a fellépő shockért. Ezen haemolysineket akkor is megtaláljuk, ha a veséket supravitiálisan alaposan átöblítjük physiologiás sóoldattal, vagy pedig ha a szervemulsiót magát mossuk át többször cserélt physiologiás konyhasóoldattal. Éppen ezért egyes szerzők a veseellenes savót adsorbeálták patkány-vörösvérsejtekkel, vagy teljes vérrel, azonban az eredmények ilyenkor is különbözőek voltak; egyes esetben sikerült a shockhatást kivédeni, más esetben a kísérlet sikertelennek bizonyult (*Göbel—Schmitt* 1950, *Boss* 1965).

II. táblázat

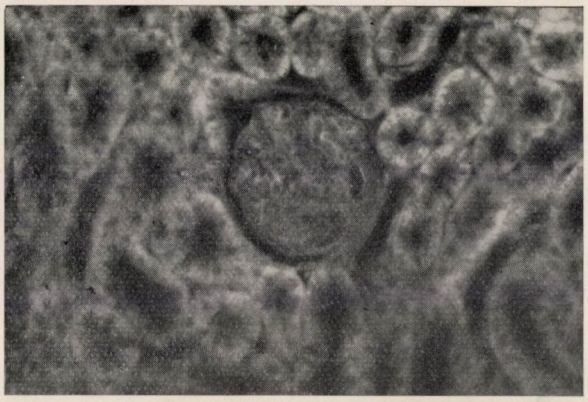
Wistar patkány vese-emulsiójának (RN) befecskendezése házinyúlba. FITC-vel jelzett patkányveseellenes serum (FARNS), illetve patkányveseellenes gamma globulin (FARNG) i. v. adása egérbe, valamint sivatagi patkányba



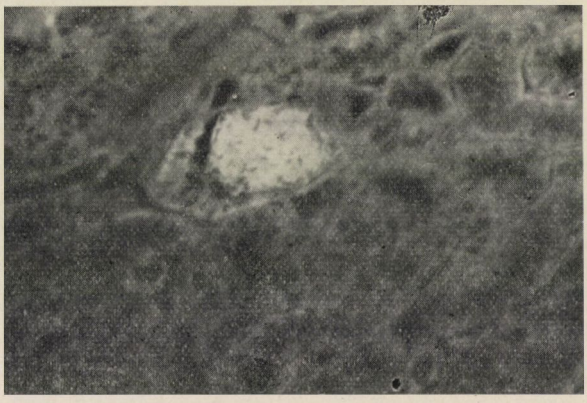
Kísérletünkben nyúlban termelt patkányveseellenes savó, illetve veseellenes gammaglobulin i. v. injekciója után (0,3 ml/100 g testsúly) igen sok esetben lépett fel patkányokban súlyos shock, és az állatok egy része az injekció után néhány perccel elpusztult (*Beregi* és *Mayersbach* 1967). Ez késztetett bennünket arra, hogy vizsgáljuk meg, vajon hasonló shock létrejön-e más állatfajban is. Vizsgálatainkhoz egereket és sivatagi patkányokat (meriones unguiculatus) használtunk. Ezen állatokba fecskendeztük be a nyúlban termelt patkány- (Wistar patkány) veseellenes serumot, illetve gammaglobulint. Ezen két állatfajba jóval nagyobb adag nephrotoxikus savót fecskendeztünk be mint a Wistar patkányokba, a sivatagi patkányoknak 1,25 ml/100 g testsúly, az egereknek 1 ml/100 g testsúly adtunk i. v. Egyik állatfajban sem jött létre egyetlen kísérletünkben sem shock ilyen nagy adag veseellenes savó befecskendezése során sem.

Ezen megállapításunk után érdekesnek látszott annak megvizsgálása, hogy a patkányveseellenes savó hasonlóan viselkedik-e ezen más fajban is, azaz kötődik-e és milyen gyorsan a glomerulus basális membránon és létrehoz-e nephritist egérben és sivatagi patkányban?

Kísérleteinket 20 db egéren és 20 db sivatagi patkányon (meriones unguiculatus) végeztük el. A kísérlet értékeléséhez szövettani feldolgozás mellett immunfluorescens módszert használtunk, melyben az anyag előállítása és feldolgozása mindenben megegyezett az előzőek során leírtakkal (*Beregi* és *Mayersbach* 1967).



1. ábra Sivatagi patkány veséje i. v. adott FITC-vel jelzett patkány-(Wistar patkány) vese ellenes savó befecskendezése után 10 perccel
A veseglomerulusok basális membránján, valamint a tubulus hámsejtekben fluorescencia figyelhető meg (Sainte-Marie módszerével beágyazott metszet)



2. ábra. Egér veséje i. v. adott FITC-vel jelzett patkányveseellenes gammaglobulin befecskendezése után 24 órával. A veseglomerulusok basális membránján jóval kifejezettebb fluorescencia figyelhető meg, mint az előző esetben. A tubulusok fluorescenciát nem mutatnak (Sainte-Marie módszerével beágyazott metszet)

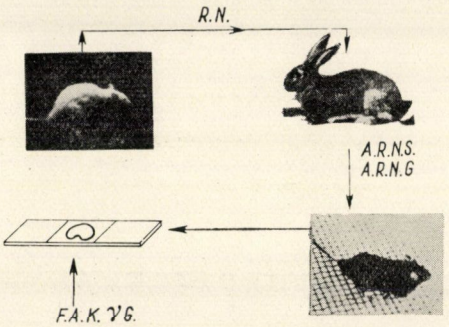
Vizsgálatunk első részében 10 db egérbe és 10 db sivatagi patkányba FITC-val (fluorescein isothiocyanate) jelölt patkány (Wistar patkány)-ellenes savót, illetve gammaglobulint fecskendeztünk be i. v. A kísérlet sematikus ábrázolását a II. táblázat mutatja. Az állatokat 10 perc, 30 perc, 60 perc, 120 perc és 24 óra múlva az injekció után öltük le. A veséket azonnal hideg aethanolba fixáltuk és *Sainte-Marie* módszere alapján dolgoztuk fel. Megálla-

pítottuk, hogy már 10 perccel a patkányveseellenes savó befecskendezése után a glomerulus basális membránon egérben és sivatagi patkányban fluorescencia figyelhető meg (1. ábra), mely hosszabb idő elteltével még kifejezettebb lesz, ugyanakkor a tubulusokon igen kismérvű fluorescencia van (2. ábra).

Kísérletünk második részében 10 db egérben és 10 db sivatagi patkányban az i. v. adott patkányveseellenes savó chronicus hatását vizsgáltuk. A kísérlet sematikus ábrázolása a III. táblázatban látható. Az állatok veséjét az injekció beadása után 8 nappal, 14 nappal és 3 hónappal vizsgáltuk meg.

III. táblázat

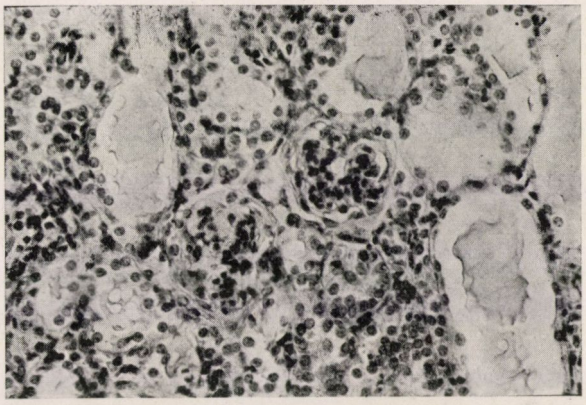
Wistar patkány veseemulsiójának (RN) befecskendezése házinyúlba. Patkányveseellenes serum (ARNS), illetve veseellenes gammaglobulin (ARNG) i. v. adása egérbe, valamint sivatagi patkányba. Ez utóbbi állatok veséjének immunhistológiai vizsgálata FITC-vel jelzett nyúlellenes gammaglobulinnal (FAKγG)



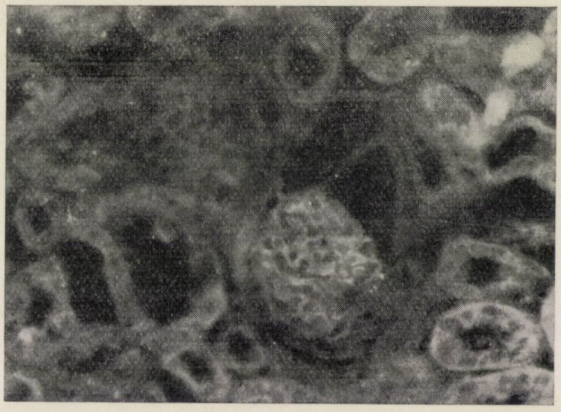
Az egerek és a sivatagi patkányok veséjében 8 nappal a veseellenes savó befecskendezése után súlyos nephritis volt kimutatható. A veseglomerulusok megnagyobbodtak, sejtdúsakká váltak, és a glomerulus basális membrán megduzzadt. Tizennégy nap múlva már számos területen a glomerulus kacsok és a Bowman-tok között összenövés volt megfigyelhető, a Bowman-tok megvastagodott, egyes helyeken a glomerulusok hyalinosan átalakultak, a tubulusok atrophisaltak, másutt megnagyobbodott glomerulusok mellett tágult tubulusok figyelhetők meg, hyalin cylinderrel (3. ábra). Az interstitiumban lymphocytas beszűrődés van. 3 hónap múlva már súlyos chronicus glomerulonephritist tudtunk mindkét állatfajban kimutatni.

Immunhistológiai vizsgálatokat a *Sainte-Marie* módszere alapján feldolgozott vesemetszetekben végeztünk. A metszeteket FITC-vel jelölt nyúlellenes gammaglobulinnal inkubáltuk és megállapítottuk, hogy egerekben és sivatagi patkányokban teljesen hasonló jellegű fluorescencia lép fel, mint Wistar patkányokban. A glomerulusok basális membránja sárgászölden fluoreskál, és inkubáció után a tubulusok fluorescenciája halvány (4. ábra). Ez a fluorescencia még 3 hónap múlva is kimutatható. Az immunhistológiai vizsgálat specificitását bizonyítja, hogy ha a vesemetszeteket jelöletlen nyúl-

ellenes gammaglobulinnal előkezeljük, majd utána inkubáljuk FITC-vel jelzett nyúlellenes gammaglobulinnal, a metszetek fluorescenciát nem mutatnak. Hasonlóképpen, ha a metszeteket antitestet nem tartalmazó FITC-vel jelzett normál nyúlserummal inkubáltuk, akkor a glomerulusok nem mutat-



3. ábra. Egérvese metszete az i. v. befecskendezett patkányveseellenes savó adása után 14 nappal. A veseglomerulusok megnagyobbodtak, sejtdúsak, helyenként a Bowman-tokkal a glomerulus kacsok összenőttek. A tubulusok néhol tágak, bennük hyalin cylinderek vannak (haematoxylin eosin festés)

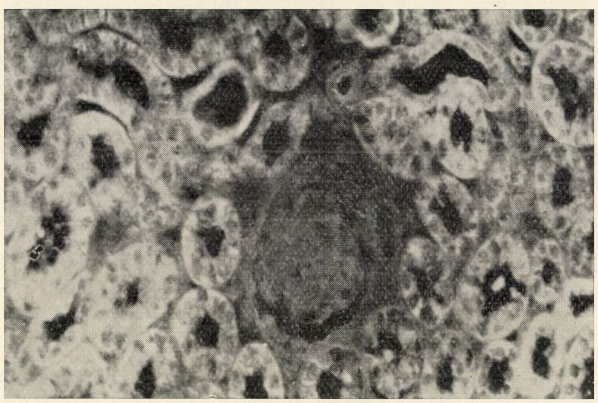


4. ábra. Egérvese metszetének immunfluorescens képe. Az állat a nephrotoxicus savó befecskendezése után 14 nappal került leölésre. A képen a glomerulus basális membránjának fluorescenciája jól látható, a tubulusokban csak halvány fluorescencia van FITC-hez kötött AKγG-al történő inkubálás után

nak fluorescenciát, azonban a tubulusok *Mayersbach* (1962, 1965) leírásának megfelelően erős nem-specifikus festődést mutatnak (5. ábra). Az észlelt elváltozások tehát ugyanazok egérben és sivatagi patkányban, mint amit Wistar patkányban előzőek során leírtunk (*Beregi* és *Mayersbach* 1967), azonban a kísérletet zavaró shock elmaradt ezen állatfajban.

Pressman (1949) megállapította, hogy radioaktív izotóppal jelölt egérveseellenes serum patkányvesében megkötődik, azonban munkájában nem tért ki arra, hogy vajon ez a serum létrehoz-e patkányokban nephritist is. Az irodalomban ilyen jellegű közleményről tudomásunk nincs. *Kabat* és *Mayer* (1964) csak egészen röviden tesz említést a veseellenes serum szerv-specificitásának kérdésével kapcsolatosan arról a lehetőségről, hogy elképzelhető keresztreakció a vese és különböző species között.

Vizsgálataink során megállapíthattuk, hogy Wistar patkányveseellenes savója nem hozott létre shockot, igen nagy mennyiségű savó befecskendezése



5. ábra. A 4. ábrán szereplő kísérleti állatok metszete. A metszetet FITC-vel jelzett ellenanyagot nem tartalmazó normális nyúlsavóval inkubáltuk. A képen jól látható, hogy a glomerulusokban fluorescencia egyáltalán lincs, ugyanakkor a tubulusok nem-specifikus festődést mutatnak (Sainte-Marie módszerével beágyazott metszet)

esetén sem, egérben és sivatagi patkányban. Ez a megfigyelésünk arra utal, hogy a nephrotoxikus serumban levő shockot előidéző faktorok faj-specifikusak. Ugyanakkor megállapíthattuk azt is, hogy a veseellenes savó kötődése a glomerulusokon teljesen azonos jellegű egérben és sivatagi patkányban, mint Wistar patkányban és glomerulonephritis éppen úgy kifejlődik. Ez a megfigyelésünk arra utal, hogy feltételezzük, hogy a nephrotoxikus savó szerv specifikus, de nem faj-specifikus.

IRODALOM

Beregi E. és *Mayersbach H.:* Közlés alatt. (1967).
Boss, J. H.: J. Histochem. Cytochem. **13,** 350 (1965).
Feldman, J. D.: Ultrastructure of immunologic processes. Advances in immunology. Edit. Dixon, F. J. and Humphrey, J. H. Academic Press, New York, 1964, pp. 175—237.
Göbel—Schmitt, L.: Virch. Arch. **318,** 503 (1950).
Kabat, E. A. és *Mayer, M. M.:* Experimental immunochemistry. Charles C. Thomas, Springfield (Ill.), 1964, pp. 439—442.
Lange, K., Wenk, E. J., Wachstein, M. és *Noble, J.:* Am. J. Med. Sci. **236,** 767 (1958).
Mayersbach, H.: Ann. Histochem. Suppl. **2,** 113 (1962).
Allergie und Immunitätsforschung **1,** 19 (1965).
Pressman, D.: J. Immunol. **63,** 375 (1949).
Sainte-Marie G.: J. Histochem. Cytochem. **10,** 250 (1962).

Orvostudományi Egyetem Cytológiai és Histológiai Intézete
(Nijmegen, Hollandia)

IMMUNHISTOLÓGIAI VIZSGÁLATOK KÍSÉRLETI NEPHRITISBEN

III. A PILOCARPIN—HIDEGVÍZ ÁLTAL OKOZOTT NEPHRITIS (BEREGI)

MAYERSBACH H. és BEREGI EDIT*, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1966. VIII. 4.

Számos közlemény foglalkozik glomerulonephritis kísérleti úton való előidézésével. Az irodalomban a legelfogadottabb az ún. nephrotoxicus serummal létrehozott nephritis (*Masugi*, 1933). Emellett azonban leírnak kísérleti nephritist baktériumok, illetőleg baktérium-toxinok hatására (*Bailey*, 1917; *Bell*, *Clawson* és *Hartzell*, 1925; *Rammelkamp* és *Waever*, 1953 stb.), veseszövetnek streptococcus haemolyticussal és Freund adjuvanssal való együttes adására (*Heymann* és mtsai, 1959), valamint idegen fehérje többszöri adagolására (*Longcope*, 1913; *Rich* és *Gregory*, 1943), továbbá gammaglobulin injekcióra (*Hawn* és *Janeway*, 1947).

A kísérleti nephritis előidézésével foglalkozó módszerek nagy száma azt bizonyítja, hogy ma még nincs olyan eljárás, amely mind aetiológiailag, mind pedig pathogenetikailag az emberi nephritist megközelítené. Ez késztetett bennünket évekkel ezelőtt arra, hogy új módszert dolgozzunk ki nephritis létrehozására. Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy lósavóval való sensibilizálás után házinyulakon pilocarpin adagolására, valamint párhuzamosan végzett hidegvízben való fürdetésre szabályos nephritis fejlődik ki (*Beregi*, 1955, 1956, 1957, 1960). Az ily módon létrehozott nephritis pathogenetikailag sokban hasonlít az emberi ún. „háborús nephritis"-hez. Vizsgálatainkat 1964-ben *Lopez Campoz* megerősítette.

Jelenlegi munkánk célja az volt, hogy a pilocarpin és hidegvíz hatására létrejövő nephritist immunológiailag és immunhistokémiailag részletesen elemezzük.

Kísérleti módszerek

Kísérleteinket 20 db 2500—3000 g súlyú (New-Zeeland) házinyúlon végeztük. A nyulakat két egymásután következő napon 2—2 ml i. v. adott normál lósavóval sensibilizáltuk. 3 héttel az injekció után az állatok naponta 0,01 g pilocarpinum hydrochloricumot kaptak subcutan, amelyet physiológiás

* WHO ösztöndíjjal a nijmegeni egyetemen végzett munka. Szerző állandó címe: Pest megyei Tanács Semmelweis Kórház, Budapest VIII., Gyulai P. u. 2.

konyhasóoldatban oldottunk és egyidejűleg hidegvízben (10° C) 3—10 percig fürdettük a nyulakat. Az állatokat 8, 12, 16 és 20 kezelés után öltük le.

Gel módszer

Az állatok vérét immunelektrophorézissel és Ouchterlony-féle gel-lemezzel vizsgáltuk. Ezen vizsgálatokat a sensibilizálás után 3 héttel, a pilocarpin—hidegvíz kezelés előtt végeztük el, majd pedig a kezelés (pilocarpin—hidegvíz) 6-ik napján, végül pedig közvetlenül a leölésük előtt.

Immunhistológiai módszer

A nyúlglobulint az állatok veséjében klasszikus immunhistológiai módszerrel mutattuk ki, *Mayersbach* leírása alapján (1958). Kecskéből származó nyúlellenes gammaglobulint 1,5%-os fluoresceinisothiocyanatehoz (FITC) kötöttünk. A tisztítást DEAE-Sephadexen keresztül végeztük. Immunhistológiai vizsgálatokhoz a metszeteket részint *Sainte-Marie* (1962) módszerével hideg fixációs eljárással állítottuk elő, részint pedig hűtő-szárítás útján paraffin beágyazással (*Mayersbach*, 1961).

A nem-specifikus festődés kimutatására normális, antitesteket nem tartalmazó nyúlserumot alkalmaztunk, melyet hasonló módon kötöttünk 5% FITC-hez. A kötődés specificitásának vizsgálata céljából elvégeztük a reakció gátlását oly módon, hogy a metszeteket előzetesen nyúlellenes gammaglobulinnal inkubáltuk félóráig (tehát FITC-hez nem kötött gammaglobulinnal) és csak ezután következett az FITC-hez kötött nyúlellenes gammaglobulinnal való inkubáció.

Eredmények

1. Immunkémiai elváltozások

A nyulakban 3 héttel a lósavóval való sensibilizálás után mind Ouchterlony technikával, mind immunelektrophorézissel, lóellenes antitestképzés volt megfigyelhető. A reakció erőssége, valamint az egyes lósavókomponensek elleni antitestképzés mértéke egyéni ingadozást mutatott a nyulakban. Egyik állat ugyanis csaknem mindegyik komponenssel szemben képezett jól precipitáló antiserumot, míg a másik csak bizonyos komponensekkel szemben, néha csak kis mennyiségben.

Az immunelektrophoretikus kép azonban jelentősen megváltozott a 6-ik pilocarpin—hidegvíz kezelés után. A lóellenes gammaglobulin-titer jelentősen lecsökkent, ezáltal a gammavonalban már nincs precipitáció. Ezzel szemben az anti-alfa, anti-beta és anti-albumin-antitestek mennyisége nem csökken,

sőt gyakran ebben az időpontban jelenik meg (1a, b, c ábra). Hasonló kép figyelhető meg, azaz a lóellenes gammaglobulin-komponensek teljes elvesztése — az alfa, beta, továbbá az albumin-antitestek megtartása, illetőleg megjelenése mellett a 20-ik pilocarpin—hidegvíz kezelés után.



a)



b)



c)

1. ábra. Nyúlsavó elektrophoretikus vizsgálata lósavó injekció, valamint pilocarpin—hidegvíz kezelés hatására létrejövő nephritisben *(Beregi)*

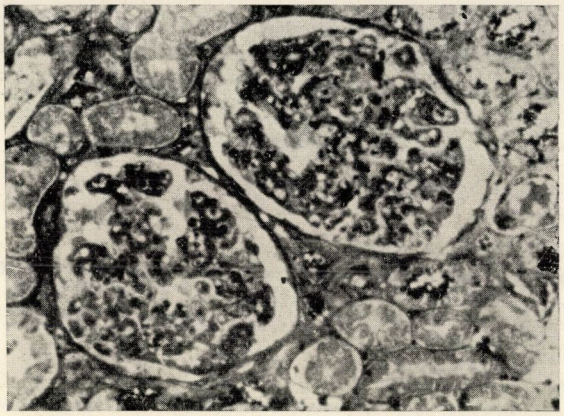
a) 3 héttel a lósavó injekciója után a kezelt házinyúl ellenanyagokat képzett albumin, valamint alfa-, beta- és gammaglobulin ellen. *b)* Ezt követő hatszori pilocarpin—hidegvíz fürdetés hatására jelentősen csökken az antiserum-komponensek mennyisége és csaknem teljesen eltűnik a lóellenes gammaglobulin. *c)* 20 napig tartó pilocarpin—hidegvíz fürdetés után teljesen eltűnik a gammaglobulinellenes frakció, anti-alfa és beta erőteljes precipitációt mutat

Az Ouchterlony gel-lemez vizsgálat a nyulak sensibilizálása után jelentős precipitációs vonalat mutat, melynek intensitása ugyancsak csökken a pilocarpin—hidegvíz kezelés után. A sensibilizálás után, a kezelés megkezdése előtt nyúlvese suspensiója nem ad precipitációt a sensibilizált nyulak savójával. 16—20 kezelés után azonban egy finom precipitációs vonal mutatható ki a nyúlvese-emulsio és a kezelt állat seruma között. Ez a vonal nem kereszteződik a lóserum vonalával.

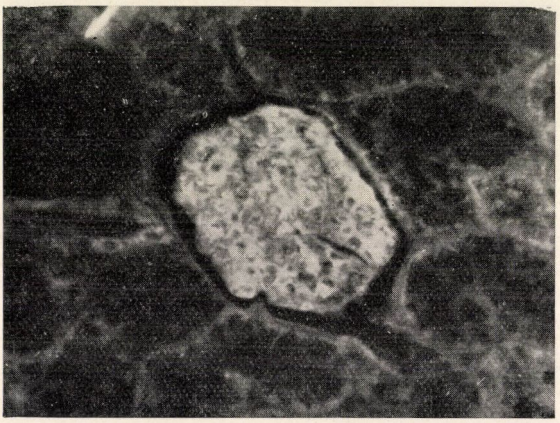
2. *Morphológiai elváltozások*

a) *Fénymikroszkópos vizsgálat eredménye*

A szövettanilag feldolgozott vesemetszetek azon állatokban, melyek sensibilizálás után pilocarpin injekciót, valamint hidegvíz fürdőt kaptak, acut



2. ábra. A vese szövettani képe 8 pilocarpin—hidegvíz kezelés után. A glomerulusok megnagyobbodtak, sejtdúsak, az alapihártya kiszélesedett. A Bowman-tokban fehérje van (Heidenheim-féle azán festés)



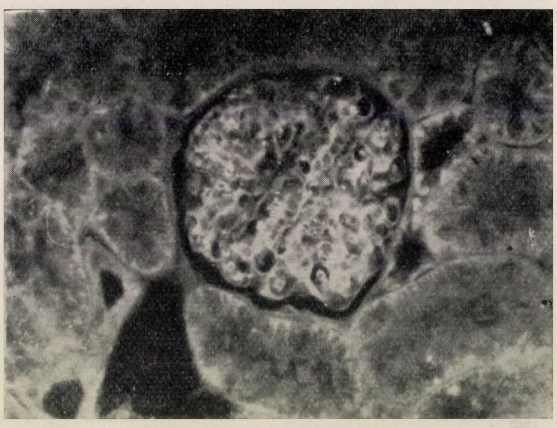
3. ábra. Nyúl gammaglobulin immunhistológiai kimutatása. (Direkt módszer kecskéből származó FITC-hez kötött nyúlellenes gammaglobulinnal.) Vese metszet 8 pilocarpin—hidegvíz kezelés után. Nagy mennyiségű nyúl gammaglobulin van a glomerulusokban, csak kis mennyiségű a tubulusokban (Sainte-Marie módszerével feldolgozott anyag)

nephritist mutattak. A glomerulusok megnagyobbodtak az endothel- és epithelsejtek proliferatiója következtében. A glomerulus basál membran kiszélesedett és helyenként a Bowman-tok megvastagodott, üregében néhol egy-

nemű anyag volt (2. ábra). A tubulus hámsejtek plasmájában hyalincseppek láthatók. Egy-egy esetben az interstitiumban kereksejtes beszűrődés mutatható ki. Ez a szöveti kép megfelel az általunk már régebben közölt szöveti elváltozásnak (*Beregi*, 1957).

b) *Immunhistológiai vizsgálat eredménye*

A nyolcadik pilocarpin—hidegvíz kezelés hatására a Sainte-Marie módszerével fixált és beágyazott metszeteket, valamint a fagyasztó-szárításos módszerrel készített metszeteket immunhistológiailag a direkt antigen kimutatá-



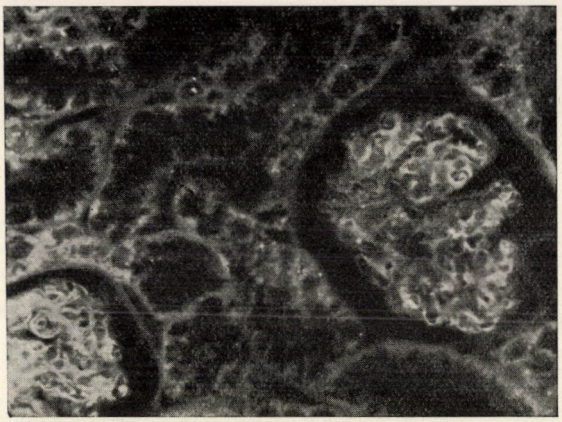
4. ábra. Nyúl gammaglobulin immunhistológiai kimutatása 16 nappal a pilocarpin—hidegvíz kezelés után. Erős reakció a glomerulusok basális membránján. A tubulusok alig mutatnak fluorescenciát (Sainte-Marie módszerével beágyazott anyag)

sos módszerrel, nyúlellenes gammaglobulinnak fluoresceinisothiocyanatehoz való kötése után vizsgáltuk. Ebben az időpontban, tehát nyolc napos kezelés után, nagy mennyiségben mutatható ki nyúl gammaglobulin a glomerulus kacsokban. Az egész glomerulus olyan erőteljes fluorescenciát mutat 8 nap múlva, hogy nem különíthető el pontosan, hogy a nyúl gammaglobulin a basál membrán mellett az endothel- és epithelsejtekben is felhalmozódott-e. Kis mennyiségű gammaglobulin van a tubulus hámsejtekben is (3. ábra).

Hosszabb pilocarpin—hidegvíz kezelés után (16—20 alkalommal) a nyúl gammaglobulin mennyisége a glomerulusokban valamivel csökken. Ezáltal a glomerulus basális membránjának a rajzolata jobban előtűnik. Helyenként a fedősejtek plasmájában is nyúl gammaglobulin mutatható ki, ugyanakkor a tubulusok plasmájában alig van fluorescencia (4. és 5. ábra). Fagyasztó-szárítással jóval nagyobb mennyiségű gammaglobulin látható a glomerulusokban. Az antigén mennyiség (gammaglobulim) jobban megtartott ennek a technikának az alkalmazásakor, mint a Sainte-Marie technikánál. Erre utal az a tény

is, hogy fagyasztó-szárítás esetében még a vérplasmában, az erek és capillarisok lumenében is ki tudtunk mutatni nyúl gammaglobulint (6. ábra).

Az immunhistológiai vizsgálatok specificitását, azaz a nyúl gammaglobulin megjelenésének specifikus voltát blockirozással bizonyítottuk oly



5. ábra. Immunhistológiai vizsgálat nyúl gammaglobulin kimutatására. 20 nappal az alkalmazott kezelés után a reakció valamivel gyengébb, mint a 8. napon és a glomerulus basális membránjára lokalizálódik (Sainte-Marie módszerével beágyazott anyag)



6. ábra. Gammaglobulin kimutatása pilocarpin—hidegvíz kezelés után. A metszetek feldolgozása fagyasztó-szárítás után történt. Az immunhistológiai reakció a glomerulusokon erősebb, mint hidegaethanol fixálásnál. A glomerulusokban nagymérvű a nyúl gammaglobulin felhalmozódás. A technika előnyét bizonyítja, hogy az erekben és capillarisokban is kimutatható gammaglobulin. A rövid expozíciós idő folytán a tubulusok autofluorescenciája is kevésbé szembetűnő

módon, hogy a metszeteket először nyúllellenes gammaglobulinnal kezeltük, mely nem volt FITC-hez kötve, majd félórás inkubáció után cseppentettük a metszetre az FITC-hez kötött nyúllellenes gammaglobulint. Ilyen esetben soha sem tudtunk a basális membránon és a glomerulus kacsokban gamma-

globulint kimutatni. Emellett a metszetek másik részét megfestettük erős, nem specifikus festődést mutató, normál nyúlserummal, melyet 5% FITC-hez kötöttünk és nem tisztítottunk DEAE-Sephadex alkalmazásával. Ezen serum használatakor, mint ahogy erről *Mayersbach* és *Schubert* (1960), valamint *Mayersbach* (1962, 1965) beszámolt, nagyon erős tubuláris festődés lép fel, míg a glomerulusok nem veszik fel az FITC-vel jelölt normál — antitest nélküli — serumot (7. ábra).



7. ábra. Anyaga megegyezik a 4. ábra alatt leírt anyaggal. Az inkubáció azonban normál, antitestet nem tartalmazó nyúlserummal történt, melyet FITC-vel jelöltünk. Igen erős nemspecifikus festődés van a tubulus hámsejtekben. A glomerulusokban fluorescencia egyáltalán nincs (Sainte-Marie módszerével feldolgozott anyag)

Megbeszélés

A kísérleti állatok seruma jelentős antitestképzést mutatott a beadott lóserummal-szemben. A sensibilizálás, miként azt előzetes munkánkban már leírtuk (*Beregi*, 1957), nélkülözhetetlen a pilocarpin kezelés és hidegvízben való fürdetés mellett a nephritis létrejöttéhez. Vizsgálataink alapján azonban úgy látszik, hogy a nephritis létrejöttében az immunizálás erőssége, valamint a lóserum-komponensek ellen képzett komplett, vagy kevésbé komplett antitestképzés nem bír jelentőséggel. Azt találtuk ugyanis, hogy a házinyulakon, az egyénileg változó antitestképzés ellenére, a pilocarpin és hidegvíz kezelés hatására morphológiailag kimutatható nephritis lépett fel. Az antitestképzés egyéni voltával számos szerző foglalkozik komplex antigen adása esetén és mi ezzel a kérdéssel jelenleg foglalkozni nem kívánunk, csak utalunk az irodalomra (*Kabat* és *Mayer*, 1964; *Peetom*, 1963 és mások).

Érdekes vizsgálatainkban az a megfigyelés, hogy a keringő vérből a 6-ik pilocarpin—hidegvíz kezelés után selektive eltűnik a lóellenes gammaglobulin. A gammaglobulinnak a vérből való eltűnése párhuzamosan halad a kísér-

leti állatok veséjében kimutatható nyúl gammaglobulin megjelenésével. Az immunhistológiai elváltozások, vizsgálataink alapján, biztosan specifikusak.

Felmerül a kérdés, hogy a glomerulusokban lerakódó gammaglobulin a pilocarpin—hidegvíz hatására fellépő permeabilitás változás következménye-e és immunológiailag nem jellemző, vagy pedig a létrejövő immunológiai reakció eredménye, ami a glomerulus és a lóserummal szemben képzett antitest között játszódik le. Ez utóbbi feltételezés, tehát a valódi immunreakció mellett szól az a lelet, hogy a kezelt állatok savójából selektive adsorbeálódtak a glomerulushoz lóellenes gammaglobulin-komponensek. Ha csak arról lenne szó, hogy a glomerulusokon megkötött nyúl gammaglobulin a pilocarpin—hidegvíz hatására létrejövő capilláris permeabilitás változás következménye, akkor az immunelektrophoresisben a lóellenes serum-albumin, vagy alfa- és beta-komponens is el kellett volna tűnjön, vagy legalábbis jelentősen csökkennie kellett volna. Vizsgálataink szerint azonban éppen az ellenkezője következett be, azaz a pilocarpin—hidegvíz hatására az albuminellenes antitestképzése növekszik, illetőleg képzése néhány esetben csak a kezelés után indul meg.

Felmerül a kérdés, hogy nem az immunizációra felhasznált lóserum gammaglobulin frakciója maradt-e vissza a glomeruluson? Ez ellen a feltevés ellen szólnak azonban az irodalmi adatok, melyek szerint ilyen hosszú ideig idegen serumfehérje retenciója nem lehetséges. Így pl. *Humphrey* és *White* (1965) adata szerint ismételten beadott ló gammaglobulin (diphteria antitoxin) 8 nap után házinyulak vérkeringéséből teljesen eltűnik. Isotóppal jelölt quantitatív fehérjevizsgálatok kimutatták, hogy az idegen fehérje a veséből igen rövid idő alatt eltűnik, a radioaktivitás 72 óra múlva már csak 1,36%-a az eredeti mennyiségnek (*Melcher* és mtsai, 1953; *Masourdis* és mtsai, 1953). FITC-vel jelölt idegen fehérje az injekció után rövid idővel a glomerulusokon fluorescensmikroszkóppal kimutatható. Ez az elváltozás azonban nem azonosítható azzal a kötődéssel, melyet heterolog nephrotoxikus antitest hatására észlelhetünk, amikor az antitest még hónapok múlva is kimutatható a veseglomerulusokon (*Seegal* és mtsai, 1962). Vizsgálataink során Masugi nephritisben mi magunk is még 3½ hónap múlva ki tudtuk ezt mutatni (*Beregi* és *Mayersbach*, 1967).

Az előzőekben leírt kísérlet eredményének magyarázatára a következő elgondolás látszik leglogikusabbnak: A glomerulusok retineálják a lósavó gammaglobulinját, vagy annak serológiailag aktív lebontási termékét. Ennek mennyisége azonban olyan kicsiny, hogy kimutatásra alkalmatlan. Ez az egészen kis mennyiségű antigen azonban bekerül a sejtekbe és ott a nyulak szervezetében képződő antitest ellen védett. Csak a pilocarpin—hidegvíz hatására, amely a veseerek elváltozását eredményezi (*Földi* és mtsai, 1949; valamint *Hartman*, 1957), kerül valószínűleg a lóellenes antitest közvetlen érintkezésbe permeabilitás-változás folytán az antigennel (ló gammaglobulin) és köti meg.

A nagy mennyiségű antitestkötés magyarázata az lehet, hogy a vese vérkeringése folytán a glomerulusok igen intensiv és közvetlen kontaktusban vannak nagy felületen az antitestekkel. Az antitestek megkötése pedig vizsgálataink szerint a kísérlet folyamán olyan nagymértékű, hogy ez immunhistológiai direkt módszerrel kimutatható. A sensibilizáció jelentőségére a pilocarpin—hidegvíz kezelés előtt már előző munkánkban felhívtuk a figyelmet utalva arra, hogy ennek az antigen—antitest reakció lefolyásában jelentősége van (*Beregi*, 1957).

A Masugi nephritishez hasonlóan, kísérleteinkben is a glomerulus kacsokon lezajló antigen—antitest reakció jelentőséggel bír a folyamat chronikussá válásával kapcsolatosan. Éppen úgy, ahogy a Masugi nephritis második fázisában leírják a glomerulusokban a gammaglobulin felhalmozódását (*Lange* és mtsai, 1958; *Hammer* és *Dixon*, 1963; *Feldman*, 1964; *Beregi* és *Mayersbach*, 1967), mi is ki tudtuk ezt mutatni a pilocarpin—hidegvíz fürdő hatására. Ezzel magyarázható az a vizsgálati eredményünk is, hogy Ouchterlony technikával veseellenes antitesteket tudtunk kimutatni a nyulak szervezetében. Ez az észlelés alátámasztja *Heymann* és mtsai (1959) azon feltételezését, hogy „autoimmun" vesebetegségekben az immunreakció folyamán veseszövet válik szabaddá, mely antitestképzéshez vezet. A pilocarpin—hidegvíz hatására létrehozott nephritis némi hasonlóságot mutat immunpathogenetikai vonatkozásban az emberben előforduló ún. háborús nephritissel. Mindkettőben szerepel hideg nedves hatás, míg a kísérletben használt pilocarpin alkalmazása megfelelhet stress hatásnak. A kísérleti nephritis kiváltásához szükséges lósavóval történő sensibilizálás pedig a katonaságnál adva van azáltal, hogy a katonákat masszív védőoltásban részesítik.

ÖSSZEFOGLALÁS

Házinyulak lósavóval való sensibilizálásával pilocarpin és hidegvíz fürdetés hatására (Beregi) létrehozott kísérleti nephritisben a szerzők immunkémiailag a lóellenes gammaglobulin antitestek eltűnését mutatták ki a vérben.

Immunhistológiailag megállapítható, hogy ugyanebben az időpontban nyúl gammaglobulin halmozódik fel a glomerulus kacsokban.

A közölt munka megvitatja ezen vizsgálatok eredményét a kísérleti nephritis pathogenezise szempontjából.

IRODALOM

Bailey, C. H.: J. Exp. Med. **25,** 109 (1917).
Bell, E. T., Clawson, B. J. és *Hartzell, T. B.:* Am. J. Path. **1,** 247 (1925).
Beregi, E.: Acta Morphologica Hungarica **3,** 395 (1955).
Beregi, E.: Virch. Arch. **330,** 391 (1957).
Beregi, E. és *Földes, I.:* Geront. Clin. **1,** 180 (1959).
Beregi, E. és *Mayersbach, H.:* Közlés alatt (1967).
Bohle, A., Krecke, H. J., Kleinmaier, H. és *Georgen, K.:* Arch. Kreislaufforsch. **21,** 245 (1954).
Cavelti, P.: Schweiz. med. Wschr. **76,** 1082 (1946).
Feldman, J. D.: Ultrastructure of immunologic processes. Advances in immunology. Edit. Dixon. F. J. and Humphrey, J. H. Academic Press, New York, 1964, pp. 175—237.

Földi, M., Gábor, Gy. és *Komáromy, I.:* Orv. Hetilap **324,** 398 (1949).
Greenspon, S. A. és *Krakower, C. A.:* A. M. A. Arch. Path. **49,** 291 (1950).
Hammer, D. M. és *Dixon, F. J.:* J. Exp. Med. **117,** 1019 (1963).
Hartman, M. E.: A. M. A. Arch. Path. **64,** 679 (1957).
Hawn, C. V. és *Janeway, C. A.:* J. Exp. Med. **85,** 571 (1947).
Humphrey, J. H. és *White, R. G.:* Immunology for student of medicine. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965, pp. 133—134.
Heymann, W., Hackel, D. B., Harwood, S., Wilson, S. G. és *Hunter, J. L.:* Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **100,** 660 (1959).
Kabat, A. E. és *Mayer, M. M.:* Experimental immunochemistry. Charles C. Thomas, Springfield (Ill.), 1964, pp. 439—442.
Lange, K., Wenk, E. J., Wachstein, M. és *Noble, J.:* Am. J. Med. Sci. **236,** 767 (1958).
Longcope, W. T.: J. Exp. Med. **18,** 678 (1913).
Lopez-Campoz, J. L.: Rev. Clin. Esp. **93,** 226 (1964).
Masourdis, M. A., Melcher, L. R. és *Slimkin, M. B.:* J. Immunol. **71,** 268 (1953).
Masugi, M.: Beitr. Path. Anat. **91,** 82 (1933).
Masugi, M. és *Sato, Y.:* Tr. Soc. Path. Jap. **23,** 857 (1933).
Mayersbach, H.: Acta Anat. **30,** 487 (1957).
Mayersbach, H.: Immunhistologische Methoden in der Histochemie. Handbuch der Histochemie. Fischer Verlag, Stuttgart, 1958. Band I/1. pp. 599—639.
Mayersbach, H.: Acta Histoch. **8,** 524 (1959).
Mayersbach, H.: Wiener Med. Wschr. **110,** 765 (1960).
Mayersbach, H.: Die Eiweissrückresorption in den Nierentubuli. Verhandlung des III. Internationalen Histologen-Symposiums in Smolemice-Bratislava, 22—25. Sept. 1960. Verlag der Slowakischen Akademie der Wissenschaften, Bratislava, 1961, p. 83.
Mayersbach, H.: Ann. Histochem. Suppl. **2,** 113 (1962).
Mayersbach, H.: Allergie- und Immunitätsforschung **1,** 19 (1965).
Mayersbach, H. és *Pearse, A. G. E.:* Brit. J. Exp. Path. **37,** 81 (1956).
Mayersbach, H. és *Schubert, G.:* Acta Histochem. **10,** 44 (1960).
Melcher, L. R., Masonredis, S. P. és *Simkin, M. B.:* J. Immunol. **71,** 275 (1953).
More, R. H. és *Waugh, D.:* J. Exper. Med. **89,** 541 (1949).
Peetom, F.: The agar precipitation technique and its application as a diagnostic and analytical method. H. E. Stenfert Kroese N. V. Leiden, 1963, pp. 39—50.
Pressman, D.: J. Immunol. **63,** 375 (1949).
Rich, A. R. és *Gregory, J. E.:* Bull. John's Hopk. Hosp. **72,** 65 (1943).
Sainte-Marie, G.: J. Histochem.-Cytochem. **10,** 250 (1962).
Seegal, B. C., Hsu, K. C., Rottenberg, M. S. és *Chapeau, M.:* Am. J. Pathol. **41,** 183 (1962).

Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete

A PHENYLISOPROPYL-METHYLPROPYNYLAMIN (E-250) TYRAMINANTAGONISTA HATÁSA

KNOLL JÓZSEF, az orvostudományok doktora, VIZI E. SZILVESZTER és SOMOGYI GYÖRGY

Közlésre érkezett: 1966. IX. 5.

A terápiásan alkalmazott monoaminooxidáz (MAO) bénítók tartós adagolás során az enzimet irreverzibilisen bénítják (*Pletscher* és mt. [1960], *Knoll* és *Knoll* [1963], *Knoll* és *Knoll* [1964/a]), ily módon befolyásolják azon biogén aminok (pl. dopamin, tyramin, szerotonin, noradrenalin, adrenalin) metabolizmusát, melyek a monoaminooxidáz szubsztrátumai. 1963-ban észlelték, hogy azokon a depressziós betegeken, akiket az erős MAO bénító hatású Tranylcyprominnal (*Maass* és *Nimmo* [1959], *Tedeschi* és mt. [1962]) kezeltek, sajtfogyasztás átmeneti jelleggel pheochromocytomás rohamhoz hasonló klinikai tüneteket (hypertonia, palpitatio cordis, tarkómerevség, fejfájás, hányinger, hányás) vált ki (*Blackwell* [1963]), *Womack* [1963/a], [1963/b], *Foster* [1963], *Maan* [1963]). Nialamid, Pargylin és más MAO bénító kezelés során is tapasztalták ezt a jelenséget (*Davies* [1963], *Leonard* és mt. [1963]). Nagyon valószínű, hogy ez a „sajteffektus" azért lép fel, mert a MAO bénulása miatt gátolt a sajtokból nagy mennyiségben felszívódó tyramin metabolizmusa. Már régóta ismeretes, hogy a sajtok tyramintartalma magas (*Van Slyke* és *Hart* [1903], *Winterstein* és *Kung* [1909], *Ehrlich* és *Lange* [1914]), újabban kimutatták, hogy sajtfogyasztás után erősen megnő a tyramin metabolitok ürülése (*Asatoor* és mt. [1963]) és már kis mennyiségű sajt (pl. 20 g Chadder) is elegendőnek bizonyult, hogy pargylinnel kezelt betegen hipertóniás rohamot váltson ki (*Horwitz* és mt. [1964]). A sajtok a tyramin mellett egy gyengébb presszor anyagot, béta-fenil-etil-amint is tartalmaznak (*Winterstein* és *Bessinger* [1906]), de annak csekély mennyisége valószínűsíti, hogy a „sajt-effektus"-ért a tyramin felelős. A MAO bénítókkal történő kezelést kísérő mellék-tünetek (főleg fejfájás és kisebb részben hipertóniás krisis) fellépése gyakori (*Schire* [1964], *Sjöquist* [1965]) és pl. Angliában indokoltnak találták, hogy a betegek „I am a patient on MAO inhibitor treatment" lapocskát hordjanak maguknál (*Tallett* [1964]).

Előző munkánkban (*Knoll* és mt. [1964/b], [1965]) egy új hatásspektrumú MAO-bénítót, a phenylisopropylmethylpropynylamint (E-250) ismertettük. Ez a vegyület azzal a sajátos tulajdonsággal rendelkezik, hogy az ismert MAO bénítókkal ellentétben nem potencírozza, hanem gátolja a tyramin hatását. Alábbiakban erre vonatkozó kísérletes adatainkat foglaljuk össze.

Módszerek

1. Vérnyomás és pislogóhártya összehúzódás mérése. Chloralose-Urethan (0,03—0,25 g/kg) narkózisban 2000—3500 g súlyú mindkét nembeli macskákon, valamint 2500—4000 g súlyú nyulakon végeztük a kísérleteket mesterséges lélegeztetés mellett. A véralvadást 5 mg/kg Heparinnal gátoltuk meg, amelyet a kísérlet elején a v. femoralisba fecskendeztünk. A vérnyomást a carotis communisba vezetett kanülön át higanyos manométer segítségével kormozott hengeren, a pislogóhártya összehúzódást isotoniás írókar (1 : 12 áttétel) segítségével regisztráltuk.

2. Izolált vas deferens preparátum. Kísérleteinket izolált patkány vas deferensen végeztük 150—200 g súlyú állatokon. Alsó median laparotomia után feltártuk a vas deferenset, az epididymis alatt, ill. a vesicula seminalis fölött lekötöttük és a lekötésektől distalisan átvágtuk. A szervet 25 ml-es Tyrode szervfürdőbe függesztettük fel. Mozgását isotoniás írókarral (áttétel: 1 : 25) kormozott hengeren regisztráltuk. A preparátumon az adrenalin, noradrenalin, tyramin és $BaCl_2$ kontrakciót okoz. *Bentley* (1966), valamint *Ohlin* (1963) kísérleteivel ellentétben acetilkolin hatástalannak bizonyult vas deferens készítményeinken. MAO bénítók hatását oly módon vizsgáltuk, hogy először meghatároztuk a normális, majd MAO bénító két perces hozzáadása után a megváltozott tyramin érzékenységet. Mindkét esetben dózis-hatásgörbét vettünk fel.

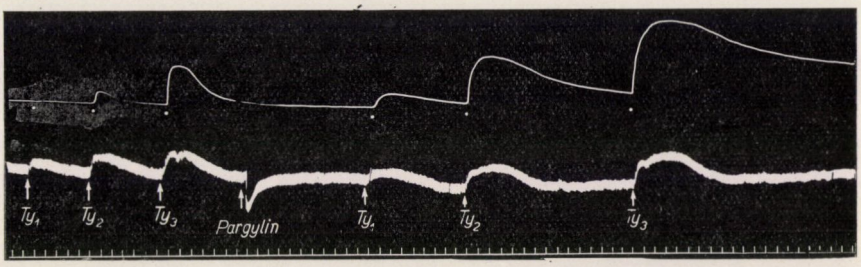
Kísérleti eredmények

Vérnyomás és pislogóhártya-hatások. Kimutatták, hogy Nialamid előkezelés után macskán a tyramin vérnyomásemelő és pislogóhártyát összehúzó hatása fokozódik (*Davay* és mt. [1962]) és hasonlóképpen nő tranylcyprominnel kezelt kutyán és nyúlon is a tyramin presszor hatása (*Panisset* és mt. [1965]). Saját vizsgálatainkban 5 mg/kg Pargylin után észleltük a tyramin pislogóhártyára kifejtett hatásának jelentős fokozódását és a vérnyomásemelkedés tartósabbá válását (1. ábra). A dózis emelésével a potencírozás mértéke is növekszik.

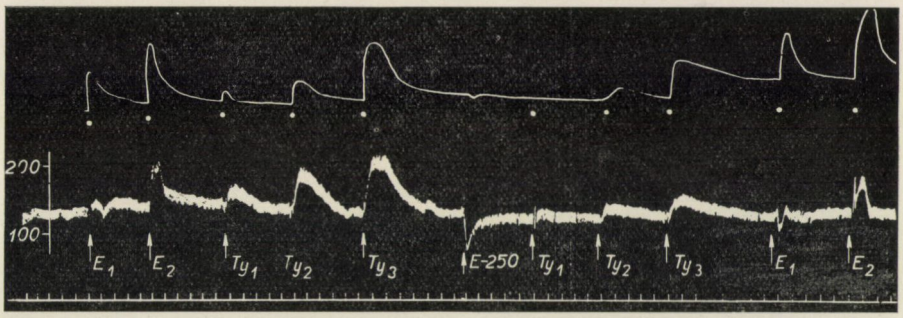
Az igen erős MAO bénító hatású E-250 (*Knoll* és mt. [1964/b] [1965], *Magyar* és mt. [1966]) a tyramin tensio emelő hatását 5 mg/kg dózisban gátolja, pislogóhártyán sem látható fokozódás, sőt enyhe gátlás jelentkezik (2. ábra). Az E-250 adása után 30 perccel is azonos erősségű tyramin-hatás gátlást kapunk. Ez a gátló-hatás nagyobb adagok alkalmazása esetén is észlelhető. Tranylcyprominnal végzett kísérleteink során paradox módon a tyraminhatás macskán gátlódott. Nyúlon viszont 1 mg/kg i. v. adott Tranylcypromin 150—300%-os potencírozást okozott. E species okozta differenciák miatt — amelyet már *Panisett* (1965) is megfigyelt — az E-250 tyramin gátló hatá-

sát nyúlon is megvizsgáltuk. Az E-250 5 mg/kg i. v. dózisban a tyramin pressor hatását kifejezetten gátolja nyúlon is.

Hatások az izolált vas deferens preparátumon. A MAO bénítók 2 perces expozíciója után kimostuk a szervet, e rövid idő alatt olyan irreverzibilis változást okozott, amely még 60 perc után is tyramin potencírozást hozott létre. A potencírozás mértéke dózistól függő. A potencírozás mértékét a potencírozó anyagnak azzal a koncentrációjával jellemezzük, amely X adag tyramin hatását 2 X adag tyramin hatására potencírozza. Ezt az értéket a Schild index



1. ábra. Pargylin-hatás vizsgálata macska vérnyomáson és pislogóhártyán. $Ty_1 - Ty_2 - Ty_3$, 100—300—500 μg/kg tyramin. A Pargylint 5 mg/kg dózisban alkalmaztuk



2. ábra. (±) E-250 hatás vizsgálata, macska vérnyomáson és pislogóhártyán. $E_1 - E_2$ 5—10 μg/kg adrenalin, $Ty_1 - Ty_2 - Ty_3$, 100—300—500 μg/kg tyramin. Az (±) E-250-t 5 mg/kg dózisban alkalmaztuk

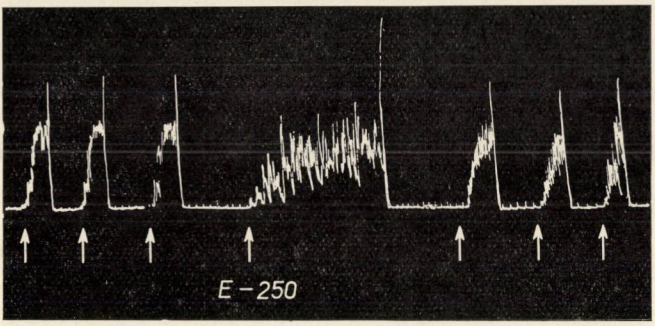
I. táblázat

Különböző MAO bénítók tyramin potencírozó hatásának adatai patkány vas deferens készítményen

Vegyület	pS_2	$ED_{200\%}$	Slope
Tranylcypromin	5,52 ($3 \cdot 10^{-6}$M)	$2{,}8 \cdot 10^{-6}$M	0,920
Nialamid	4,0 (10^{-4}M)	$2 \cdot 10^{-4}$M	0,010
Pargylin	4,52 ($3 \cdot 10^{-5}$M)	$3{,}7 \cdot 10^{-5}$M	0,018

(*Schild* [1947]) analógiájára a moláris koncentráció negatív logaritmusában fejezzük ki, és pS_2-vel jelöljük. Továbbá Litchfield és Wilcoxon szerint kiszámítottuk azt a moláris koncentrációt, amely a tyramin hatását kétszeresére fokozza — tehát az ED_{200} értéket. Az I. táblázatban néhány MAO bénító tyramin potencírozó hatását foglaljuk össze.

Látható, hogy a három ismert és klinikailag leggyakrabban használt MAO bénító közül a legkifejezettebben és legspecifikusabban a Tranylcypromin potencírozza a tyramin hatását. A Tranylcypromin $2{,}8 \cdot 10^{-6}$ M koncentrációban hoz létre olyan mérvű tyramin potencírozást, mint a Pargylin $3{,}7 \cdot 10^{-5}$M

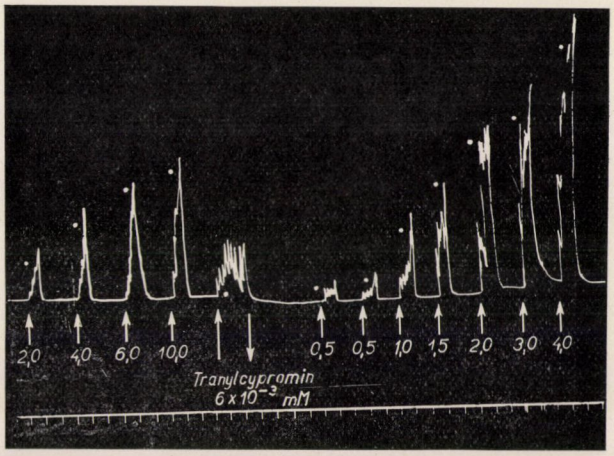


3. ábra. (±) E-250 tyramin potencírozó hatásának vizsgálata izolált patkány vas deferensen. A nyilak 2 μg/ml tyramint jelölnek. Az E-250-et $5 \cdot 10^{-5}$M dózisban alkalmaztuk

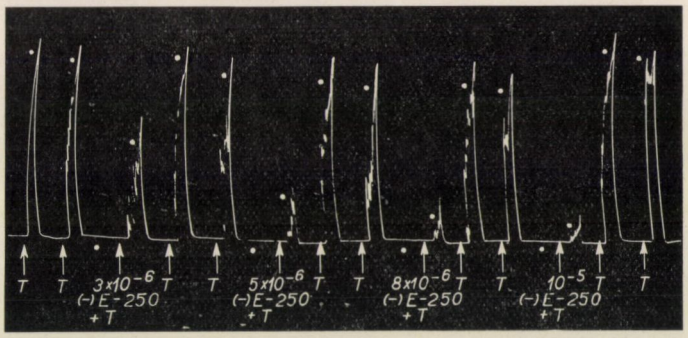
illetőleg a Nialamid $2 \cdot 10^{-4}$ M-ban. A meredekségi értékekből látható (3. oszlop a táblázatban), hogy a Tranylcypromin hatása a legspecifikusabb. Az E-250 nem potencírozza a tyramin hatását vas deferensen, de gátló hatást sem mutat (3. ábra). A Tranylcypromin a táblázat adatainak megfelelően potencírozza a tyramin kontrakciót okozó hatását (4. ábra).

Az E-250 optikailag racem alak. Megvizsgáltuk az optikai izomérjeinek hatását. A balra forgató módosulat, amely lényegesen erősebb MAO bénító, mint a jobbra forgató, a tyramin hatását csak igen gyengén fokozza 10^{-4} M koncentrációban. Ha azonban az (—)-E-250-t nem mossuk ki, hanem a vegyület jelenlétében vizsgáljuk a tyramin hatását, azt tapasztaljuk, hogy a tyramin-hatás gátlódik (5. ábra). A gátlás dózisfüggőnek bizonyul. Kimosás után a szerv tyramin-érzékenysége visszatér. (+)-E-250 esetén kimosás után is enyhe gátlást kapunk. A jobbra forgató molekula valószínűleg tartós és erősebb kötődése miatt kimosás után is gátló hatást fejt ki izolált készítményen.

Az (—)-E-250-nel ellentétben Tranylcypromin, Nialamid és Pargylin jelenlétében adott tyramin kontrakciót okozó hatása nincs gátolva, sőt potencírozás észlelhető. Az összefoglaló II. táblázatban adjuk a vizsgált anyagok tyraminra gyakorolt hatását a vegyület jelenlétében, illetve kimosása után.



4. ábra. Tranylcypromin tyramin potencírozó hatásának vizsgálata izolált patkány vas deferensen. A nyilak alatt levő számok a beadott tyramin koncentrációt mutatják μg-ban. A Tranylcypromint $6 \cdot 10^{-3}$mM koncentrációban adtuk az oldathoz



5. ábra. Az E-250 balra forgató sztereoizomérje tyramin antagonista hatásának vizsgálata izolált patkány vas deferensen. T = 8 μg tyramin. Az (—) E-250-t növekvő koncentrációban adtuk a fürdőhöz. 1 percig önmagában hagytuk a fürdőben, majd 8 μg/ml tyramint adtunk hozzá. Újabb egy perc után kimostuk és két kontroll összehúzódást vizsgáltunk

II. táblázat

Összefoglaló táblázat a MAO bénítók tyramin-hatást befolyásoló tulajdonságairól patkány izolált vas deferensén

Vegyület	Tyramin-hatás a vegyület	
	jelenlétében	kimosása után
racem E-250	gátolt	változatlan
(—)-E-250	gátolt	enyhén fokozott
(+)-E-250	gátolt	gátolt
Tranylcypromin	fokozott	fokozott
Nialamid	fokozott	fokozott
Pargylin	fokozott	fokozott

Az (—)-E-250, valamint az (+)-E-250 noradrenalin receptoron nem fejt ki gátló hatást, sőt a jobbra forgató módosulat jelenlétében kismértékű potencírozás tapasztalható. A racem E-250, amely in vivo kísérletében macskán és nyúlon gátolja a tyramin hatását, egyesíti magában optikai izomérjeinek tulajdonságait.

Az eredmények megbeszélése

Kísérleteinkből kitűnik, hogy az E-250 keringési hatásait illetően az ismert MAO bénítóktól eltérő módon viselkedik. Macska és nyúl vérnyomáson a tyramin presszor-hatását gátolja, vas deferensen nem befolyásolja, illetve gátolja. Mivel az E-250 is igen erős és gyorsan ható MAO bénító, tehát a tyramin metabolizmusát gátolja, a potencírozó hatás elmaradásának, sőt tyramin-gátló hatás jelentkezésének csak az lehet a magyarázata, hogy ez a MAO bénító közvetlenül antagonizálja a tyraminnak, ennek az indirekt hatású szimpatomimetikumnak (*Bhagat* [1963], *Bhagat* [1964], *Hertting* és mt. [1961], *Burn* és *Rand* [1958]) hatását.

A tyramin a „tyramine releasable" noradrenalin raktárból stoichiometrikus arányban szabadítja fel a noradrenalint (*Schumann* és *Philippu* [1962], *Muscholl* [1959]) és így okoz vérnyomásemelkedést. Lehetséges, hogy az E-250, mely a mediátorokkal rokonszerkezetű phenylalkilamin, ehhez a raktárhoz kötődik és meggátolja a tyramin kötődését, így annak noradrenalin felszabadító hatását. Emellett szól az a korábbi megfigyelésünk is, hogy az E-250 gátolja az amphetamin presszor-hatását.

Mindenesetre az E-250 a tyramin-antagonista hatásában is eltér az eddig használt MAO bénítóktól. Ebben a vonatkozásban viszont az imipramintípusú vegyületekhez hasonlít. Mint ismeretes a tyramin vérnyomásemelő hatását gátolja a reszerpin, a felszabadítható noradrenalin előzetes depletálásával (*Carlsson* és mt [1957]), a kokain, a tyraminnak a noradrenalin-raktárhoz való kötődésének meggátlásával (*Tainter* és *Chang* [1927], *Ferrant* [1963]), valamint az imipraminszerű vegyületek (*Cuenca* és mt. [1964]), talán a kokainhoz hasonló mechanizmussal.

Állatkísérletes adatainkkal jól összevág, hogy az E-250-nel végzett klinikai vizsgálatok (*Varga* [1965], *Kardos* és *Füredi* [1966], *Juhász* [1966]) során nem észleltek olyan tüneteket, melyek tyramin-hatás potencírozódására vezethetők vissza, sőt Varga provokatív sajtfogyasztással sem észlelt fejfájást, ill. hipertóniás krízist (*Varga* [1966]).

ÖSSZEFOGLALÁS

Kimutattuk, hogy a phenylisopropylmethylpropynilamin (E-250), mely egy új hatásspektrumú irreverzibilis MAO bénító és emberen is hatékony antidepresszívumnak bizonyult, azzal az eddig terápiásan használt MAO bénítóktól eltérő tulajdonsággal rendelkezik, hogy

nem fokozza, hanem erősen gátolja a tyramin hatását. Mivel a MAO bénítók tyramin-hatást fokozó tulajdonsága okozza az ún. „sajt-reakciót", azt a jelenséget, hogy sajtfogyasztás betegeken átmeneti jelleggel phaeochromocytomás rohamokhoz hasonló klinikai tüneteket okoz, az E-250 tyramin-gátló hatása terápiás szempontból nagyon előnyös.

IRODALOM

1. *Asatoor, A. M., Levi, A. J.* és *Milne, M. D.:* Lancet II. 733, (1963).
2. *Blackwell, B.:* Lancet II. 414 (1963).
3. *Blackwell, B.:* Lancet I. 167 (1963).
4. *Bentley, G. A.:* Brit. J. Pharmacol. **27,** 64 (1966).
5. *Bhagat, B.:* J. Pharm. Pharmacol. **15,** 152 (1963).
6. *Bhagat, B.:* Arch. int. Pharmacodyn. **147,** 26 (1964).
7. *Burn, J. H.* és *Rand, M. J.:* Brit. J. Pharmacol. **13,** 471 (1958).
8. *Carlsson, A., Rosengern, E., Bertler, A.* és *Nilsson, J.:* in Psychotropic Drugs ed. Garattini S. V. pp. 363 Elsevier (1957).
9. *Cuenca, E., Salva, J. H.* és *Valdecacas, F. G.:* Int. J. Neuropharmacol. **3,** 167 (1964).
10. *Davay, M. J., Farmer, J. B.* és *Reinert, A.:* Brit J. Pharmacol. **20,** 121 (1962).
11. *Davies, E. B.:* Lancet 587 II. 691 (1963).
12. *Ehrlich, F.* és *Lange, F.:* Biochem. Z. **63,** 156 (1914).
13. *Ferrant, J.:* Brit. J. Pharmacol. **20,** 540 (1963).
14. *Foster, A. R.:* Lancet II. 587 (1963).
15. *Hertting, G., Axelrod, J.* és *Patrick, R. W.:* Biochem. Pharmacol. **8,** 246 (1961).
16. *Horwitz, D., Lovenberg, W., Engelman, K.* és *Sjoerdsma, A.:* J. Amer. med. Ass. **188,** 1108 (1964).
16. a. *Juhász, P.:* Személyes közlés (1966).
17. *Kardos, G.* és *Füredi, J.:* IV. Hung. Conf. for Therapy and. Pharm. Res. Summaries. p. 122, (1966).
18. *Knoll, J.* és *Knoll Berta:* MTA. V. Oszt. Közl. **14,** 203 (1963).
19. *Knoll, J.* és *Knoll Berta:* Arch. int. Pharmacodyn. **148** 200 (1964/a).
20. *Knoll, J., Ecseri, Z., Kelemen, K., Nievel, J.* és *Knoll Berta:* Arch. int. Pharmacodyn. **140,** 154 (1965).
21. *Knoll, J., Ecseri, Z., Kelemen, K., Nievel, J.* és *Knoll Berta:* MTA. V. Oszt. Közl. **15,** 231 (1964/b).
22. *Leonard, J. W., Grifford, R. W., Guy, H.* és *Williams, J.:* Lancet I., II. 883 (1964).
23. *Maan, S. S.:* Lancet II. 639 (1963).
24. *Maas, A. R.* és *Nimmo, M. J.:* Nature **184,** 547 (1959).
25. *Magyar, K., Vízi E. S., Ecseri, Z.* és *Knoll, J.:* Acta Physiol. **29,** 360 (1966).
26. *Muscholl, E.:* Arch. exp. Path. Pharmak. **237,** 350 (1959).
27. *Ohlin, P.* és *Strömblad, B. C. R.:* Brit. J. Pharmacol. **20,** 299 (1963).
28. *Panisset, J. C., Boivin, P., Naphe, E.* és *Murphy, J. B.:* Nature **206,** 311 (1965).
29. *Pletscher, A., Gey, K. F.* és *Zeller P.:* Progr. Drug. Res. **2A,** 417 (1960).
30. *Schild, H. O.:* Brit. J. Pharmacol. **13,** 471 (1958).
31. *Schire, I.:* Brit. med. J. 578 (1964).
32. *Schumann, H. J.* és *Philippu, A.:* Nature **193,** 890 (1962).
33. *Sjöquist, F.:* Proc. Soc. Med. **58,** 967 (1965).
34. *Van Slyke, L.* és *Hart, B.:* Amer. Chem. J. **30,** 8 (1903).
35. *Tainter, M. L.* és *Chang, D. K.:* J. Pharmacol. **30,** 193 (1927).
36. *Tallett, E. R.:* Lancet II. 593 (1964).
37. *Tedeschi, R. E., Tedeschi, D. H.* és *Fellows, E. J.:* I. Hahnemann Symposium 1962 Lea and Febiger p. 623.
38. *Varga, E.:* III. Hung. Conf. for Therapy and Pharm. Res. Proceedings Budapest, p. 197 (1965).
39. *Varga, E.:* Személyes közlés (1966).
40. *Winterstein, E.* és *Bissiger, W.:* Z. Physiol. Chem. **47,** 28 (1906).
41. *Winterstein, E.* és *Kung, A.:* Z. Physiol. Chem. **59,** 138 (1909).
42. *Womack, A. M.:* Lancet II. 463 (1963/a).
43. *Womack, A. M.:* Brit. med. J. 366 (1963/b).

Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete

A P-BROM-METILAMFETAMIN (V-111) EGY PSZICHOTOMIMETIKUS FENILALKILAMIN FARMAKOLÓGIÁJA

KNOLL JÓZSEF, az orvostudományok doktora, VIZI E. SZILVESZTER, KNOLL BERTA és SOMOGYI GYÖRGY

Közlésre érkezett: 1966. IX. 5.

Előző munkánkban (*Knoll* és mt. [1965], [1966]) metilamfetaminszármazékok farmakológiai hatásának és a vegyi szerkezetnek összefüggéseivel foglalkozva megállapítottuk, hogy a fenilgyökön para állásban szubsztituált metilamfetamin-származékok rendkívül figyelemre méltó pszichotomimetikus hatással rendelkeznek és a legjobb hatásszélességű vegyületnek a p-brom-metilamfetamint (V-111) találtuk. Alábbiakban e vegyület centrális hatásainak részletesebb farmakológiai elemzésével foglalkozunk.

Módszerek

Pszichotomimetikus hatás mérése. A vizsgálatokat macskán és patkányon végeztük, előző munkánkban részletesebben leírt módon.

Macskán a pszichotomimetikumokra jellemző dühösségi reakciót vizsgáltuk, mely az LSD-re (*Gaddum* és *Vogt* [1956], *Baldwin* [1959], *Elder* és *Dille* [1962], *Baxter* [1966]), valamint a V-111-re egyaránt jellemző. Kísérleteinkben a pszichotomimetikus hatást mindig 5 tagból álló macskacsoportokon dolgozva határoztuk meg, és a vegyületeket i. p. adtuk.

Patkányon a pszichotomimetikus hatást a módosított ugrás-teszt (MUT) segítségével (*Knoll* [1963], *Knoll* és *Knoll* [1963], [1964]) mértük. A módszer lényege, hogy a patkányt egy 45 C° hőmérsékletű lemezre helyezett üvegbura alá dobjuk be, mely felül nyitott és stopperórával mérjük azt az időtartamot, mialatt az állat elmenekül a meleg lemezről, vagyis felugrik a bura felső nyílásának peremére. A menekülési reakció idejét a központi idegrendszer ingerlékenységi állapota kifejezőjének tekintjük és 0—10-ig terjedő egységekben fejezzük ki. Pszichotomimetikumok ezen a teszten már kis adagban erősen gátolják a menekülési reakciót.

Fájdalomcsillapító hatás vizsgálata. Kísérleteinket patkányokon végeztük. Alkalmaztuk a kontakt-hő módszert (*Pórszász* és *Herr* [1950], *Woolfe* és *McDonald* [1944]), a farokégetés módszerét (*D'Amour* és *Smith* [1941]) és egy általunk kidolgozott, a műtéti fájdalom mérésén alapuló módszert, az „algolytikus teszt"-et (*Knoll* [1966]).

Ez az általunk „algolytikus teszt"-nek nevezett eljárás azon alapszik, hogy patkányon 10 mg/kg morfin i. v. beadása után 20 perccel az állat minden ellenállás nélkül kiköthető, és rajta fájdalomjelzés, valamint feszítés nélkül laparotomia végezhető el. A műtét befejezése után az állat a kötésekből felengedve azonnal talpra ugrik és az elesettség legkisebb jelét sem észleljük. Ennek megfelelően valódi fájdalommegszüntető hatás vizsgálatára úgy járunk el, hogy a vizsgálandó dózis beadása után 3 cm-es bőrmetszést ejtve végezzük el a laparotomiát. A hasfal felmetszése után mindkét oldalon 5—5 másodpercig ingereljük a hashártyát, majd elvarrjuk a sebet. A műtét alatt a fájdalomérzés megnyilvánulását egységekben mérjük, külön értékelve 1. a bőrmetszés, 2. a hasfal megnyitása, 3. a hashártya ingerlése, 4. a hasfal elvarrása, végül 5. a bőr elvarrása kapcsán tanúsított fájdalomreakciókat. A fájdalomérzés kvantitatív értékelését a következő módon végezzük:

Fájdalom mértéke	Egység
Nagyon erős: (állandóan hevesen próbál mozogni és erősen sír)	20
Erős: (szakaszosan, hevesen próbál mozogni, állandóan sír)	15
Gyenge: (ritkán fellépő gyenge mozgás, erős ingerléskor mindig sír)	10
Nagyon gyenge: (nem mozog, erős ingerléskor néha sír)	5
Nincs: (nem mozog, nem sír)	0

(Mivel 5 műtéti szakaszban végezzük az értékelést, a maximális fájdalom = 100.)

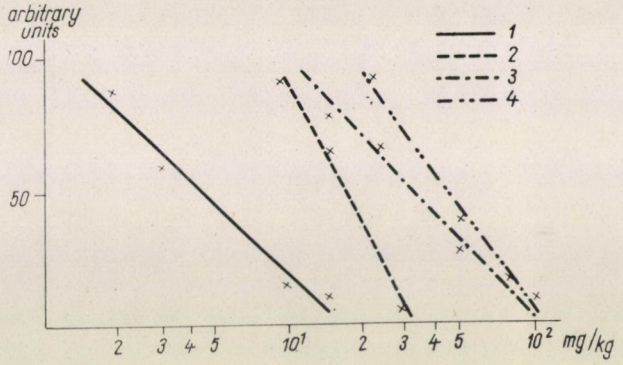
Feszítés mértéke	Egység
Nagyon erős: (hasfelmetszés után beleit aktívan kinyomja, egész műtét alatt feszít, alig lehet bevarrni)	100
Erős: (hasfelmetszés után beleit többször aktívan kinyomja, nehezen varrható)	75
Gyenge: (beleit néha aktívan kinyomja, de könnyen műthető)	50
Nagyon gyenge: (műtét során 1—2 alkalommal beleit enyhén aktívan feszíti, de tökéletesen műthető)	25
Nincs: (beleit aktívan egyszer sem nyomja ki, tökéletesen műthető)	0

Műtét utáni elesettség mértéke	Egység
Nagyon erős: (műtőasztalról levéve fekve marad, erős ingerlésre sem áll lábra)	100
Erős: (műtőasztalról levéve fekve, vagy összegörnyedve marad, erős ingerlésre feláll, de alig mozog)	75
Gyenge: (négylábra áll, de spontán nem mozog, ingerlésre azonban jól reagál)	50
Nagyon gyenge: (négylábra áll, spontán és keveset mozog, ingerlésre jól reagál)	25
Nincs: (műtét után azonnal talpra ugrik, spontán erőteljesen mozog, ingerlésre tökéletesen reagál)	0

Az 1. ábra mutatja az „algolytikus teszt"-en a kábítófájdalomcsillapítók dózishatás görbéjét. Zárójelben az ED_{95}/LD_{50} indexet tüntetjük fel. Ezen a teszten, ilyen hatásmóddal kizárólag a valódi erős fájdalomcsillapítók hatnak. Gyenge hatású fájdalomcsillapítók szubtoxikus dózisokban sem hatékonyak. Egyéb centrális depresszív szerek, mint pl. az erős hatású trankvillánsok,

vagy teljesen hatástalanok, vagy pedig olyan mértékű elesettséget okoznak, hogy ezért nem jönnek számításba.

Narkózispotencírozó hatás vizsgálata. A kísérleteket 120—150 g súlyú patkányokon végeztük. A narkózist 50 mg/kg i. v. adott thialbarbiton natriummal (Intranarcon) idéztük elő. Ez az adag átlagosan 460 mp-ig tartó narkózist okozott kísérleteinkben. Az Intranarcont 0,5 ml/100g volumenbe adtuk be a farokvénába. A narkózis befejezésének a felegyenesedési reakció megjelenését tekintettük. A 10 tagból álló patkánycsoporton nyert eredmény átlagát 100%-nak véve határoztuk meg mindig %-osan a pszichotomimetikus anyagok narkózis potencírozó hatásának mértékét.



1. ábra. Fájdalomcsillapítók dózishatás görbéje az „algolytikus teszt"-tel meghatározva

EEG vizsgálatok. A kísérleteket nyúlon és patkányon végeztük. Az agykéreg elektromos tevékenységét ALVAR-féle 12 csatornás készülékkel krónikusan implantált kérgi elektródák segítségével regisztráltuk. A kérgi elektródákat 180—250 g súlyú fehérpatkányokon éternarkózisban, 2—4 kg súlyú nyulakon prokainnal végzett helyi érzéstelenítésben építettük be. Egy szenzomotoros (bifrontális), egy asszociációs (biparietális) és egy-egy jobb, illetve bal oldali szenzomotoros-asszociációs, és egy indifferens elektródot használtunk. A méréseket fény- és hangszigetelt kamrába helyezett állatokon végeztük. Teljes habituálódás után adtuk s. c. a pszichotomimetikumot.

Kísérleti eredmények és megbeszélés

A V-111 pszichotomimetikus hatásának erőssége és tartóssága. Az I. táblázat patkányon mutatja a V-111 pszichotomimetikus hatásának erősségét néhány ismert pszichotomimetikummal összehasonlítva. Az adatokból kitűnik, hogy a V-111 ezen a teszten mintegy 0,1 LSD aktivitással rendelkezik.

I. táblázat

V-111 és néhány ismert pszichotomimetikum hatásainak összehasonlítása

(Mérés a módosított ugrás teszt segítségével patkányon)

Kísérlet sorozat-száma	Vegyület	Dózis mg/kg	Az injekció beadása és a mérés kezdete között eltelt idő percekben	Állatok száma	Központi idegrendszer reaktivitása egységekben
1.	Kontroll	—	—	269	7,22
2.	LSD	0,25	1	20	7,62
3.	LSD	0,50	1	20	3,80
4.	LSD	0,75	1	20	1,92
5.	LSD	1	1	20	1,20
6.	Mescalin	50	30	10	8,20
7.	Mescalin	100	30	10	6,80
8.	Mescalin	150	30	10	6,60
9.	Mescalin	200	30	20	0,90
10.	Psylocybin	1	1	10	7,60
11.	Psylocybin	5	1	10	4,60
12.	Psylocybin	7,5	1	10	1,50
13.	Psylocybin	10	1	10	0,00
14.	V-111	2,5	30	20	5,00
15.	V-111	5	30	20	5,20
16.	V-111	7,5	30	20	2,12
17.	V-111	10	30	20	0,73
18.	BOL	1	1	10	7,20
19.	BOL	5	1	10	5,80
20.	D-lizergsav	1	1	10	6,00
21.	D-lizergsav	5	1	10	7,20
22.	Izo-lizergsav	1	1	10	6,80
23.	Izo-lizergsav	5	1	10	7,60

Nagyon jellegzetes az LSD-re, hogy hatása pszichostimulánsokkal, pszichoenergetikumokkal éppúgy, mint szedatohipnotikumokkal, illetve trankvillánsokkal a MUT-on általában nem antagonizálható.

Amint a II. táblázat mutatja, csak az aktedron fejt ki 3 mg/kg adagban számottevő antagonista hatást (lásd: 4. kísérleti sor). A pszichostimuláns és pszichoenergetikus (MAO bénító) hatással egyaránt rendelkező E-250 (No. 5—7), valamint a kokain (No. 8—9) még az optimális dózisban is csak csekély antagonista hatásúnak bizonyul, a koffein, nalorfin a szedato-hipnotikumok és trankvillánsok teljesen hatástalanok (No. 12—19.). A V-111 hatásának antagonizálhatósága jellegében az LSD-hez hasonló, azzal a különbséggel, hogy ennél a vegyületnél a kokain bizonyul a leghatékonyabb antagonistának (No. 27), az aktedron gyenge hatású (No. 20—24), az E-250, a koffein csakúgy, mint a centrális depresszív szerek hatástalanok (No. 29—37).

Lényeges eltérés van az LSD és a V-111 között a hatás tartósságában. A III. táblázat mutatja patkányon a MUT segítségével mérve a hatás tartamában mutatkozó különbségeket LSD és V-111 között. A V-111 macskán is lényegesen tartósabb hatást fejt ki, mint az LSD.

II. táblázat

A V-111 és LSD hatás antagonizálhatósága

(Mérés a módosított ugrás teszt segítségével patkányon)

Kis. sor. sz.	Hallucinogén	Dózis mg/kg	Az inj. beadása és a mérés kezdete között eltelt idő percekben	Antagonizáló vegyület	Dózis mg/kg	Az inj. beadása és a mérés kezdete között eltelt idő percekben	Állatok száma	Központi idegrendszer reaktivitása egységekben
1.	LSD	1	1	—	—	—	20	1,20
2.	LSD	1	1	Aktedron	1	30	10	1,80
3.	LSD	1	1	Aktedron	2	30	10	3,40
4.	LSD	1	1	Aktedron	3	30	10	6,00
5.	LSD	1	1	E—250	5	30	10	2,00
6.	LSD	1	1	E—250	10	30	10	3,80
7.	LSD	1	1	E—250	20	30	10	0,00
8.	LSD	1	1	Kokain	5	30	10	3,20
9.	LSD	1	1	Kokain	10	30	10	2,00
10.	LSD	1	1	Koffein	50	30	10	0,00
11.	LSD	1	1	Koffein	100	30	10	0,00
12.	LSD	1	1	Nalorfin	5	30	10	1,20
13.	LSD	1	1	Szevenál	10	30	10	0,00
14.	LSD	1	1	Szevenál	15	30	10	1,40
15.	LSD	1	1	Largaktil	5	60	10	0,00
16.	LSD	1	1	Tetrabenazin	5	60	10	0,00
17.	LSD	1	1	Reszerpin	0,5	120	10	0,00
18.	LSD	1	1	Meprobamat	50	30	10	1,20
19.	LSD	1	1	Meprobamat	75	30	10	0,00
20.	V-111	10	30	Aktedron	0,5	30	10	1,4
21.	V-111	10	30	Aktedron	1,0	30	10	3,0
22.	V-111	10	30	Aktedron	1,5	30	10	1,8
23.	V-111	10	30	Aktedron	2,0	30	10	0,0
24.	V-111	10	30	Aktedron	3,0	30	10	0,8
25.	V-111	10	30	Kokain	15	30	10	3,8
26.	V-111	10	30	Kokain	20	30	10	4,0
27.	V-111	10	30	Kokain	25	30	10	6,6
28.	V-111	10	30	Kokain	30	30	10	1,0
29.	V-111	10	30	E-250	10	30	10	1,5
30.	V-111	10	30	E-250	10	30	10	0,0
31.	V-111	10	30	Koffein	50	30	10	0,0
32.	V-111	10	30	Koffein	100	30	10	1,0
33.	V-111	10	30	Nalorfin	5	30	10	1,2
34.	V-111	10	30	Szevenál	15	30	10	0,8
35.	V-111	10	30	Largaktil	5	60	10	0,0
36.	V-111	10	30	Tetrabenazin	10	60	10	0,0
37.	V-111	10	30	Reszerpin	0,5	120	10	0,0

V-111 és LSD hatásának összehasonlítása fájdalomcsillapító hatás vizsgálatára szolgáló módszerek segítségével. Az LSD a fájdalomcsillapító hatás vizsgálatára leggyakrabban használt „hot plate" módszerrel mérve is erősen hatékony vegyületnek bizonyul, noha fájdalomcsillapító hatással vizsgálataink szerint patkányon nem rendelkezik. Az általunk kidolgozott „algolytikus teszt"-en csak a terápiában is nagyon erős hatású fájdalomcsillapítók hatékonyságát tudtuk kimutatni. Ezen a teszten a V-111 éppúgy, mint az LSD

III. táblázat

A V-111 és LSD hatástartamának összehasonlítása

(Mérés a módosított ugrás teszt segítségével patkányon)

Kísérlet sorozat-száma	Hallucinogén	Dózis mg/kg	Az injekció beadása és a mérés kezdete között eltelt idő percekben	Állatok száma	Központi idegrendszer reaktivitása egységekben
1.	LSD	1	1	20	1,20
2.	LSD	1	30	10	3,50
3.	LSD	1	60	10	5,20
4.	LSD	1	120	10	6,80
5.	V-111	10	30	20	0,73
6.	V-111	10	60	10	0,40
7.	V-111	10	120	10	2,10
8.	V-111	10	240	10	4,20
9.	V-111	10	360	10	6,80

szubtoxikus dózisokig bezárólag hatástalan. Hasonlóképpen nem hatékonyak a pszichotomimetikumok a D'Amour—Smith módszerrel mérve. A kábító fájdalomcsillapítók viszont nemcsak fájdalomcsillapító hatás mérésére szolgáló tesztekkel vizsgálva bizonyultak hatékonynak, hanem a MUT-on is már kis adagban gátolják a feltétlen menekülési reakciót. Ez a hatásuk izgató és nyugtató szerekkel antagonizálhatatlan, viszont hatásuk speciálisan meggátolható nalorfinnal, mely az LSD, illetve V-111 hatását a MUT-on nem befolyásolja.

A IV. táblázat különböző teszteken összehasonlítva mutatja az LSD, V-111 és morfin hatékonyságát.

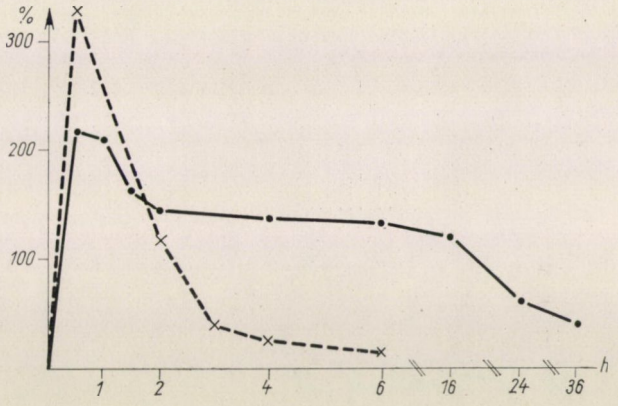
Ismeretes, hogy a hallucinogének erős szimpatomimetikus hatást fejtenek ki és ez emberen, a mentális hatások megmaradása mellett, szimpatolitikumokkal meggátolható (*Isbell* és mt. [1959], *Delay* és mt. [1952]). Megvizs-

IV. táblázat

LSD, V-111 és morfin központi idegrendszeri hatásának összehasonlítása különböző módszerekkel

Vegyület	S. c. toxicitás LD_{50} mg/kg	Feltétlen menekülési reakciót gátló			Fájdalomcsillapító hatás								
					Hot plate			D'Amour—Smith			„Algolytikus"		
					módszerrel mérve patkányon								
		ED_5	ED_{50}	ED_{95}	ED_5	ED_{50}	ED_{95}	ED_5	ED_{50}	ED_{95}	ED_5	ED_{50}	ED_{95}
		mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg		
LSD	16,5	0,3	0,6	1,1	0,3	0,7	0,9		∅			∅	
V-111	380,0	2,6	5,1	10,0	0,8	2,2	7,8		∅			∅	
Morphinum HCl	520,0	0,8	2,1	4,6	1,8	3,65	8,6	2,4	3,35	6,0	2,0	6,0	12,5

gáltuk, hogy az LSD és V-111 hatékonysága a MUT-on, illetve a „hot plate"-en mérve hogyan változik 10, illetve 50 mg/kg phenoxybenzamin kezelés hatására. A phenoxybenzamint s. c. adagoltuk és a kísérletek egy részében egyidejűleg adtuk be a pszichotomimetikumokkal, más részében előkezelést végeztünk. Tapasztaltuk, hogy a phenoxybenzamin meggátolja a szimpatomimetikus tüneteket (pupillatágulat), de mindkét teszten változatlanul hagyja az LSD, illetve V-111 reflexmegnyújtó hatását. E teszteken tehát a pszichotomimetikumoknak kizárólag a mentális zavart okozó hatását mérjük.



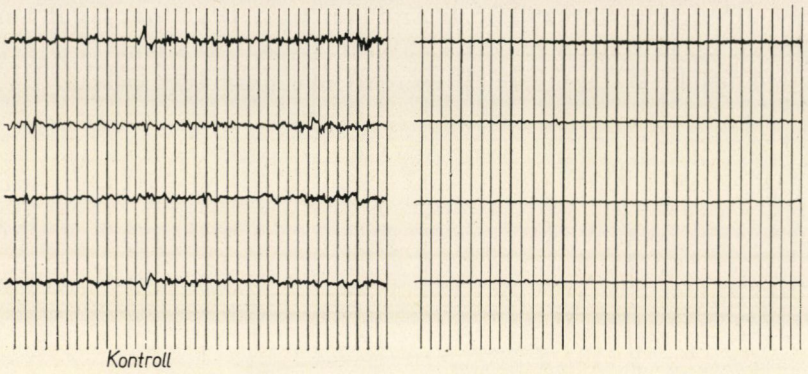
2. ábra. V—111 és LSD narkózis potencírozó hatásának összehasonlítása patkányon

·————————· V-111 (10 mg/kg)
.— — — — — —. LSD (1 mg/kg)
abszcissza: órák
ordináta: narkózis idejének megnyúlása %-ban

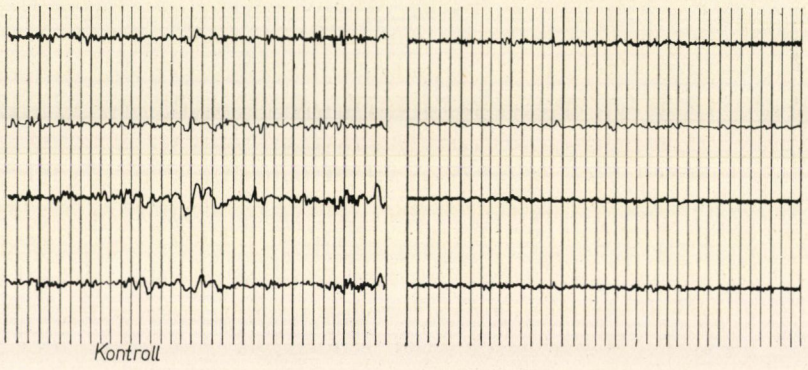
V-111 és LSD narkózis potencírozó hatásának összehasonlítása. Mindkét vegyület narkózis potencírozó hatással rendelkezik patkányon. A 2. ábra mutatja, hogy patkányon az egyéb teszteken ekvipotensnek bizonyuló adagok alkalmazása esetén, az LSD valamivel erősebb narkózis potencírozó hatással rendelkezik, mint a V-111 és ezen a teszten is kitűnik, hogy a V-111 lényegesen tartósabb hatást gyakorol a központi idegrendszerre, mint az LSD.

A V-111 és LSD EEG hatásainak összehasonlítása. Az LSD jellegzetes EEG elváltozásokat okoz (*Delay* és mt. [1952], *Longo* [1962], *Longo* és *Bovet* [1965]), ennek alapján LSD-vel összehasonlítva megvizsgáltuk a V-111 hatását patkány és nyúl agykérgének elektromos tevékenységére. Mindkét speciesen egyforma elváltozásokat okoz a két vegyület. 3—5 mg/kg V-111 s. c. adva a beadás után 10—20 perc múlva ugyanazt a jellegzetes EEG képet („flattening") váltja ki, mint az 1—2 mg/kg LSD, a hatás azonban jóval tartósabb, mint az LSD esetében. A 3. ábra nyúlon mutatja 10 mg/kg V-111 tipikus hatását az EEG képre. A bemutatott kísérletben nyúlon 2^h 30′-ig tartott a

hatás. Összesen 6 nyúlon és 10 patkányon végeztünk kísérletet. 10 mg/kg V-111 s. c. adagolása esetén nyúlon a minimális hatástartam 65 perc, a maximális 4^h 30 perc, átlagosan 2^h 45 perc volt, patkányon minimálisan 3^h 10 perc, maximálisan 8^h 30 perc, átlagban 5^h 30 percig tartott a hatás. 2 mg/kg LSD-vel



3. ábra. 10 mg/kg V—111 jellegzetes hatása az EEG képre nyúlon



4. ábra. 1,5 mg/kg amfetamin jellegzetes hatása az EEG képre nyúlon

végeztünk 3 nyúlon és 6 patkányon kontroll kísérletet. A maximális hatástartam nyúlon 80 perc, patkányon 1^h 10 perc volt kísérleteinkben.

A fenilalkilaminok közül csak azoknál észleltük ezt a jellegzetes EEG elváltozást, amelyek pszichotomimetikus hatással rendelkeznek. A pszichostimuláns hatású fenilalkilaminok nem okoznak „flattening"-et. Példaként a 4. ábra mutatja nyúlon 1,5 mg/kg amfetamin típusos hatását.

Tolerancia kialakulása a V-111 pszichotomimetikus hatásához. Keresztolerancia V-111 és LSD között. A pszichotomimetikumok különböző hatásával kapcsolatosan észlelték a tolerancia jelenségét állatokon. Így pl. nyúlon az LSD hőmérsékletemelő hatásához (*Cerletti* [1958], *Gogerty* és *Dille* [1956]) és

V. táblázat

Tolerancia kialakulása patkányon a V-111 pszichotomimetikus hatásához és kereszttolerancia V-111 és LSD között

(Mérések a módosított ugrás teszt segítségével patkányon)

Kísérlet sorozat-száma	Vegyület	Dózis mg/kg	Napi 10 mg/kg V-111 előkezelés időtartama (napok)	Központi idegrendszer reaktivitása
1.	Kontroll	—	—	7,22
2.	V-111	10	—	0,73
3.	V-111	10	7	5,30
4.	V-111	20	7	6,00
5.	V-111	20	14	7,10
6.	V-111	30	14	4,90
7.	V-111	40	14	3,80
8.	V-111	50	14	2,10
9.	LSD	1	—	1,20
10.	LSD	1	7	8,3
11.	LSD	1	36	10,0
12.	LSD	2	7	5,3
13.	LSD	2	36	7,5

patkányon a feltételes reflexet gátló hatáshoz (*Matthies* és *Pohle* [1961]), észleltek bizonyos mértékű toleranciát. Bizonyított az LSD mentális hatására vonatkozó tolerancia kialakulása emberen (*Balestrieri* [1957], *Isbell* és mt. [1956]), sőt kereszttoleranciát észleltek az LSD és egyéb pszichotomimetikumok pl. psylocybin (*Isbell* és mt. [1961]), mescalin (*Wolback* és mt. [1962]), valamint DMT (*Rosenberg* és mt. [1964]) között. Saját vizsgálatainkban macskán és patkányon 1 mg/kg LSD pszichotomimetikus hatására vonatkozóan értékelhető tolerancia kialakulását nem észleltük. Kísérleteinkben macskákon 2 hétig, patkányon 8 hétig adtunk napi 1 mg/kg LSD-t, majd 24 órával az utolsó adag beadása után vizsgáltuk a leírt módszerekkel 1 mg/kg LSD hatását. Nem észleltünk értékelhető csökkenést a hatás erősségében.

Rendkívül erős azonban a V-111-el kapcsolatosan a tolerancia kialakulása. Az V. táblázat mutatja a jelenséget patkányon.

A táblázat adataiból kitűnik (lásd: 2—8. kísérleti sor), hogy napi 10 mg/kg V-111-el (s. c.) történő 7—14 napos előkezelés után teljesen megszűnik ennek a dózisnak pszichotomimetikus hatása, sőt még 50 mg/kg V-111-el (lásd: 8. kísérleti sor) sem érhető el az a hatás, melyet kezeletlen állaton már 10 mg/kg-os adag fejt ki. Nagyon figyelemre méltó a V-111 és LSD között jelentkező kereszttolerancia. 7, illetve 36 napos V-111 előkezelés után még 2 mg/kg LSD sem fejt ki pszichotomimetikus hatást patkányon.

A VI. táblázat mutatja a V-111-el kapcsolatos tolerancia kialakulását macskán.

A táblázaton az áttekinthetőség kedvéért a pszichotomimetikumokra jellemző dühreakció mértékét, valamint a pupillatágulatot az alábbiak szerint jelöltük:

∅ = hatástalan
\+ = gyenge hatás
\+\+ = közepesen erős hatás
\+\+\+ = maximálisan erős hatás

VI. táblázat

Tolerancia kialakulása macskán a V-111 pazichotomimetikus hatásához és kereszttolerancia a V-111 és LSD között

Kísérletsorozat száma	V-111 adag mg/kg	LSD adag mg/kg	Napi 10 mg/kg V-111 előkezelés tartama (napok)	A krónikus kezelés befejezése és az akut adagolás közti időtartam (napok)	Dühreakció mértéke				Pupillatágulat mértéke			
					0	+	++	+++	0	+	++	+++
1.	10	—	—	—	0	0	0	6	0	0	0	6
2.	—	1	—	—	0	0	0	6	0	0	0	6
3.	10	—	1	1	0	0	0	6	0	0	0	6
4.	10	—	2	1	0	0	0	6	0	0	0	6
5.	10	—	3	1	2	3	1	0	0	1	4	1
6.	10	—	4	1	6	0	0	0	0	3	3	0
7.	10	—	5	1	6	0	0	0	6	0	0	0
8.	50	—	9	1	6	0	0	0	2	3	1	0
9.	—	1	9	1	6	0	0	0	2	3	1	0
10.	10	—	9	10	6	0	0	0	2	3	1	0
11.	30	—	9	10	3	2	1	0	0	3	3	0
12.	—	1	9	10	0	1	4	1	0	0	3	3

Amint a 10., illetve 11. kísérleti sor mutatja, 9 napos előkezelés esetén még 10 nappal az utolsó injekció után is hatástalan marad 10 mg/kg V-111 (lásd: 10. kísérleti sor), sőt 30 mg/kg is csak gyengén hat (lásd: 11. kísérleti sor), hasonlóképpen gyengébb marad az LSD hatása is (No. 12).

A vizsgálatokból az a következtetés vonható le, hogy a V-111 a hatás jellegét és mechanizmusát tekintve az LSD-vel azonos módon, a kereszttoleranciára vonatkozó kísérleteink szerint feltehetően ugyanazokon a receptorokon fejti ki állaton, mint az LSD. A lényeges különbség a két pszichotomimetikus vegyület között a hatás tartamában van. A mintegy 1/10 LSD aktivitással rendelkező V-111 lényegesen tartósabb hatású minden teszten vizsgálva, mint az LSD. Nyitott kérdés marad, hogy emberen is hasonló korreláció áll-e fenn V-111 és LSD között. Különösképpen érdekes, hogy az állatkísérletekben észleltekhez hasonlóan lehet-e emberen is változtatni a központi idegrendszer LSD érzékenységét V-111 előkezeléssel.

ÖSSZEFOGLALÁS

Összehasonlítottuk a p-brom-metilamfetamin (V-111) és LSD pszichotomimetikus hatását patkány, nyúl és macska kísérletekben. Megállapítottuk, hogy a V-111 minden vizsgált teszten mintegy 1/10 LSD aktivitással rendelkező, de annál lényegesen tartósabb hatású pszichotomimetikum. Kimutattuk, hogy a V-111 hatásakor patkányon és macskán néhány

napos kezelés során nagymértékű tolerancia fejlődik ki. V-111-el előkezelt állatokon az LSD az egyébként pszichotomimetikus adag kétszeresében is elveszti hatékonyságát. A kereszttolerancia alapján arra következtetünk, hogy az LSD és V-111 ugyanazokon a központi idegrendszeri receptorokon fejti ki hatását.

IRODALOM

1. *D'Amour, F. E.* és *Smith, D. L.:* J. Pharmacol. **72,** 74 (1941).
2. *Baldwin, M.:* Neurology **9,** 469 (1959).
3. *Balestrieri, A.:* in Psychotropic Drugs, Ed. Garattini S., Ghatti V. Elsevier, Amsterdam, 1957 p. 581.
4. *Baxter, B. L.:* Arch. int. Pharmacodyn. **160,** 353 (1966).
5. *Cerletti, A.:* Chapter VII. in Les champions hallucinogenes de Mexique. Ed. Heim R. Wasson R. E. Editeurs du Museum d'Histoire Naturelle, Paris (1958).
6. *Delay, J., Lhermitte, F., Verdeaux, G.* és *Verdeaux J.:* Rev. neurol. Paris **86,** 81 (1952).
7. *Elder, J. T.* és *Dille, J. M.:* J. Pharmacol. **136,** 162 (1962).
8. *Gaddum, J.* és *Vogt, M.:* Br. J. Pharmacol. **11,** 175 (1956).
9. *Gogerty, J. H.* és *Dille, J. M.:* J. Pharmacol. **116,** 450 (1956).
10. *Isbell, H., Belleville, R. E., Fraser, H. F., Wikler, A.* és *Logan, C. R.:* Arch. Neurol. Psychiat. **76,** 468 (1956).
11. *Isbell, H. R., Logan, C. R.* és *Miner E. J.:* Arch. Neurol. Psychiat. **81,** 20 (1959).
12. *Isbell, H., Wolbach, A. B., Wikler, A.* és *Miner, E. J.:* Psychopharmacologia **2,** 147 (1961).
13. *Knoll, J.:* IV. Magyar Gyógyszerterápiás Konferencia, Budapest, 1966 (nyomás alatt).
14. *Knoll. J.:* MTA. V. Osztályközleményei **14,** 223 (1963).
15. *Knoll, J.* és *Knoll Berta:* MTA. V. Osztályközleményei **14,** 203 (1963).
16. *Knoll, J.* és *Knoll Berta:* Arch. int. Pharmacodyn. **148,** 200 (1964).
17. *Knoll, J., Vizi, E. Sz.* és *Ecsery, Z.:* MTA. V. Osztályközleményei **15,** 413 (1965).
18. *Knoll, J., Vizi, E. Sz.* és *Ecsery Z.:* Arch. int. Pharmacodyn. **159,** 442 (1966).
19. *Longo, V. G.:* Electroencephalographic atlas for pharmacological research. Elsevier, Amsterdam, (1962).
20. *Longo, V. G.* és *Bovet, D.:* Acta Neurochirurgica **12,** 215 (1965).
21. *Matthies, H.* és *Pohle, W.:* Acta Biol. Med. Germ. **7,** 613 (1961).
22. *Matussek, N.* és *Halbach, A.:* Psychopharm. **5,** 158 (1964).
23. *Pórszász, J.* és *Herr, F.:* Kísérletes Orvostud. **2,** 292, (1950).
24. *Rosenberg, D. E., Isbell, H., Miner, E. J.* és *Logan, C. R.:* Psychopharmacologia **5,** 217, (1964).
25. *Wolbach, A. B. Jr., Isbell, H.* és *Miner, E. J.:* Psychopharmacologia **3,** 1 (1962).

Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete

KÖLCSÖNHATÁS A FENILALKILAMINOK ÉS A RESZERPIN KÖZÖTT

VIZI E. SZILVESZTER, KNOLL BERTA és KNOLL JÓZSEF, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1966. IX. 5.

Ismeretes, hogy az egyébként hypotenzív hatású reszerpin monoaminooxidáz bénítókkal (*Brodie* és *Shore* [1957], *Chessin* és mt. [1957]), ganglionbénítókkal (*Maxvell* [1957]), egyes fenilalkilaminokkal (*Chessin* és mt. [1959], *Schmitt* és *Schmitt* [1961a], [1961b], *Valdecasas* és *Salva* [1962], *Yelnosky* és mt. [1962]) történő előkezelés után, valamint spinális állaton (*Schneider* és *Rinehardt* [1956]) hipertenzív hatású. E „reserpine reversal" oka a szerzők véleménye szerint valószínűleg az, hogy a fenilizopropilaminok után a receptorok érzékenyebbé válnak, de felmerült az az elgondolás is, hogy esetleg a reszerpin, hatására felszabaduló noradrenalin mennyisége fokozódik (*Breese* és *Nash* [1965]).

Az elmúlt évek során részletesen foglalkoztunk különböző aspektusokból a fenilalkilaminok (*Knoll* és mt. [1964], *Knoll* és mt. [1965/a], *Knoll* és mt. [1965/b], *Knoll* és mt. [1966]), ill. a reszerpin (*Knoll* és *Knoll* [1961a], [1961b], [1963], [1964], *Knoll* és mt. [1965/c]) farmakológiájával. E vizsgálataink során sokszorosan észleltük, hogy a biogén-amin anyagcserére ható vegyületek mélyrehatóan megváltoztatják a fenilalkilaminok kötődését a megfelelő receptor területeken és a fentebb idézett munkákban észlelt „reserpine reversal" jelenség csak egyik következménye ennek a kölcsönhatásnak. Alábbi munkánkban a fenilalkilaminok és a reszerpin ill. tetrabenazin közötti kölcsönhatással kapcsolatos kísérleti eredményeinket és a mechanizmusra vonatkozó elgondolásainkat foglaljuk össze.

Módszerek

A keringési hatások és pislogóhártya vizsgálatokhoz 60 db mindkét nembeli macskát használtunk. Chloralose (0,3 g/kg) -Urethan (0,25 g/kg) narkózisban a carotis communisban higanyos manométer segítségével mértük és kormozott hengeren regisztráltuk a vérnyomást. Az alvadás meggátlására 5 mg/kg heparint fecskendeztünk a vena femoralisba. A pislogóhártya összehúzódását izotoniás írókar segítségével regisztráltuk 1 : 12 áttétellel. Krónikus reszerpin előkezelés esetén (0,2 mg/kg s. c. 7 napig), a reszerpin narkózis potencírozó hatását figyelembe véve, az altató keverékből csak fele mennyiséget adtunk.

Korábbi munkánkban kimutattuk, hogy a módosított ugrás-teszt alkalmas pszichotomimetikus hatás kimutatására patkányon. A módszer lényege, hogy a meleg lemezről való feltétlen menekülési reakció idejét a központi idegrendszer ingerlékenysége kifejezőjének tekintjük, és 0—10-ig terjedő egységekben fejezzük ki. A teljes menekülési képtelenség az állatok pusztulásában mutatkozik, és ezt %-ban adtuk meg.

A pszichostimuláns hatást az 5 mg/kg s. c. adott reszerpin okozta depresszió antagonizálásával mértük. Reszerpin adása után 3 és ½ órával adtuk a vegyületet és 30 perc után kezdtük a menekülési reakció bekövetkeztéig eltelt időt mérni.

Az állatok anyagcseréjét *Issekutz* (1942) módszerével határoztuk meg enyhe urethan narkózisban (0,6 g/kg). A kísérlethez Wistar-törzsű 120—150 g súlyú fehérpatkányokat használtunk. Az oxigénfogyasztás változását az állat saját kontrollfogyasztásához viszonyítottuk, és %-osan fejeztük ki. 1 órás kontroll mérés után s. c. adtuk a vegyületeket, és folyamatosan mértük az oxigénfogyasztást. Tíz tagból álló állatcsoporton dolgoztunk.

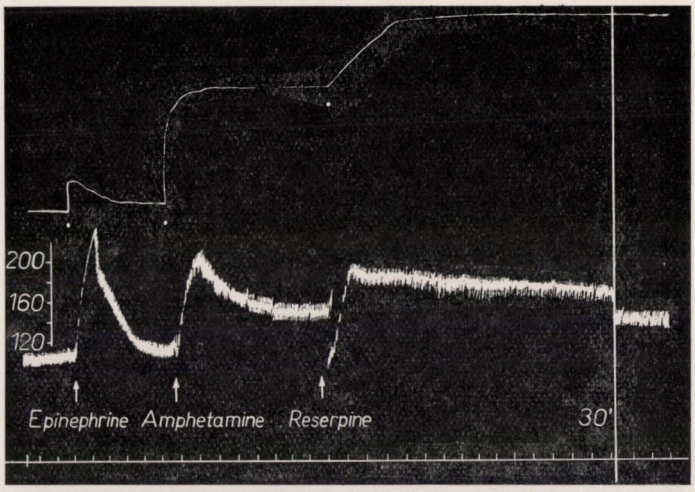
Az elektroencephalographiás vizsgálatok során 180—260 g súlyú fehérpatkányokon dolgoztunk és 12 csatornás Alvar EEG készüléken regisztráltuk a kérgi potenciálokat. A patkányoknak aether narkózisban kérgi elektródokat építettünk be. A következő elvezetéseket alkalmaztuk: 1 sensoromotoros (bifrontalis), 1 asszociációs (biparietalis) és 1—1 jobb, ill. bal oldali sensoromotoros-asszociációs és 1 indifferens. A vegyületeket s. c. adtuk az állatoknak.

Kísérleti eredmények

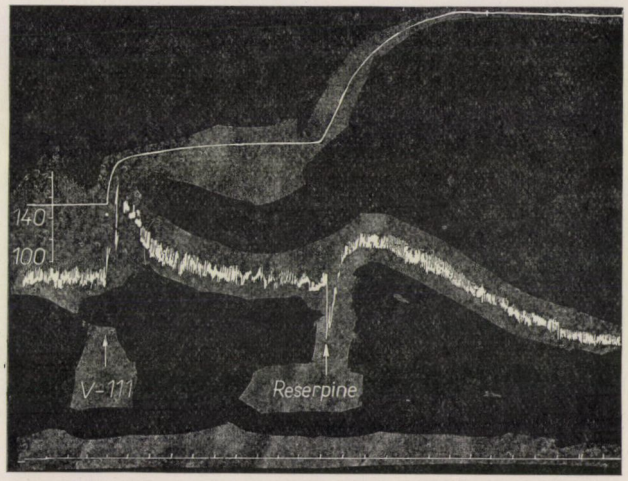
Az 1. ábra mutatja, hogy az amfetamin hatásának lezajlása után adott 1 mg/kg reszerpin enyhe pressor-hatást fejt ki és a pislogóhártyát erősen és tartósan összehúzza.

Előző munkánkban ismertettünk egy új pszichotomimetikus fenilalkilamin-származékot, a V-111-el jelzett para-bróm-metilamfetamint. A 2. ábra mutatja, hogy a V-111, amely az amfetaminhoz hasonlóan vérnyomásemelkedést és tartós pislogóhártya-összehúzódást okoz, ugyanolyan kölcsönhatást mutat reszerpinnel, mint az amfetamin. Az ábrából kitűnik, hogy 1 mg/kg reszerpin beadása után másodszori vérnyomásemelkedés és rendkívül erős és tartós pislogóhártya kontrakció észlelhető.

A bemutatott jelenség a biogénamin anyagcserét a reszerpinhez hasonlóan befolyásoló benzokinolizinekkel is kiváltható. A 3. ábra mutatja az amfetamin hatásának lezajlása után adott tetrabenazin amfetaminszerű hatását. Ezt a kísérletsorozatot megismételtük reszerpinnel krónikusan — 0,2 mg/kg/die 7 napon keresztül — előkezelt macskákon. Az amfetamin kifejtette ugyan presszor és pislogóhártya kontrakciót okozó hatását, de az utána adott reszerpin és tetrabenazin nem okozott amfetaminszerű hatást.



1. ábra. Reszerpin presszor, ill. kontrakciót okozó hatása macska vérnyomáson, ill. pislogóhártyán amfetamin után. Epinefrin 5 μg/kg; amfetamin 5 mg/kg; reszerpin 1 mg/kg. A vegyületeket a vena femoralisba adtuk



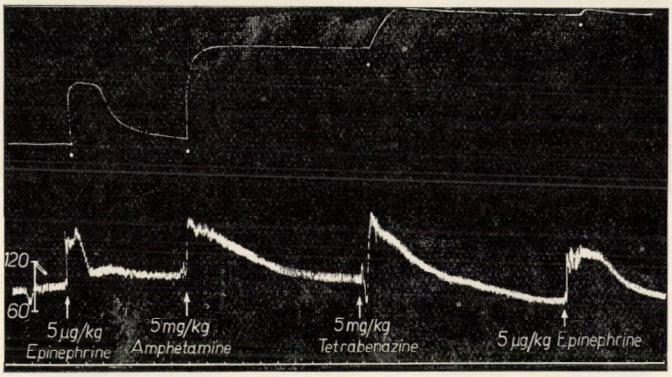
2. ábra. Reszerpin presszor, ill. kontrakciót okozó hatása macska vérnyomáson, ill. pislogóhártyán V—111 után. V—111 5 mg/kg; reszerpin 1 mg/kg

Korábbi munkáinkban kimutattuk, hogy huzamosabb időn át naponta reszerpinnel előkezelt állatokon az amfetamin iránt az érzékenység erősen fokozódik.

Az I. táblázat racem és jobbra forgató amfetaminra, valamint racem o-brom-metilamfetaminra (V-104) vonatkozó adatokat tartalmaz és példát mutat, hogy milyen mértékben fokozódik reszerpinnel krónikusan előkezelt patkányokon e fenilalkilaminoknak anyagcserefokozó hatása.

Hasonlóképpen fokozódik a krónikus reszerpin kezelés után a fenilalkilaminok pszichostimuláns hatása is, ami arra vall, hogy a központi idegrendszeri izgató hatáshoz nem szükséges a biogén amin raktárak teltsége, hiszen a krónikus reszerpin kezeléssel teljesen depletált állatok érzékenysége még növekszik is a pszichostimulánsok iránt.

Nagyon szépen kimutatható a fenilalkilaminok és a reszerpin közötti kölcsönhatás az anyagcserefokozó hatás mérése útján is. A 4. ábra mutatja, hogy 5 mg/kg amfetamin erős anyagcserefokozó hatást fejt ki, mely maxi-



3. ábra. Tetrabenazin presszor, ill. kontrakciót okozó hatása macska vérnyomáson, ill. pislogóhártyán amfetamin után. Epinefrin (Epi) 5 µg/kg; amfetamin (Amph) 5 mg/kg; tetrabenazin 5 mg/kg

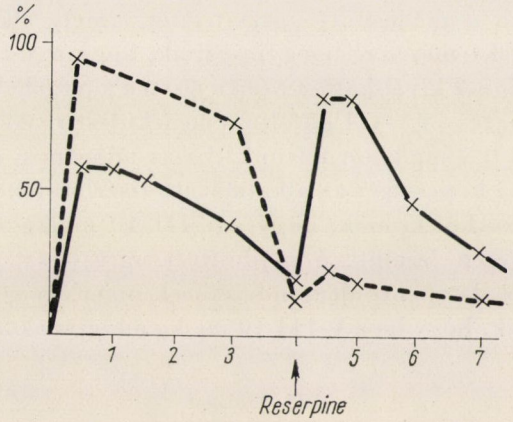
mumát fél órán belül eléri, fokozatosan csökken, és 4 óra alatt teljesen elmúlik a hatás. Ha a hatás lezajlása után 0,5 mg/kg reszerpint adunk be az állatoknak s. c., olyan erős anyagcserefokozódást észlelünk, mintha ismételten beadtunk volna nagy adag amfetamint. Az 5. ábra mutatja, hogy két pszichotomimetikus fenilalkilamin a para-bróm-metilamfetamin (V-111), illetve para-klór-metilamfetamin (S-33) 10 mg/kg adagban okoz jelentékeny anyag-

I. táblázat

Amfetamin, ill. V—104 anyagcsereemelő hatásának fokozódása reszerpinnel krónikusan előkezelt patkányokon

Vegyület	Oxigénfogyasztást fokozó hatás ED_{50} mg/kg s. c.	
	kontroll	reszerpinnel krónikusan előkezelt
(±)-Amfetamin	2,3	1,0
(+)-Amfetamin	1,3	0,7
(±)-V—104	21,1	12,0

cserefokozódást, és ezek hatásának elmúlása után adott 0,5 mg/kg reszerpin rendkívül erős másodszori anyagcsereemelkedéshez vezet.

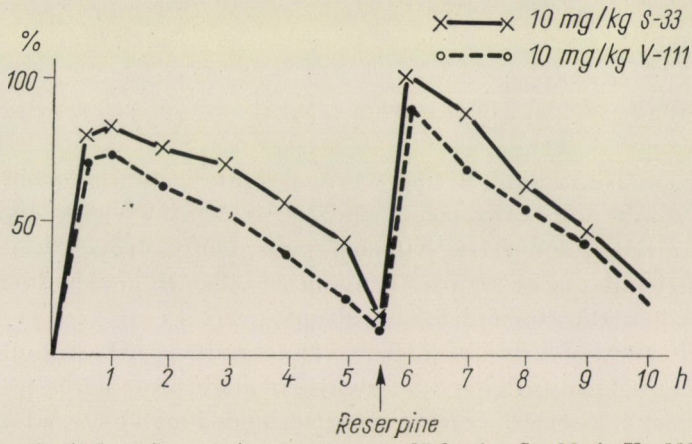


4. ábra. Reszerpin anyagcsere hatása amfetamin O_2 fogyasztást emelő hatásának lezajlása után

------ 0,1 mg/kg/die reszerpinnel 28 napig krónikusan előkezelt patkányon

——— normál patkányon

Amfetamin 2,5 mg/kg s. c. 0^h-kor adtuk; a reszerpint 0,5 mg/kg s. c. 4^h után adtuk az állatoknak. A vízszintes tengelyen az időt órákban, a függőleges tengelyen az anyagcsereemelkedést %-osan tüntettük fel



5. ábra. Reszerpin (0,5 mg/kg s. c.) anyagcsereemelő hatása S—33 és V—111 (s. c. adva) után. A vízszintes tengelyen az időt órákban, a függőleges tengelyen az anyagcsereemelkedést %-ban tüntettük fel

Megvizsgáltuk e vegyületek és a reszerpin közötti kölcsönhatást olyan állatokon, melyeket előzőleg 1 hónapon keresztül 0,1 mg/kg reszerpinnel kezeltünk, és ily módon teljesen megszüntettük a biogén aminok kötődését a raktárakhoz. Egyértelműen azt tapasztaltuk, hogy ezeken az állatokon erősen fokozódott a vizsgált fenilalkilaminok anyagcsereemelő hatása, a hatástartama

nem változott, viszont a hatás lezajlása után adott reszerpin teljesen hatástalannak bizonyult, másodszori anyagcsereemelkedést, mint amilyent a 4., ill. 5. ábrán bemutatott kísérletekben látunk, nem észleltünk.

Felhasználva a módosított ugrás-tesztet, amely alkalmas pszichotomimetikus hatás exakt mérésére, megvizsgáltuk, hogy a V-111 hatásának lezajlása után reszerpinnel kiváltható-e ezen a teszten a pszichotomimetikus vegyületekre jellemző hatás. A V-111 gátolja a menekülési reakciót, ill. megnyújtja azt. Reszerpinből 0,5 mg/kg-ot adtunk. Ez az adag még nem befolyásolja az állatok menekülési képességét az alkalmazott kísérleti feltételek mellett.

A II. táblázatból kitűnik, hogy a V-111 10 mg/kg-os adagjának hatása 6 órán belül teljesen lezajlik, a módosított ugrás-teszt segítségével mérve. (A kontroll állatok központi idegrendszerének ingerlékenysége 7.22.) A táblázatból az is kitűnik, hogy ha a V-111 10 mg/kg adagjának beadása után 3,5 óra

II. táblázat

V—111 és reszerpin kölcsönhatása a módosított ugrás-teszt segítségével mérve

Vegyület	Dózis mg/kg	Adagolás módja	A központi idegrendszer ingerlékenysége egységekben a V—111 beadása után különböző időpontokban mérve							
			30′	2h	4h	6h	8h	12h	16h	24h
V—111	10,0	s. c.	0,0	0,8	4,2	6,8	7,2	7,4	—	7,0
V—111 + Reszerpin*	10,0 0,5	s. c. i. v.	—	—	1,2	2,0	0,0	—	5,2	5,6

* Reszerpint a tesztelés előtt 15′-el adtuk.

múlva intravénásan adunk 0,5 mg/kg reszerpint, mely a kontroll kísérleteink tanúsága szerint nem okoz még változást az állatok viselkedésében ezen a teszten, megjelenik a V-111-re jellemző hatás, vagyis lényegében ugyanazt az effektust észleljük, mint amit a vérnyomásemelő, ill. anyagcserefokozó hatás vonatkozásában előzetesen demonstráltunk.

A III. ábrából kitűnik, hogy az amfetamin pszichostimuláns hatására vonatkozólag is kimutatható ez a jelenség a módosított ugrás-teszt segítségével. A táblázat 2. kísérleti sorozata mutatja, hogy 5 mg/kg s. c. adott amfetamin után 30 perccel kezdve a mérést, az ingerlékenység maximális. 4 óra alatt lezajlik ez a hatás (lásd 3. kísérlet sorozat). A 4. kísérletsorozat mutatja, hogy 0,5 mg/kg reszerpin i. v. beadása után 15 perccel mérve, enyhe stimuláns hatást észlelünk. Az 5. kísérletsorozat bizonyítja, hogy 5 mg/kg amfetamin hatásának lezajlása után beadott reszerpin teljes mértékben ismét visszahozza az amfetamin hatását.

Delay és Longo (*Delay* és mt. [1952], *Longo* [1962], *Longo* és *Bovet* [1965]) munkáiból ismert, hogy a pszichomimetikus hatású vegyületek jellegzetes

III. táblázat

Amfetamin és reszerpin kölcsönhatása a módosított ugrás-teszt segítségével mérve

Kis. sor.	Vegyület	Dózis mg/kg	Adagolás módja	A vegyület beadása és a mérés kezdete között eltelt idő	A központi idegrendszer ingerlékenysége egységekben
1.	Kontroll	—	—	—	7,2
2.	Amfetamin	5,0	s. c.	30′	10,0
3.	Amfetamin	5,0	s. c.	4h	6,8
4.	Reszerpin	0,5	i. v.	15′	8,2
5.	Amfetamin +	5,0	s. c.	4h	
	Reszerpin	0,5	i. v.	15′	10,0

változást okoznak az EEG képen, ún. „flattening"-et váltanak ki. Ezt a jelenséget az általunk előállított pszichotomimetikus fenilalkilaminok is kiváltják (*Knoll* és mt. [1966]). EEG kísérleteinkben a pszichotomimetikumokra jellemző flattening eltűnése után s. c. 1 mg/kg reszerpint adtunk — 25 perc után ismét visszatért a V-111-re jellemző EEG kép.

Az eredmények megbeszélése

Kísérleteinkben a központi idegrendszerre ható vegyületek (amfetamin, V-104, V-111, S-33) hatásának lezajlása után reszerpint adva központi idegrendszeri, ill. perifériás izgalmi tüneteket tapasztaltunk, amelyek jellemzők voltak a reszerpin előtt adott vegyületekre.

Axelrod és Hertting munkáiból ismert (*Axelrod* és mt. [1959], *Hertting* és mt. [1961]), hogy a biogén aminok részére a leggyorsabb inaktivációs lehetőség a gyors kötődés. Ismert, hogy az amfetamin verseng a noradrenalinnal a kötődés helyén (*Axelrod* és mt. [1962], *Burger* és *Iverssen* [1965]) és azt a kötődésből, a raktárakból fel tudja szabadítani (*McLean* és *McCartney* [1961], *Sahan* és *Vogt* [1962], *Moore* és *Lariviere* [1963]).

Valószínűnek látszik, hogy az általunk vizsgált fenilalkilamin-molekulák kis hányada a receptorokhoz kötődik és azon hatást fejt ki, túlnyomó részük a receptor areában inaktív kötésbe lép, melyből azután reszerpinnel felszabadíthatók. Ez a feltételezés teljes mértékben megmagyarázza, hogy miért kapunk alkalmas mennyiségű reszerpin beadása után olyan erőteljes fenilalkilamin hatást, mintha ismételten nagy dózis fenilalkilamint adtunk volna.

Krónikus reszerpin kezelés után a központi idegrendszer érzékenységének megnövekedését észleltük a központi idegrendszerre ható vegyületek iránt. A reszerpinnel krónikusan kezelt, tehát kémiailag denervált szövetben az amfetamin, V-104 stb., nem tud az inaktív raktárhoz kötődni, mint ahogy a denervált szövet sem tud biogén amint felvenni. A leggyorsabb inaktivációs

lehetőség, a szövet indifferens részéhez való kötődés hiánya miatt a központi idegrendszert izgató vegyületek nagyobb koncentrációban képesek a receptorhoz jutni és nagyobb biológiai választ hoznak létre.

Lindmar és mtsai (*Lindmar* és *Muscholl* [1964]), valamint Trendelenburg (1965) vizsgálatai szerint a reszerpin (acut egyszeri adás !) a noradrenalinnak csak a raktárba való felvételét gátolja, a preszinaptikus membránba való felvételt nem. Ez utóbbit, mint ismert a kokain gátolja. Kísérleteink alapján elképzelhető, hogy a krónikus kis dózisokban adagolt reszerpin, amely kumulatív úton hozza létre centrális depresszív hatását, kokainszerű hatást fejt ki, és a véglemezbe való felvételt is gátolja. Ezzel a feltételezéssel teljesen összhangban áll továbbá az a sokszorosan észlelt jelenség is, hogy krónikusan reszerpinnel előkezelt állatokon a fenilalkilaminok farmakológiai hatásai fokozódnak, viszont a hatás lezajlása után reszerpinnel a jellegzetes másodszori hatékonyság nem idézhető elő.

ÖSSZEFOGLALÁS

Fenilalkilaminok és reszerpin közötti kölcsönhatást vizsgáltuk patkányokon és macskákon végzett kísérletekben. Vizsgáltuk az amfetamin vérnyomásemelő és anyagcserefokozó, az orto-brom-metilamfetamin (V—104) pszichostimuláns és anyagcsereemelő, a para-brom-metilamfetamin (V—111), valamint para-klor-metilamfetamin (S—33) vérnyomásemelő, pszichotomimetikus, anyagcsereemelő, valamint EEG hatását. Az összes hatásokra vonatkozóan észleltük a következő jelenséget. Ha megvárjuk a fenilalkilamin hatásának teljes elmúlását és beadunk 0,5 mg/kg reszerpint s. c., mind a perifériás, mind a centrális hatások újra és olyan intenzitással jelennek meg, mintha ismételten beadtuk volna az először adott fenilalkilamin dózist. A jelenséget azzal magyarázzuk, hogy a fenilalkilamin-molekulák jelentékeny része a receptor területén inaktív kötésbe lép, és ebből a kötésből reszerpinnel aktív állapotban felszabadítható. Krónikus reszerpin előkezelés után az ismertetett jelenség nem észlelhető.

A krónikus reszerpin kezelés után a központi idegrendszer érzékenysége fokozódik a fenilalkilaminok iránt.

IRODALOM

1. *Axelrod, J., Hertting, G.* és *Potter, L.:* Nature **194,** 297 (1962).
2. *Axelrod, J., Weil-Malherbe, H.* és *Tomchick, R.:* J. of Pharmacol. **127,** 251 (1959).
3. *Breese, G. R.* és *Nash, C. B.:* Brit. J. of Pharmacol. **25,** 621 (1965).
4. *Brodie, B. B.* és *Shore, P. A.:* Ann. N. Y. Acad. Sci. **66,** 631 (1957).
5. *Burgen, A. S. V.* és *Iverssen, L. L.:* Brit. J. Pharmacol. **25,** 34 (1965).
6. *Chessin, M., Dubnick, B., Leeson, G.* és *Scott, C. C.:* Ann. N. Y. Acad. Sci. **8,** 597 (1959).
7. *Chessin, M., Kramer, E. D.* és *Scott, C. C.:* J. Pharmacol. **119,** 453 (1957).
8. *Delay, J. F., Lhermitte, F., Verdeaux, G.* és *Verdeaux, J.:* Rev. neurol. **86,** 81 (1952).
9. *Hertting, G., Axelrod, J., Kopin, I. J.* és *Whitby, L. G.:* Nature **189,** 66 (1961).
10. *Issekutz, B. sen.* és *Issekutz, B. jr.:* Arch. exp. Path. Pharm. **199,** 305 (1942).
11. *Knoll, J.* és *Knoll Berta:* Arch. int. Pharmacodyn. **133,** 310 (1961/a).
12. *Knoll, J.* és *Knoll Berta:* Kísérl. Orvostud. **13,** 457 (1961/b).
13. *Knoll, J.* és *Knoll Berta:* MTA. V. Oszt. Közl. **14,** 203 (1963).
14. *Knoll, J.* és *Knoll Berta:* Arch. int. Pharmacodyn. **148,** 200 (1964).
15. *Knoll, J., Ecseri, Z., Nievel, J.* és *Knoll Berta:* MTA. V. Oszt. Közl. **15,** 231 (1964).
16. *Knoll, J., Ecseri, Z., Kelemen, K., Nievel, J.* és *Knoll Berta:* Arch. int. Pharmacodyn. **155,** 154 (1965/a).
17. *Knoll, J., Vizi, E. Sz.* és *Ecseri, Z.:* MTA. V. Oszt. Közl. **15,** 413 (1965/b).
18. *Knoll, J., Vizi, E. Sz.* és *Ecseri, Z.:* Arch. int. Pharmacodyn. **159,** 442 (1966).
19. *Knoll, J., Vizi, E. Sz., Knoll Berta* és *Somogyi, Gy.:* MTA. V. Oszt. Közl. **16,** 227 (1965/c).

20. *Knoll, J., Vizi, E. Sz., Knoll Berta* és *Somogyi, Gy.:* MTA. V. Oszt. Közl. (nyomás alatt.)
21. *Lindmar, R.* és *Musholl, E.:* Arch. exp. Path. Pharmak. **247,** 469 (1964).
22. *Longo, V. G.:* Electroencephalographic atlas for pharmacological research. Elsevier, Amsterdam, (1962).
23. *Longo, V. G.* és *Bovet, D.:* Acta Neurochirurgica **12,** 215 (1965).
24. *Maxwell, R. A., Ross, S. D., Plummer, A. J.* és *Sigg, E. D.:* J. Pharmacol. **119,** 69 (1957).
25. *McLean, J. R.* és *McCartney, M.:* Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. **107,** 77 (1961).
26. *Moore, K. E.* és *Lariviere, E. W.:* Bioch. Pharm. **12,** 1283 (1963).
27. *Sanan, S.* és *Vogt, M.:* Brit. J. Pharmacol. **18,** 109 (1962).
28. *Schneider, J. A.* és *Rinehardt, R. K.:* Arch. int. Pharmacodyn. **105,** 253 (1956).
29. *Schmitt, H.* és *Schmitt Helene:* Arch. int. Pharmacodyn. **132,** 104 (1961/a).
30. *Schmitt H.* és *Schmitt Helene:* Arch. int. Pharmacodyn. **132,** 97 (1961/b).
31. *Trendelenburg, U.:* J. of Pharmacol. **148,** 329 (1965).
32. *Valdecacas, F. G.* és *Salva, J. A.:* Arch. int. Pharmacodyn. **140,** 581 (1962).
33. *Yelnosky, J., Kirkpatrick, G. V.* és *Govier W. M.:* J. Pharmacol, **136,** 318 (1962).

Szegedi Orvostudományi Egyetem Kórbonctani és Kórszövettani Intézete, Budapesti Orvostudományi Egyetem Szövet- és Fejlődéstani Intézete

CIRRHOTICUS PATKÁNYMÁJ REGENERATIÓJÁNAK ELEKTRONMIKROSZKÓPOS VIZSGÁLATA PARTIALIS HEPATEKTOMIA UTÁN

BARTÓK ISTVÁN és VIRÁGH SZABOLCS

Közlésre érkezett: 1966. IX. 21.

Korábbi vizsgálataink során az utóbbi évek irodalmi adataival egyezően (*Costa* és *Smorlesi* 1951; *Kaufmann* 1953; *Islami* és mtsai 1958; *Reifferscheid* és mtsai 1959; *Rabinovici* és *Wiener* 1961; *Pechet* és *MacDonald* 1961) azt találtuk, hogy a cirrhoticus máj subtotalis hepatektomia után jelentős fokú regeneratív proliferatióra képes. A regeneratio folyamán azonban a cirrhoticus májban bizonyos enzymek, elsősorban a succindehydrogenase (SDH) és a cytochromoxydase (cyt. o.) aktivitásváltozása jelentősen eltér az ép májban megfigyelhető enzymatikus változásoktól (*Bartók* és mtsai 1962, 1963). A histochemiai eltérések alapján feltételeztük, hogy e különbségek az ultrastructura változásainak eltérésében is kifejezésre jutnak. Így vizsgálataink további célkitűzése az ép és a cirrhoticus máj regeneratiójának elektronmikroszkópos tanulmányozása volt. Az alábbiakban azon submikroszkópos elváltozásokat kívánjuk ismertetni, amelyek cirrhoticus májban észlelhetők a subtotalis hepatektomiát követő regeneratio alatt. Az ép máj regeneratiójára vonatkozó hasonló jellegű vizsgálatokról más közleményünkben számoltunk be (*Virágh*, *Bartók* 1966).

Anyag és módszerek

Kísérleteinket átlag 150—200 g súlyú, azonos korú hím fehérpatkányokon végeztük, amelyeket 16% fehérjét tartalmazó standard diaetán tartottunk. Az állatokat hetenként kétszer, összesen 38 alkalommal s. c. 0,1 ml CCl_4-dal kezeltük. Az első kezelés után 4,5 hónappal — az utolsó után 6 nappal — laparotomiát végeztünk, s azokon az állatokon, amelyeknek cirrhosisa makroszkóposan a legkifejezettebbnek látszott, subtotalis májresectiót végeztünk, eltávolítva a máj középső és bal lebenyét. Az operált állatokat két napig 3×5 ml 20%-os dextroseoldattal tápláltuk gyomorszonda útján, majd megölésükig újra a standard diaetát kapták. A műtét után 24, 48, 96 órával, ill. 10 és 21 nappal 2—2 állatot öltünk meg nyúltvelőroncsolással, májukból azonnal kis darabokat metszettünk ki, melyeket 1%-os, Palade szerint pufferezett OsO_4 oldatban rögzítettünk, majd alkoholsorozat után butyl-methyl-

metacrylatba ágyaztunk. A metszeteket LKB ultrotommal készítettük, *Millonig* (1961) szerint ólomcitrattal kontrasztoztuk és Zeiss, Jena, 180 I elektrostatikus elektronmikroszkóppal, ill. JEM 6 c elektromagnetikus elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. A közölt felvételek JEM 6 c elektronmikroszkóppal készültek.

A műtét alkalmával eltávolított májlebenyekből, továbbá a regenerálódó májakból további részleteket formalinban rögzítettünk, s ezekből paraffinbeágyazás után haematoxylin-eosinnal és van Giesonnal festett, ill. Gömöri szerint ezüstözött metszeteket készítettünk.

Eredmények

Fénymikroszkópos vizsgálattal a műtét alkalmával eltávolított májlebenyekben a cirrhosis összes histologiai kritériumait kifejezettnek találtuk. A máj szerkezeti átalakulása mellett a májsejtek jelentős része regresszív elváltozásokat mutatott. Más sejtek nem látszottak károsodottnak.

Elektronmikroszkóppal a májsejtek egy része normális képet mutatott. Más sejtekben a szokásosnál nagyobb glykogenmezők helyezkedtek el, ezek körül jellegzetes organisatióban mitochondriumok, a sima felszínű endoplasmás reticulum (e. r.) vesiculumai és párhuzamos ergastoplasma membránok csoportosultak. Feltűnő sok volt köztük a kétmagvú sejt. A sejtmagok gyakran duzzadtak voltak, esetleg több nucleolust tartalmaztak. A ritkán normális májban is látható világos sejtek (*Steiner*, *Baglio* 1963; *Bartók*, *Virágh* 1965) felszaporodtak.

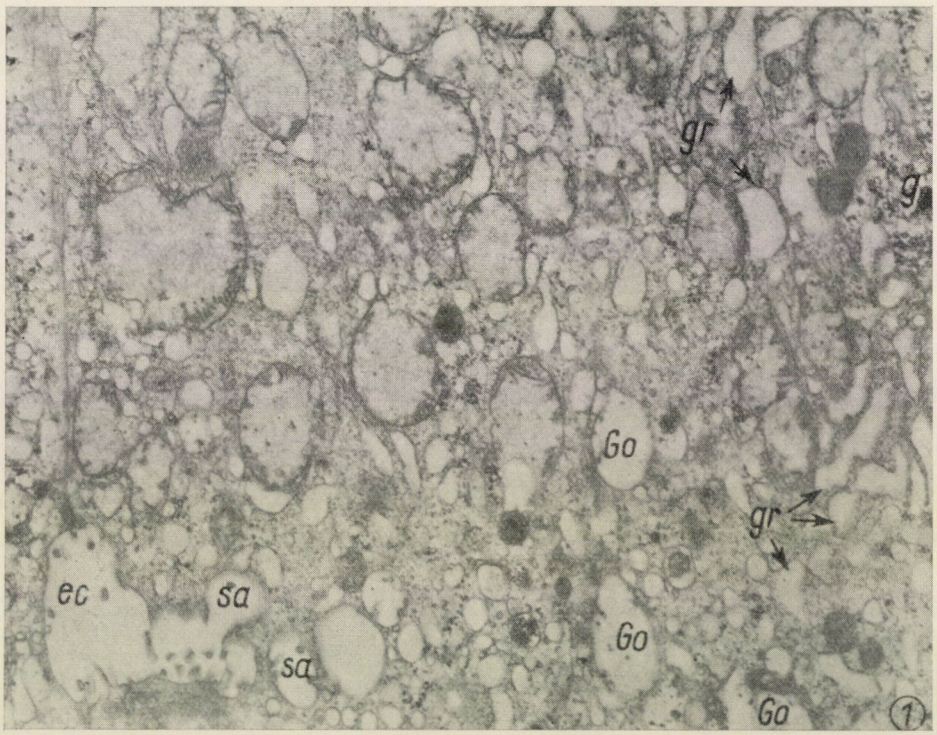
A májsejtek jelentős része károsodott (1. ábra). Az e. r. változó fokban dilatált és dezorganizálódott, jelentősen tágultak a Golgi cysternák is. A mitochondriumok duzzadtak, világos matrixúak voltak, a cristák megrövidültek és megkevesbedtek. A károsodott sejtekben a glycogen megkevesbedett. Egyes sejtekben számos lipoidcsepp volt észlelhető. A károsodott sejtek egy részében a peribiliaris lysosomák felszaporodtak. Az epecanaliculusok egy része némi tágulatot és intracellularis sacculatiót (*Carruthers*, *Steiner* 1962) mutatott; a világos sejteknek megfelelően a canalicularis mikrobolyhok megkevesbedtek.

A regenerálódó cirrhoticus máj fénymikroszkópos vizsgálatát illetően korábbi munkáinkra utalunk (*Bartók* és mtsai 1962, 1963).

Elektronmikroszkóppal 24 órával az operáció után számos májsejtben a sejtalkotó elemek nem mutattak kóros eltérést. Ezen utóbbi sejtekben a glycogenmezők helyén sűrű, sima felszínű e. r.-hálózat szaporodott fel; a glycogenszemcsék ennek membránjai között helyezkedtek el. Organellumokat nem tartalmazó glycogenmezők csak elvétve fordultak elő és kis területet foglaltak el. A sima felszínű e. r. membránok párhuzamos ergastoplasmamembránokkal

álltak folyamatos összeköttetésben. Utóbbiak között számos mitochondrium helyezkedett el. A mitochondriumok ovális alakúak vagy megnyúltak, matrixuk és cristáik normálisak voltak.

A májsejtek jelentős részében előtérbe került az organellumok károsodása. Az e. r. többnyire desorganisálódott és változó mértékben kitágult (2. ábra); helyenként az ergastoplasmacysternák fragmentálódtak. Az e. r.

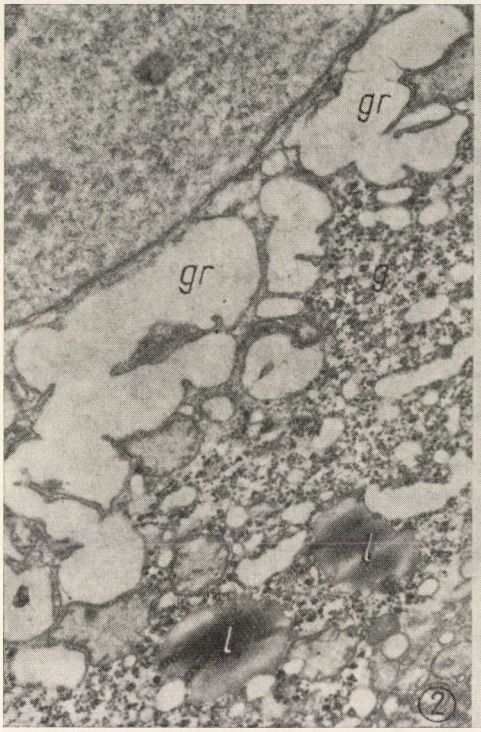


1. ábra. Parenchymasejt cirrhoticus májban. Az ergastoplasma-cysternák (gr) dilatáltak, párhuzamos elrendeződésük többnyire megszűnt. A Golgi-cysternák (Go) tágak; a mitochondriumok duzzadtak, matrixuk világos, a cristák megrövidültek. Elszórtan kevés glycogenszemcse (g); az epecanaliculus (ec) mérsékelten tágult, az egyik sejtbe intracellularis sacculatiót (sa) képez. 12·700×

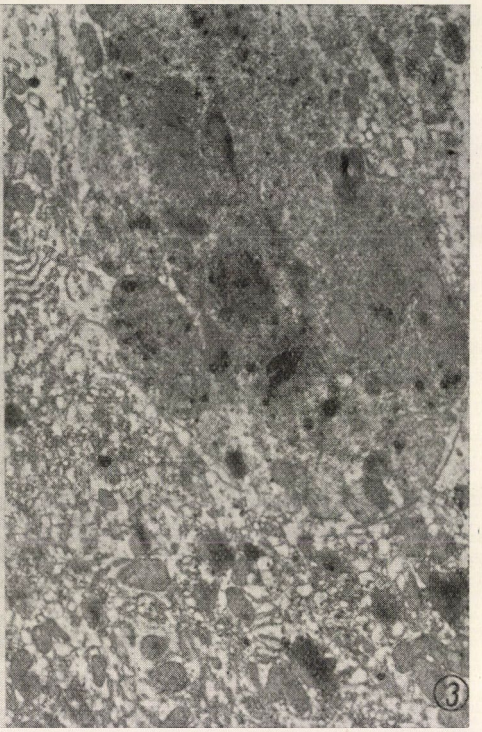
membránok átszakadása révén szabálytalan üregek jöttek létre (2. ábra). A tágult cysternák membránjairól leváltak a ribosomák. A károsodott sejtek kevesebb glycogent tartalmaztak. A glycogennel társult sima felszínű e. r. is gyakran mutatott jelentős tágulatot. Azokban a sejtekben, amelyekben az e. r. desorganisatiója és dilatatiója enyhébb volt, a mitochondriumok nem mutattak lényeges eltérést. Az e. r. súlyosabb károsodásával azonban mindig a mitochondriumok duzzadása, matrixuk világosabbá válása, cristáik megrövidülése és megkevesbedése társult.

Sok sejtben találtunk lipoidfelszaporodást. Némelyik sejtmagban kettős membránnal körülvett cytoplasmarészletek voltak megfigyelhetők. A kötőszövetes septumok közelében gyakoriak voltak elhalt sejtek és sejttörmeléket tartalmazó phagocyták (3. ábra).

Számos epecanaliculus extrem mértékben kitágult, némelyik lumene 8—10 mikron átmérőjű volt (4. ábra). E canaliculusokat 4—5 májsejt határolta, melyekben a canalicularis sejtmembrán alatt a cytoplasma 2—300 millimikron szélességben tömörült. A tág epecanaliculusokban kevés rövid mikroboholy volt megfigyelhető.



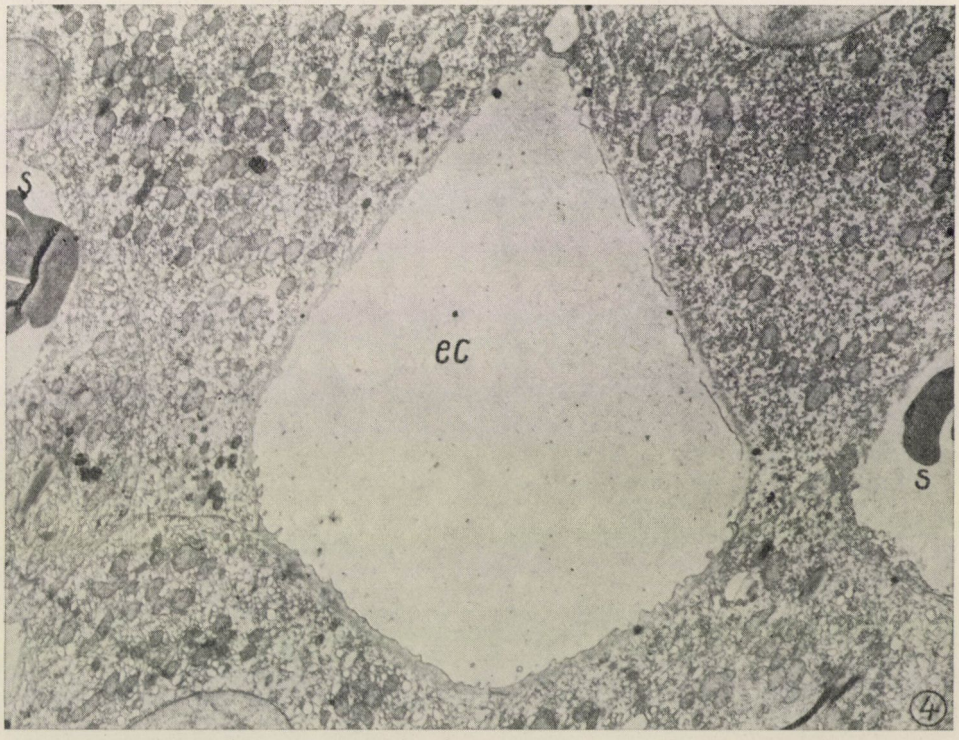
2. ábra. Regenerálódó cirrhoticus máj, 24[h]-val az operáció után. Erősen kitágult, degranulálódott ergastoplasma cysternák (gr), szabálytalan üregek képződésével. Szomszédságukban glycogen (g) és lipoidcseppek (l). 7·440×



3. ábra. Regenerálódó cirrhoticus máj, 24[h]-val az operáció után; elhalt májsejt. 5·570×

48 órával az operáció után normális szerkezetű májsejteket nem találtunk. Lamellaris szerkezetű ergastoplasmát csak igen kevés sejtben észleltünk, a cysternák ezekben is duzzadtak voltak. Legtöbb sejtben az e. r. nagymértékben kitágult, sok helyen desorganisalódott és membránjairól többnyire leváltak a ribosomák (5. ábra). Gyakoriak voltak nagy, szabálytalan üregek,

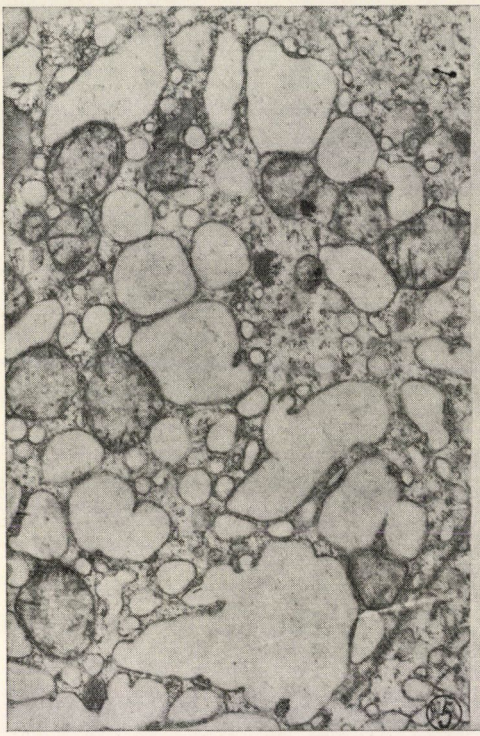
amelyek az e. r. membránjának átszakadása következtében jöttek létre. Tubulovesicularis szerkezetű, sima felszínű e. r.-hálózat csak kevés sejtben volt kimutatható és kis területre lokalizálódott. Glycogent csupán ezen hálózat membránjai közt találtunk kis mennyiségben. Egy-egy májsejtben 2—4 Golgi komplex helyezkedett el. A Golgi cysternák erősen kitágultak, egy részük közepes tömöttségű granulumokat tartalmazott (6. ábra).



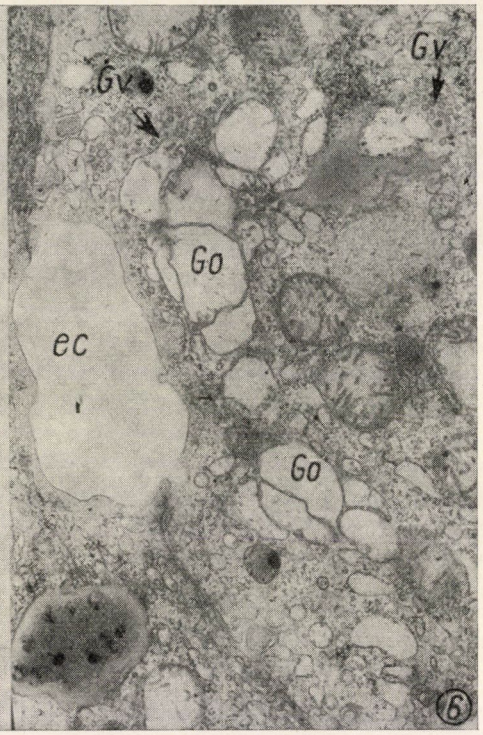
4. ábra. Regenerálódó cirrhoticus máj, 24^{h}-val az operáció után. 4 májsejt által határolt extrem mértékben tágult epecanaliculus (ec); kétoldalt az ábra szélén sinusoidok (s); a canaliculari sejtmembrán alatt a cytoplasma széles tömörülése. 4·300×

A mitochondriumok duzzadása fokozódott, mindemellett némelyik sejtben — kisszámban ugyan — normális szerkezetű mitochondriumok is találhatók voltak. Említést érdemel, hogy a mitochondriumok és az e. r. elváltozásainak súlyossága nem volt párhuzamos minden sejtben. A zsírcseppek száma jelentősen felszaporodott a korábbi időponthoz képest. A nucleolusok többnyire megnagyobbodtak és egy-egy sejtmagon belül számosabbá váltak. Az epecanaliculusok elváltozása lényegében azonos volt, mint az előző időpontban. Ebben az időpontban is megfigyelhetők voltak elhalt májsejtek, amelyek kötőszövet szomszédságában vagy kollagen rostokkal körülvéve helyezkedtek el.

96 órával az operáció után a korábbi elváltozások mérséklődése volt megfigyelhető. Az e. r. még dilatált volt és a normális szerkezetű ergastoplasma sehol sem alakult ki. A sejtek egy részében azonban a duzzadt cysternák párhuzamos elrendeződést mutattak (7. ábra), néhány sejtben pedig közel normális tágasságú, durva felszínű e. r.-hálózatot is találtunk. Mindemellett még a szabálytalan alakú, részben degranulált e. r. profilok voltak dominálóak.



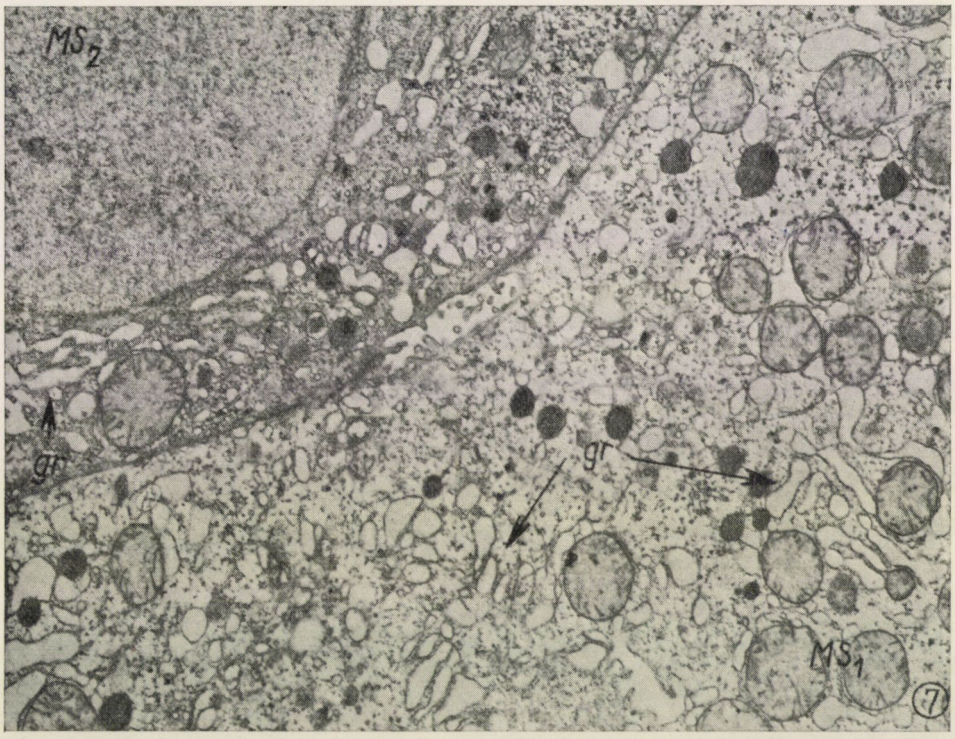
5. ábra. Regenerálódó cirrhoticus máj, 48^{h}-val az operáció után. Az e. r. nagymértékben kitágult, desorganisálódott, helyenként a membránok lecsupaszodtak. A mitochondriumok duzzadtak. 11·240×



6. ábra. Regenerálódó cirrhoticus máj, 48^{h}-val az operáció után. Igen erősen tágult Golgi cysternák (Go), mellettük homogen anyagot tartalmazó Golgi-vesiculumok (Gv). A Golgi komplex szomszédságában mérsékelten tágult epecanaliculus (ec). 14·600×

A sejtek egy részében kisebb-nagyobb területeken sima felszínű e. r.-hálózat szaporodott fel, melynek membránjai között a glycogenszemcsék számosabbá váltak (8. ábra). Néhol kisebb, organellumokat nem tartalmazó glycogenmezők is megjelentek. A májsejtek továbbra is több Golgi komplexumot tartalmaztak, a Golgi cysternák tágassága azonban többnyire mérséklődött, üregükben tömött, szemcsés anyag szaporodott fel. A Golgi regioban számos multivesicularis testet észleltünk.

A májsejtek többségében a mitochondriumok továbbra is jelentősen duzzadtak voltak, némelyik sejtben azonban belső szerkezetük már közel állt a normálishoz (8. ábra). Néhány sejtben sok hosszúkás, piskóta vagy szabálytalan alakú mitochondriumot találtunk, amelyek között a mitochondriumok oszlására utaló formák is előfordultak (8. ábra, M_1—M_4). Lipoidcseppeket relative kevés májsejtben észleltünk. Néhány májsejtben két sejt-

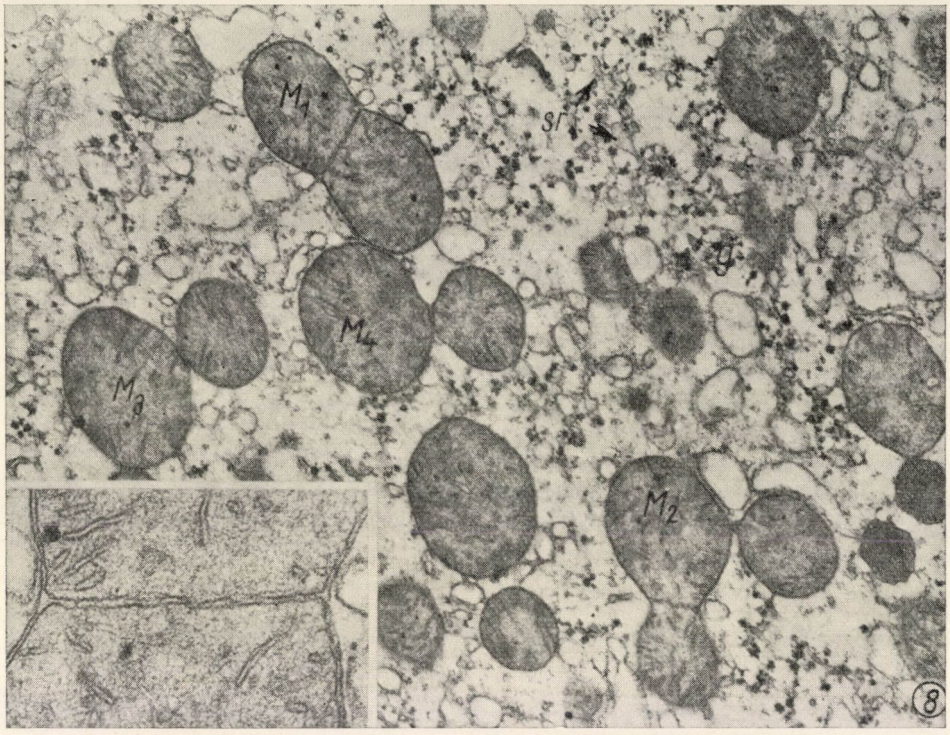


7. ábra. Regenerálódó cirrhoticus máj 96^h-val az operáció után. Világos (MS_1) és sötét (MS_2) hyaloplasmájú májsejtek. Az ergastoplasmacysternák (gr) még dilatáltak, de párhuzamosan rendeződnek. A mitochondriumok mérsékelten duzzadtak. 10·600+

mag helyezkedett el. A nucleolusok nagyok és számosak voltak. Némelyik magban membránnal körülzárt cytoplasmarészlet is előfordult.

A leírt májsejtek többségében a hyaloplasma meglehetősen világos volt (7. ábra), olyan jellegzetes, kevés organellumot tartalmazó világos májsejtek azonban, mint amilyenek a normál máj regeneratiója alatt gyakran mutatkoztak (*Bartók, Virágh* 1965), csak elvétve voltak láthatók. A májsejtek kisebb részének hyaloplasmája közel normális, vagy normális tömöttségű volt (7. ábra), ezekben a sejtekben határozottan nagyobb volt a szabad ribosomák száma és elsősorban ezek tartalmazták a kevésbé károsodott organellumokat is.

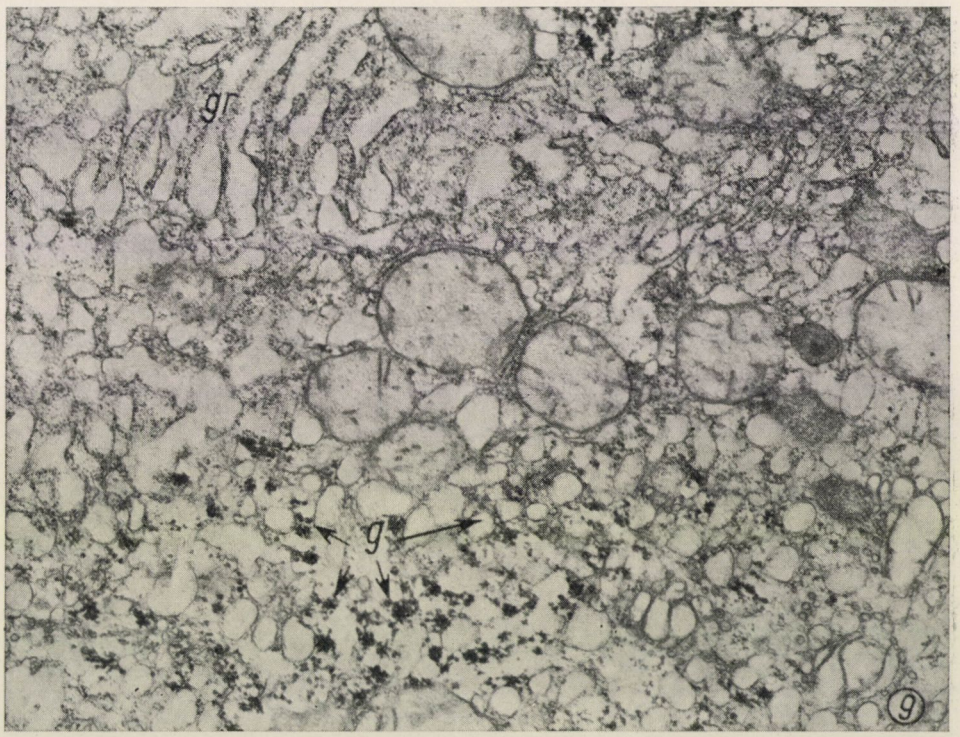
Több oszló sejt is megfigyelhető volt. E — főleg metafázisban levő — sejtekben, mint általában más hasonló fázisban levő oszló sejtekben, fragmentált, vesicularis typusú, főleg durva felszínű e. r. helyezkedett el, mely az oszlási apparátuson kívül, a sejt peripheriájára tolódott. Az oszló sejtekben az e. r. profiljai normális tágasságúak voltak, a mitochondriumok matrixa és a hyaloplasma azonban világosabbá vált.



8. ábra. Regenerálódó cirrhoticus máj 96[h]-val az operáció után. A sima felszínű e. r. (s) vesiculumai közt glycogenszemcsék (g). Középen behúzódott mitochondriumok, 1—1 hosszú cristával két részre osztva (M_1, M_2), továbbá keskeny cytoplasmacsíkkal elválasztott, egyik póluson csaknem érinthető mitochondriumok (M_3, M_4). 16·200×. Alul bal oldalt: M_1 kinagyítva: a mitochondriumot átszelő crista eredésénél a külső és belső membrán közti rés kiszélesedett (→). 51·300×

Az epecanaliculusok egy része normális tágasságú volt és számos mikrobolyhot tartalmazott, más részük többé-kevésbé tágult maradt. Boholyoedema és oedemás sejtrészlet lumenbetüremkedése is előfordult. Több májsejtben számos peribiliaris lysosoma volt kimutatható. A fibroticus területeken több elhalt sejt törmelékét észleltük; az itt elhelyezkedő phagocytasejtek és a Kupffer-sejtek membránnal körülvett nagy osmiophil képleteket (lysosomák) tartalmaztak.

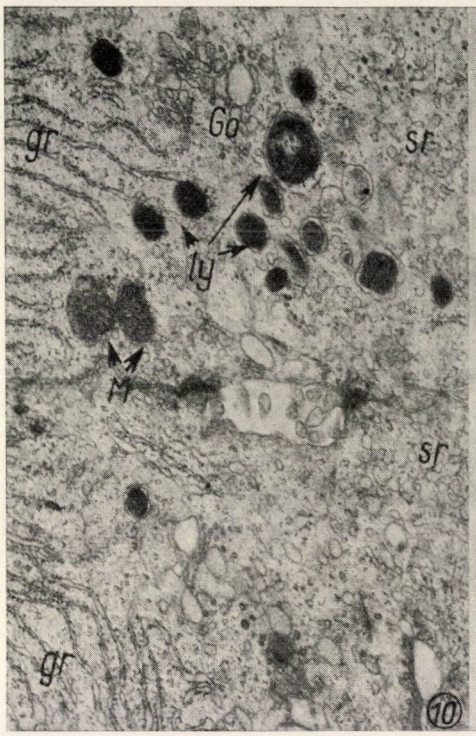
10 nappal az operáció után a májsejtek jelentős részében az ergastoplasma szerkezetének reorganisatiója mutatkozott. Bár a cysternák többsége még mérsékelten tágult volt, a lamellaris ergastoplasmaszerkezet visszaállásának határozott jeleit figyelhettük meg (9. ábra). Az ergastoplasmamembránok között sok szabad ribosoma helyezkedett el. A sima felszínű e. r. vesiculumai és tubulusai közt a glycogen további felszaporodása mutatkozott (9.



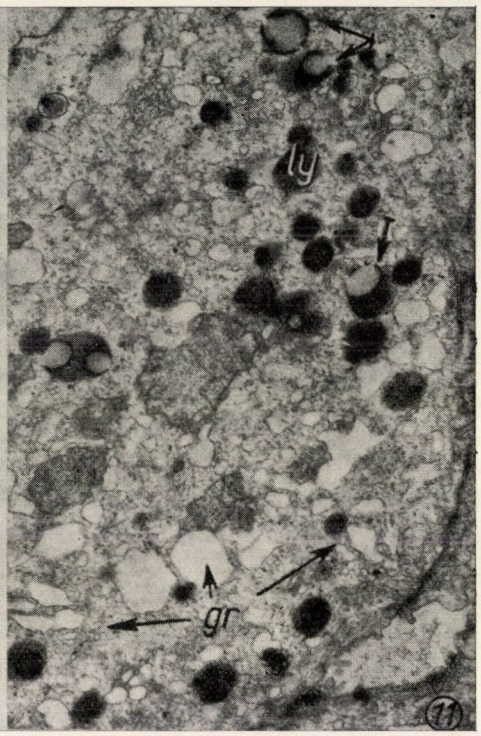
9. ábra. Regenerálódó cirrhoticus máj 10 nappal az operáció után. Mérsékelten tágult, párhuzamosan rendeződő ergastoplasmacysternák (gr), köztük számos szabad ribosoma. A sima felszínű e. r. vesiculumai közt glycogenszemcsék (g). A mitochondriumok enyhén duzzadtak, a cristák megnyúltak. 18·800×

ábra), helyenként organellumokat nem tartalmazó glycogenmezők kialakulásával. Ezen glycogenmezők körül több májsejtben mitochondriumok csoportosultak, amelyek között a glycogen közelében sima felszínű, attól távolabb pedig durva felszínű e. r. helyezkedett el. Mindezek mellett sok májsejtben az e. r. dilatatiója még mindig igen kifejezett volt. A Golgi komplexumok kisebbé váltak, s cysternák dilatatiója jelentősen mérséklődött, a cysternák és a vacuolumok egy része jelentős mennyiségű, tömött granularis anyagot tartalmazott. A hyaloplasma a májsejtek többségében tömöttebbé vált; typusos „világos sejtet" nem találtunk. — A mitochondriumok több sejtben

ugyancsak duzzadtak voltak. Azokban a sejtekben, ahol az ergastoplasma reorganisatiója előrehaladott volt, a mitochondriumok és az ergastoplasma membránok szoros topográfiai kapcsolata volt megfigyelhető. Főleg a duzzadt organellumokat tartalmazó májsejtek nagy lipoidcseppeket tartalmaztak. Ezek egy részének széli része fellazult. Egy-két májsejtben membránmaradványokat és osmiophil amorph anyagot tartalmazó cytolysomákat lehetett



10. ábra. Regenerálódó cirrhoticus máj 21 nappal az operáció után. Normális szerkezetű májsejt, organizált szabályos ergastoplasma (gr), tubulovesicularis sima felszínű e. r. (sr). Sötét matrixú mitochondriumok (M). Szabályos Golgi-elemek (Go), peribiliaris lysosomák (ly). 16·130×



11. ábra. Regenerálódó cirrhoticus máj 21 nappal az operáció után. Enyhén dilatált e. r. (gr), duzzadt mitochondriumok, számos lysosoma (ly), köztük vacuolás képletek (→). 11·530×

megfigyelni. Az epecapillarisok néhol még kissé felszaporodtak és mérsékelten tágultak voltak.

21 nappal az operáció után sok májsejt ultrastructurája normális volt (10. ábra). A májsejtek egy részében az e. r. még mindig dilatált volt (11. ábra), bár a tág cysternák határoló membránjai többnyire ezekben is párhuzamosan rendeződtek és felszínükön ribosomák tapadtak. Több májsejtben

dilatált volt a Golgi cysternák egy része is. A tágult e. r.-ot tartalmazó sejtekben a mitochondriumok többé-kevésbé duzzadtak voltak. Ebben az időpontban számos „világos májsejt" mutatkozott. Az epecanaliculusok általában normálisak voltak. Feltűnő volt a peribiliaris lysosomák nagy száma (10., 11. ábra), főleg a duzzadt organellumokat tartalmazó sejtekben (11. ábra), ezek egy része hasonlított a *Miller* és *Palade* (1964) által leírt „vacuolás testek"-hez (11. ábra). — Elvétve ebben az időpontban is találtunk necroticus sejttörmeléket.

Megbeszélés

A cirrhoticus máj ultrastructurájával állatkísérletek (*David* és mtsai 1962; *Thoenes*, *Bannasch* 1962; *Steiner*, *Baglio* 1963; *Stenger* 1963), valamint emberi májpunctatum (*Cossel* 1963) vizsgálata alapján több munka részletesen foglalkozott. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a cirrhoticus máj regeneratiója a normálistól jelentősen eltérő májszövetben indul meg. A cirrhoticus máj sejtjeinek egy részében a sima és a durva felszínű e. r., valamint a mitochondriumok jellegzetes organisatiója észlelhető a glycogenmezők körül. Mint korábbi munkánkban (*Bartók*, *Virágh* 1965) megállapítottuk, e jelenség az e. r. újraképződésére és az ergastoplasma differenciálódására jellemző, s normál máj regeneratiója alatt következetesen kimutatható. Az ilyen sejtek fénymikroszkóppal normális külleműek.

Ezzel szemben a májsejtek másik részében az organellumok károsodása, a glycogen csökkenése és lipoidcseppek felszaporodása degeneratív jelenségnek tartható (*Oberling*, *Rouiller* 1956; *Stenger* 1963). E sejtek fénymikroszkóppal is regresszív elváltozásokat mutatnak. A cirrhoticus máj regeneratiója tehát olyan májszövetben indul, amelyben regresszív és reparatív jelenségeket mutató májsejtek egyaránt megtalálhatók.

A partialis hepatektomia utáni különböző időpontokban lényeges eltérések mutatkoznak a normális és a cirrhoticus máj regeneratiója között.

Normális májban a partialis hepatektomia után 24 órával a májsejtek egyöntetűen mérsékelt fokú károsodást mutatnak (*Bartók*, *Virágh* 1965). Regenerálódó cirrhoticus májban ezzel szemben ugyanezen időpontban a szerkezeti desintegratio nem egyöntetű és általános, mivel — az előbb már leírt — regeneratióra utaló jelenségek is gyakoriak. E meglepő jelenség magyarázata talán az lehet, hogy a cirrhoticus májban a regresszív elváltozásokkal párhuzamosan regeneratio is folyik, s a partialis hepatektomia után 24 órával még a korábbi regeneratív törekvések is érvényesülnek.

A műtét után 48 órával további szembetűnő különbségek mutatkoznak a regenerálódó normál májjal szemben. Normál máj sejtjeiben ezen időpontban kifejezett reparatív és regeneratív jelenségek mutathatók ki (*Bernhard*, *Rouiller* 1956; *Virágh*, *Bartók* 1966). A cirrhoticus májban ezzel szemben

a regresszív elváltozások minden sejtre kiterjednek és anyagunkban a legsúlyosabb fokot érik el. E különbségek a cirrhoticus és a normál máj functionalis kapacitása közt levő különbségekre vezethetők vissza. Úgy látszik, cirrhoticus máj esetében a műtét utáni második napon a már eleve károsodott, egyharmadára csökkent májparenchymára háruló fokozott functionalis megterhelés nagyobb, minthogy annak a maradék máj eleget tudna tenni. E functionalis túlterhelés átmenetileg megbénítja a kezdeti regeneratív jelenségeket és egyidejűleg degeneratív elváltozásokat hoz létre a korábban nem károsodott májsejtekben is. Említést érdemel ezzel kapcsolatban, hogy regenerálódó ép májban a sejtkárosodás jelei kevésbé súlyosak voltak és ezekhez nem társult sejtelhalás.

Cirrhoticus májban a műtét utáni negyedik napon észleltük a sejtalkotó elemek kezdeti normalizálódását. Ugyanezen időpontban regenerálódó normál májban nemcsak ezen normalizálódási folyamat fejeződött be, hanem új sejtalkotó elemek kialakulásának kezdeti szakasza is lejátszódott.

A cirrhoticus máj sejtalkotó elemeinek további normalizálódása rendkívül lassú folyamat. Ezt bizonyítja, hogy a 10. és a 21. napon is számos sejtben észlelhetők még az organellumok károsodására utaló jelenségek. Ugyancsak lassan indul meg az ergastoplasma fejlődése, melynek első jelei a 10. postoperatív napon észlelhetők. A normális máj regeneratiója a 21. napon befejezettnek látszik. Ugyanezen időpontban a cirrhoticus májban még fennállnak a reparatív-regeneratív jelenségek.

Mint más munkánkban megállapíthattuk, partialis hepatektomia után a SDH és cyt. o. aktivitása a kezdeti erős csökkenés után cirrhoticus májban jóval gyorsabban emelkedik, mint ép májban (*Bartók* és mtsai 1962, 1963). E jelenség, az ultrastructura változásait figyelembe véve, nem tekinthető a cirrhoticus máj regeneratióját elősegítő pozitív tényezőnek és magyarázata minden bizonnyal a mitochondriumok súlyos és tartós károsodásában keresendő. Ismeretes ui., hogy különböző károsító hatások következtében a mitochondriumok oxygenfogyasztása és különböző mitochondriumenzymek aktivitása fokozódhat, miközben az oxydatív phosphorylatio zavara következik be (*Schneider* 1953). Thyroxin és cortison az oxydatív phosphorylatio szétkapcsolását és a mitochondriumok erős duzzadását okozza a belső membran desintegratiójával (részletes irodalom: *Novikoff* 1961). Ugyanekkor mindkét hormon erősen fokozza a regenerálódó máj SDH és cyt. o. aktivitását (*Tipton* és mtsai 1959; *Biliczki, Horváth* 1960; *Drabkin* 1950) anélkül, hogy a regeneratio is fokozódna, sőt cortison kifejezetten gátolja azt (*Biliczki, Horváth* 1960). Valószínű, hogy a cirrhoticus máj regeneratiója alatt az erősen károsodott mitochondriumokban valamely hasonló hatásmechanizmus érvényesül; tekintve, hogy a máj egyik fontos functiója a pajzsmirigyhormonok és a kéregsteroidok inaktiválása (*Bollman* 1961), e hormonok közvetlen hatásának, mint egyik tényezőnek lehetősége sem zárható ki.

Az operációt követő első napokban az epecanaliculusok nagyfokú tágulatát észleltük. Ebből arra lehet következtetni, hogy míg az epeelvezetés összkeresztmetszete a partialis hepatektomia miatt 1/3-ára csökkent, a kiválasztott epe mennyisége ennél kisebb mértékben csökkenhetett. Az epecanaliculusok kitágulásával egyidejűleg a Golgi apparatus cysternái ugyancsak erősen dilatáltak. Több adat szól amellett, hogy a Golgi apparatus részt vesz a secretiós produktumok folyadéktartalmának szabályozásában (*Dalton* 1961; *Zeigel, Dalton* 1962). Feltételezhető tehát, hogy esetünkben a kiválasztott epe relative nagy mennyisége a Golgi apparatus koncentráló működésének zavarával és így elsősorban az epe folyadéktartalmának fokozódásával függ össze.

A cirrhoticus máj regeneratiója alatt számos világos májsejtet észleltünk. Ezek többsége azonban különbözött azoktól a világos sejtektől, amelyeket normál máj regeneratiója alkalmával leírtunk. Utóbbiakra ui. organellumokban való szegénységük, majd az endoplasmás reticulum újraképződése és differenciálódása volt jellemző. A regenerálódó cirrhoticus máj világos sejtjeinek nagy része ezzel szemben számos sejtorganellumot tartalmazott, amelyeknek károsodása állott előtérben. E jelenség, összhangban számos más szerző adataival (ref. *Steriner, Baglio* 1963), azt bizonyítja, hogy világos májsejtek keletkezése, ill. e sejtek világos jellegének megszűnése különböző okokra vezethetők vissza.

ÖSSZEFOGLALÁS

Patkányok cirrhoticus májának (CCl_4 cirrhosis) regeneratióját vizsgálták elektronmikroszkóppal partialis hepatektomia után 1, 2, 4, 10 és 21 nappal. A nem operált állatok májához viszonyítva műtét után egy nappal regresszív, részben necrobioticus elváltozások mellett az e. r. újraképződésére utaló regeneratív jelenségeket figyeltek meg. A 2. napon a degeneratív jelenségek az összes májsejtekre kiterjedtek, majd a 4. naptól mérséklődtek, de még a 21. napon is fennállottak a májsejtek egy részében.

Eredményeiket összehasonlítják a normál máj regeneratiójával (*Virágh, Bartók*, 1966) és megállapítják, hogy a cirrhoticus máj regeneratiója attól több szempontból eltér. Leglényegesebb különbség, hogy a cirrhoticus máj regeneratiójának korai szakaszában súlyos degeneratív elváltozások alakulnak ki, amelyek lassan szűnnek meg, s csak lassan váltják fel őket a regeneratív jelenségek.

IRODALOM

1. *Bartók, I., Horváth, É., Domján, Gy.* és *Korpássy, B.:* Path. Microbiol. **25,** 809 (1962).
2. *Bartók, I., Horváth, É., Pocsai, J.* és *Korpássy, B.:* Path. Microbiol. **26,** 415 (1963).
3. *Bartók, I.* és *Virágh, Sz.:* Z. Zellforsch. **68,** 741 (1965).
4. *Bernhard, W.* és *Rouiller, Ch.:* J. Biophys. Biochem. Cytol. Suppl. **2,** 73 (1956).
5. *Biliczki, F.* és *Horváth, É.:* Acta morph. hung. Suppl. **9,** 30 (1960).
6. *Bollman, J. L.:* Ann. Rev. Physiol. **23,** 183 (1961).
7. *Carruthers, J.* és *Steiner, J. W.:* Arch. Path. **74,** 117 (1962).
8. *Cossel, L.:* Virchows Arch. **336,** 354 (1963).
9. *Costa, A.* és *Smorlesi, L.:* Arch. de Vecchi **16,** 49 (1951).
10. *Dalton, A. J.:* Golgi apparatus and secretion granules. In: The Cell. J. Brachet, A. E. Mirski. Vol. II. p. 603. Acad. Press, New York, London (1961).
11. *David, H., Bartók, I.* és *Lunzenauer, K.:* Z. ges. inn. Med. **17,** 993 (1962).
12. *Islami, A. H., Pack, G. T.* és *Hubbard, J. C.:* Cancer **11,** 663 (1958).

13. *Kaufmann, G.:* Beitr. Path. Anat. **113,** 253 (1953).
14. *Miller, F.* és *Palade, G. E.:* J. Cell Biol. **23,** 519 (1964).
15. *Millonig, G.:* J. Biophys. Biochem. Cytol. **11,** 736 (1961).
16. *Novikoff, A. B.:* Mitochondria. In: The Cell. J. Brachet, A. E. Mirsky. Vol. II. p. 299. Acad. Press, New York (1961).
17. *Oberling, Ch.* és *Rouiller, Ch.:* Ann. Anat. Path. **1,** 401 (1956).
18. *Pechet, G.* és *MacDonald, R. A.:* Cancer **14,** 963 (1961).
19. *Rabinovici, N.* és *Wiener, E.:* Gastroenterology **40,** 416 (1961).
20. *Reifferscheid, M., Schreiber, W. H.* és *Klinehöfer, K. H.:* Arch. klin. Chir. **290,** 315 (1959).
21. *Schneider, W. C.:* J. Histochem. Cytochem. **1,** 212 (1953).
22. *Steiner, J. W.* és *Baglio, C. M.:* Lab. Invest. **12,** 765 (1963).
23. *Thoenes, W.* és *Bannasch, P.:* Virchows Arch. **335,** 556 (1962).
24. *Tipton, S. R., Majors, C. W.* és *Smothers, J. L.:* Am. J. Physiol. **197,** 71 (1959).
25. *Virágh, Sz.* és *Bartók, I.:* Am. J. Path. 949, 825, (1966).
26. *Zeigel, R. F.* és *Dalton, A. M.:* J. Cell Biol. **15,** 45 (1962).

Országos Ideg- és Elmegyógyintézet

A CORPUS CALLOSUM CENTRÁLIS DEGENERATIÓJA

MARCHIAFAVA—BIGNAMI-FÉLE SYNDROMA*

(PATHOLÓGIAI ÉS HISTOCHEMIAI TANULMÁNY)

TARISKA ISTVÁN

az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1966. IX. 26.

A corpus callosum centrális degeneratiója (Marchiafava és Bignami-féle syndroma, továbbiakban MBS) ritka kórállapot, amelyet főleg alkoholista férfiakon, két esetben (*Schwob* és mtsai, 1953, *Delay* és mtsai, 1956) alkoholista nőkön észleltek. *Ironside* és mtsai (1961) 88 elhaltra vonatkozó irodalmi szemléjükben, a halottak között 60 olasz és 28 nem olasz nemzetiségűt — köztük egy Brazíliába kivándorolt magyart (*Camargo Barros*, 1932) — találtak.

A megbetegedést vagy subacut neuropsychiatriai tünetcsoport, vagy intermittáló tudatzavar, vagy pedig terminalis szövődmény formájában észlelték. *Hagenau* és mtsai kivételesen hosszú és hullámszerű lefolyású különös esetében az alkoholizmus és a CO-mérgezés pathogenetikai hatása kombinálódott. A klinikai tüneteket *Boudin*, *Barbizet* és *Brion* (1937), a pathológiai elváltozásokat *Orlando* (1953), *Seitelberger* és *Berner* (1955), *Jéquier* és *Wildi* (1956), *Pentschew* (1958), *Delay* és mtsai (1959), *Ironside* és mtsai (1961) modern szemléletű közleményeikben vitatták meg.

Az ismertetendő két észlelés közlését azért tartom indokoltnak, mivel az alkoholizmusnak mint népbetegségnek jelentősége növekszik, s ezért az első honi MBS észlelések felhívó jellegűek. Továbbá: eseteimben eddig még nem észlelt kórszövettani elváltozásokat lehetett felismerni.

1. eset. J. K. nyugdíjas utcaseprő (szül.: 1901-ben, meghalt: 1964-ben). Fiatal kora óta rendszeresen borivó; felesége szerint vidám, dolgos ember. Utolsó félévben gyakran berúgott. Felvétele előtt egy hónappal ambulans elvonókúra.** Egy héttel felvétele előtt zavarttá vált, szorongott, a Dunába akart ugrani, rokoni látogatás idején kötelet vett elő, hogy felakassza magát. Néhány napja tájékozatlanná vált, beszéde nehezen érthető, elmosódott lett.

I. felvétel (1959. VI. 23—VII. 18.). Tudata tiszta, auto- és allopsychésen orientált, magatartása nyugodt, rendezett. Fejfájásról, szédülésről és látásromlásról panaszkodott, utóbbi panasza miatt — mint említette — régebben

* Rövidített formában előadatott az Ideg- és Elmegyógyász Szakcsoport 1966. februári ülésén.

** Ennek adatai nem ismeretesek. A budapesti alkoholgondozók elvonókúrája ambulans betegeken rutinszerűen apomorphinos hánytatás szokott lenni.

kórházban is kezelték. Belgyógyászati lelet: emphysema, 2 h. u. a bordaív alá érő máj; 220/130 Hgmm. vérnyomás. Neurológiai eltérések: mk. o. renyhén reagáló pupillák. Ujjat 5 méterről jól olvas, a jobb szájzug fogmutatásnál kissé elmarad. Perioralis leépülési és a palmomentalis reflex mk. o. kiválthatók. A következő napokban tudatállapota fluktuál, néha percekre tájékozatlan. Kb. 10 nap alatt teljesen rendeződött és két hét múlva hazabocsátották. Laboratóriumi leletek: Kahn és Meinicke reactiók a vérben egy kereszt. Rutin laboratóriumi vizsgálatok, beleértve a liquorét is, negatívak. Therápia: Strophantin, Rausedyl, Papaverin, vitaminok.

II. felvétel 1963. VII. 30—VIII. 14-ig. Elbocsátása után hamarosan ismét inni kezdett, kb. másfél liter bort naponta. A felvétele előtti hetekben tájékozatlanná vált, zavartan beszélt, a haláltól félt. Éjszakánként nyugtalan volt. Felesége közölte, hogy 5—6 hete ételt alig fogyasztott. Vizsgálat alkalmával magatartása már nyugodt, de tájékozatlan és közönyös volt, kérdésekre nem mindig adott választ, hátat fordított a vizsgálónak. Dysarthriás, szótalálási nehézségek. Belszervi és neurológiai leletei az előzővel megegyeztek. Vérnyomás 190/110 Hgmm. Se. bilirubin 1 mg%. *EEG:* Sok műtermék, desynchronizált activitas, mely alkoholos praedeliriumos tünetekkel párhuzamosan gyakran látható (Nagy Tibor). Therápia: Strophantin-kúra és vitaminok. Tudata néhány nap alatt feltisztult, magatartása rendezetté vált, elbocsátásakor mérsékelt dementia volt észlelhető.

III. felvétel 1964. IV. 27-én. Felesége közlése szerint a behozatala előtt 3 héttel ismét zavarttá vált. Kb. egy hete nem evett és 5 napja nem tudott járni. Felvétele napján 2—3 percig tartó görcsös roham: szája habzott, a jobb karja megmerevedett és szemei felfelé fordultak. Vizsgálati leletek: Allopsychésen desorientált, a kontaktus felvétele erősen megnehezült, psychés reactiói meglassúbbodottak, figyelme csak pillanatokra kelthető fel. Tompa szívhangok, hypertensio 170/100 Hgmm. Kisfokú tarkókötöttség. Szemfenéken spastikus, arteriosclerotikus erek. J. o. ptosis, j. szájzug kissé lejjebb áll; elkent, dysarthriás beszéd. Periorális és palmomentalis reflex mk. o. positívak. Mk. felsővégtagban flexiós, mk. alsóvégtagban extensiós tonusfokozódás. Mélyreflexek élénkek; az Achilles-in és a hasreflexek azonban nem voltak kiválthatók. Mk. o. Babinski-jel, astasia, abasia. Incontinentia urinae et alvi. Laboratóriumi leletek: vérben a Kahn két, Meinicke reactio négy kereszt. Egyéb laboratóriumi leletek, a liquort is beleértve, negatívak. Strophantint, vitaminokat, infusiót kapott. Harmadnap reggel j. o.-i facio-brachiális typusú rohamot észleltünk. Attól kezdve tudatállapota vigil comára emlékeztetett. Kisfokú tarkókötöttség, j. o. szemhéjptosis, j. pupilla kissé tágabb, mint a bal, fényre mindkettő renyhén reagál, j. szájzug lejjebb áll. A felsővégtagokban mk. o. kifejezett extensiós tonusfokozódás. J. combizomzatban időnként fasciculatio. 1964. V. 1-én halt meg.

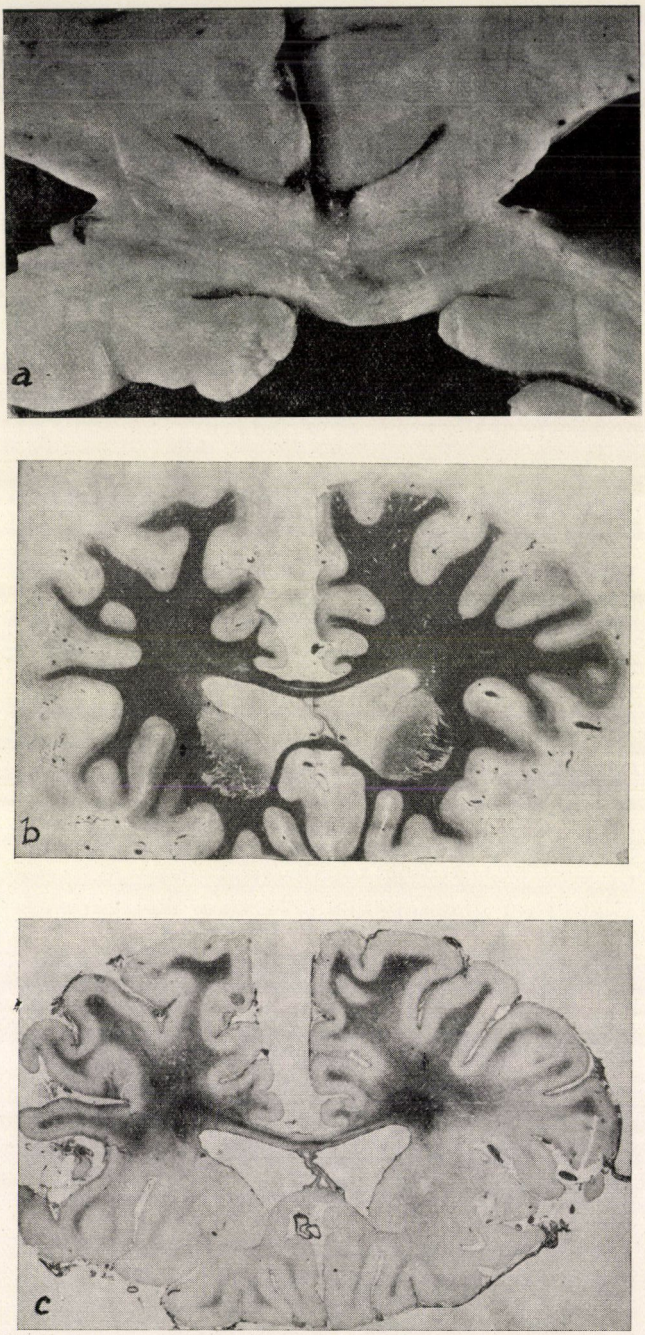
Boncolás. — A kachexias halott aortáján és koszorús erein néhány

cholesterines folt. A tüdőkben bronchopneumonia. A májban szövettani vizsgálattal mérsékelt periportális kötőszöveti rostszaporulat, s a rostháló-zatban enyhe gömbsejtes beszűrődés, és súlyos acinocentralis zsírosodás.

A formalinban fixált agy lágyburkai a convexitáson mérsékelten megvastagodtak. A carotisokon, az art. cerebri posteriorok és anteriorok törzsén, az art. pericallosán és ágain néhány kis méretű, a lumen 15—20%-át elfoglaló atheromás plaque; a többi nagy arteria tátongó, de plaquementes. A nagyagykéreg tekervényei enyhén keskenyek, ennek mértékét azonban agyduzzadás csökkentette. Frontalis metszéslapokon a corpus callosum megkeskenyedett, centrális rostjai szürkés-sárgás színűek és lágyak, a dorsalis és ventralis rostok megtartották gyöngyházfehér színüket. Az elváltozás a genuban és a spleniumban intenzív, a praesplenialis 1/3-ban enyhe. A splenium subpialis rostozatába, a középvonalban, felül ék alakú bevágódás hatol a lágyult centrális zónáig (1a. ábra). A nagyagyi féltekei velőállomány színe a szokottnál szürkébb, de gócmentes. A kamrarendszer mérsékelt fokban és asymmetriásan (b. o. tágabb a jobbnál) tágult.

Szövettani lelet. Corpus callosum. — Velőshüvely festésű készítményeken a centrális lemezben keskeny, egyenlőtlen szélességű velőtlen csík húzódik, mely az ábrán jobb oldalt a radiatio kezdeti részéig nyúlik, bal oldalt ez előtt véget ér, viszont itt a cingulum területében kis extracallosalis velőtlen góc látszik. Ugyanilyen kiterjedésű, de aránytalanul súlyos a gliasclerosis (1b. és c. ábra). A centrális rostok pusztulása az elülső és a praesplenialis szakaszon a cingulum alatt, azaz lateralisan, szélesebb és mélyrehatóbb, mint a középvonalban, ill. helyenként magában a cingulumban is észlelhető a callosum góccal helyenként összefolyó, másutt attól elválasztott nekrosisos góc.

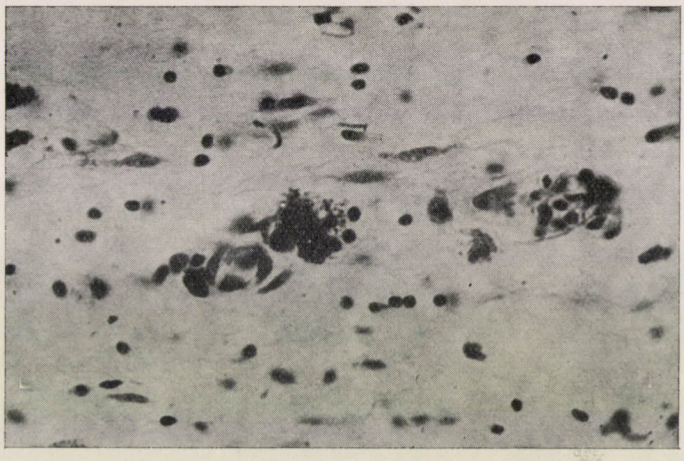
Mikroszkóp alatt a centrális velőtlen zóna keskeny, s benne lakunáris átalakulások láthatók. A likacsokat átszelő és azokat körülvevő velősrostok vékonyak, felszínükön sok apró myelin-rögöt lehet látni, továbbá kevés, puffadt, vastag rostot. Bielschowsky impraegnation az axonok károsodása a velőshüvelyekéhez képest enyhébb. A myelintartó dorsalis és ventralis zónában a puffadt rostok száma nagy, a vékonyaké és a myelin-rögöké kicsi. Kanzler—Arendt készítményeken intenzív isomorph gliasclerosis. Ez a centrális lemezben szabad szemmel felismerhető csík (1c. ábra). A lakunaris átalakulást a gliarostok ív alakban körülveszik, azon belül festődésük gyengül, de a lateralis nekrosisos zónában levő gócokban ismét erősödik és anisomorphfá válik. A splenium dorsalis középvonalában szabadszemmel látott ék alakú bevágódás centruma acellularis és bomlástermékmentes, benne csak erek és hullámos lefutású gliarostok maradtak meg, és azok között néhány extravasalis erythrocyta. A góc szélén, velőshüvely festéssel, puffadt és töredezett velősrostok, sejtképeken demarkáló gliasánc és az érsűrűség fokozódása látszik. A *fornixok* és a *commissura posterior* velőshüvely festődése jó. A commissura anterior a középső rostrétegében néhány puffadt rost, érkörüli oedema,



1. ábra. a) Splenium corporis callosi frontalis metszéslapon. Axialis lágyulás, dorsomedian defektus. *b)* Keskeny axialis callosum velőnecrosis, periventricularis halványodás, b. o. kis góc a cingulumban (Heidenhain—Woelcke). *c)* A velőtlenedés mértékét messze túllépő fibrilláris sclerosis a callosumban és a féltekei velőállományban (Kanzler—Arendt)

Sudan III. készítményeken adventitialisan néhány sudanophil szemcséssejt és a capillarisok endothelsejtjeinek duzzadása észlelhető.

Bomlástermékek. — Szemcséssejtek száma a callosum gócokban igen csekély. Festődésük kétféle. Az egyikben a szemcsék Sudan III-mal vörösre festődnek; beágyazott metszeten kioldódnak. Ezek csak adventitialisan találhatók. A másik: a callosum erősebben lakunáris részein, ugyancsak kis számban, erektől függetlenül, helyenként egyes erek körül csoportosan helyezkednek el. Bennük a lipidek Sudan III-mal halványsárgára, Sudan feketével zöldes-szürkére festődnek, polarizált fényben monorefringensek, a beágyazás



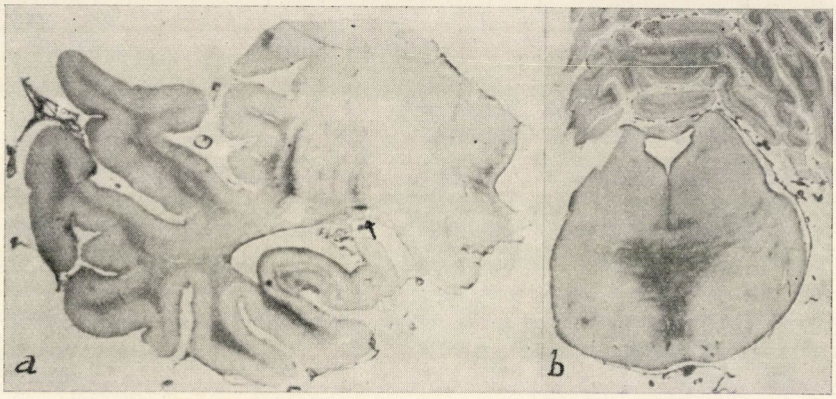
2. ábra. Sejtszegény, spongiosus góccentrum a spleniumban, érfalproliferatioval. Rostirányban elnyúlt orsósejtek. (Toluidinkék, 10×40)

során sem oldódnak ki, hanem a beágyazás után toluidinkékkel halvány kékes-szürkére, van Giesonnal barnás-sárgára, Woelcke festéssel zöldes-szürkére, Sudan feketével szürkére festődnek, PAS, tetrazonium és diazonium positivak, de vas, alciánkék, vagy Hale-reactiót nem adnak, Ritter—Oleson festéssel piros színűek. Ugyanilyen színűre festődik a mesenchymális orsósejtek bipolaris cytoplasma nyúlványaiban található egy-két szemcse is. A szemcséknek PAS positiv és Sudan feketével szürke színű festődését nem szünteti meg a metszetek előzetes kezelése hideg és meleg acetonnal, pyridinnel, alcohollal, chloroform-methylalkohol keverékkel. *Ezeket — fentiek alapján — lipoprotein természetű anyagnak minősítettem.*

Sejtképeken a callosum gócok sejtszegények, centrumuk inkább, mint peripheriájuk. Van Gieson, Mallory, ill. Perdrau praeparatumokon feltűnik az erek viszonylag nagy száma, faluknak kollagen, ill. argentophil rostgazdagsága. A rostok azonban az ér-agyhatárt nem lépik túl. Valódi érproliferatióról meggyőződni nem tudtam. Az endothelsejtek sok érben puffadtak, egyes venulák-

ban a lumenbe desquamálódtak, másokban hiányoznak. Az ilyen erek fala, és adventitialis rése oedemásan átivódott; ettől és a velősrost puffadástól, ill. pusztulástól a góc centruma likacsos szerkezetű. A góc sejtszegény centrumában igen kevés az oligodendroglia sejt, elég sok viszont a nagyobb orsó alakú, helyi astrocyta és az ugyanilyen alakú, kisebb, rostirányban elnyúlt, mesenchymális sejt (2. ábra). Ezeknek egyes példányai atrophizált és elzáródott capillaris falát alkotják, mások erektől függetlenek.

Féltekei velőállomány. — Diffus velőshüvelyhalványodás a periventricularis rostrendszerben és a centrum semiovaleban, a laterális kamrazugtól a kéreg felé haladva enyhülő mértékben. Gliarostfestéses készítményeken a hal-



3. ábra. a) Fibrillaris sclerosis a thalamusban, a lencsemag körüli és a temporalis velőállományban. A tractus opticus papillo-macularis kötegének (nyílnál) intensiv sclerosisa. *b)* Oralis pons symmetrias paramedian sclerosisa (Kanzler—Arendt)

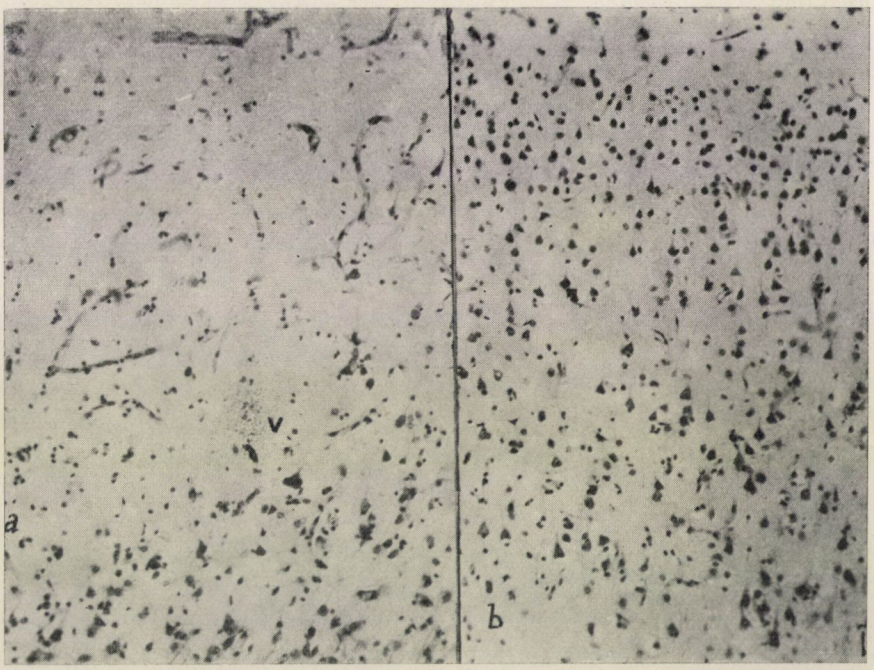
vány velőshüvelyfestést adó területeken élénk, a velőhalványodással párhuzamos topográphiájú, de minőségileg azt túlhaladó arányú gliarostképzés (1b. és c. ábra). Ennél enyhébb mértékű velőshüvely halványodás és sclerosis van a temporalis (3a. ábra) és sclerosis nélküli velőshüvely halványodás az occipitalis velőállományban, melyek ugyancsak az oldalkamra temporalis és hátsó szarva körül intenzívek, a kéreg felé haladva enyhülnek.

Mikroszkóp alatt a centrum semiovaleban erek körül velősrostpuffadás és töredezés, helyenként a rostok között lakunáris rések, ugyanitt aranysublimáttal az astrocytákon plasma- és nyúlványhypertrophia, ill. klazmatodendrosis. Elvétve, az ereken endothel puffadás és zsírosodás, fibrosis, adventitialis oedema, és a folyadékban suspendálva néhány szemcséssejt. Néhány venában stasis, körötte diapedesises vérzés. A finom, isomorph gliarostok az egész velőállományt megközelítőleg egyenletesen behálózzák. Néhány sugaras vena körül a sclerosis és a velőshüvelyritkulás felerősödik. Az oldalkamra körüli velőállományban a capillaris fibrosis, a venulák és venák falának kollagenes megvas-

tagodása intenzívebb, mint a callosumban. A *kamrai ependymabélés szakadozott*, s a hiányzó ependymát erős hajfonatszerű, anisomorph gliafibrosis pótolja.

Opticus rendszer. — A nervus opticusnak a centralisan, a tr. opticusnak a dorso-lateralisan elhelyezkedő velősrostjai Woelcke készítményeken halványan festődnek; a tractusban gliarostfestéssel ugyanott intenzív sclerosis (3a. ábra →). Bomlástermékek nincsenek.

Agytörzs. — A *thalamus* medialis magvaiban és az oralis *pons* basalis paramedian részein mérsékelt, a globus pallidusban, a putamen középső részében, a capsula externában és extremában (3a. és b. ábra) enyhe sclerosis.



4. ábra. a) Friss ischaemiás góc határa, vérzéssel (V) (F_2 : Toluidinkék 10×10). *b)* Laminaris idegsejthiány és astrocytosis (F_2 : Toluidinkék 10×10)

Mikroszkóp alatt a *nucleus caudatusban* és a *lencsemagban* a protoplazmás, a thalamusban a kismagvú, fibrilláris astrocyták számának növekedése állapítható meg, az idegsejtek számának jelentékeny csökkenése nélkül. Az oralis ponsnak basalis-paramedian zónájában a velőshüvelyfestés alig észrevehetően gyengült, sejtképeken az astrocyta magvak megnagyobbodtak, egyes példányaik lebenyessé váltak. A corpus mamillare ép. A Gudden-féle commissurában endothelpuffadás, oedema, velőshüvelypuffadás. A corpus Luysi idegsejtjei igen halványan festődnek, egyesek vacuolizáltak, köröttük oedema. A substantia nigra zóna rubrájában idegsejtpusztulás, pigmenttartalmú glia és capillaris sejtek.

Az *oliva superior* dorsalis szalagjában mk. o. enyhe gliasclerosis, idegsejtjein intenzív lipofuscin halmozódás. A basalis ponsmagvaknak, a nyúltvelői vestibularis és a formatio reticularis magvaknak sok sejtjén nagyarányú perikaryon puffadás. A kisagyban a Purkinje réteg helyenként jelentősen, másutt enyhén ritkult, a Bergmann-glia sejtek, főleg pedig azok rostjai ugyanezen területeken erősen felszaporodtak.

A *nagyagykéregben* összességének nagykiterjedésű, de külön, kis gócokból álló, szövettanilag különböző korú, incomplet, ischaemiás necrosisok figyelhetők meg, amelyek symmetriásan a frontalis, centrális és parietalis lebenyekben, a fissura medianatól mintegy két cm-nyire fekvő tekervényeiben, a Sylvius barázdáig helyezkednek el, döntően a kéreg III., ill. II. és III. rétegében. Vannak, főleg a gyrusok csúcsán és partján elhelyezkedő, friss ideg- és gliasejtirtásos gócok, melyekben erősen kirajzolódott telt capillarisok és diapedesises vérzések (4a. ábra) láthatók, esetleg perivascularis és pericellularis likacsosodás is. Ezek szomszédságában friss, subtotalis sivárodást, ischaemiás idegsejtelváltozásokat és élénk, protoplasmás astrocyta proliferatiót észlelhetünk. Másutt, a kisebb-nagyobb kiterjedésű laminaris idegsejthiány és astrocytosis a III. rétegben (4b. ábra). A pálcaglia reactio általában kismértékű. Idegsejtelváltozások: lipoid halmozás, chronicus sclerosisos, kevés számú ischaemiás és Nissl-féle súlyos sejtelváltozás, ill. basophil pericellularis incrustatio. Gliarost készítményen feltűnő a kéregbe mélyen behatoló finom rostok nagy tömege. A temporalis és occipitalis kéregben az idegsejtállomány mérsékelten ritkult, az astrocyták száma nagyobb a normálisnál, de acut elváltozás nem látszik. Az Ammonszarv velős rétegeiben intenzív, sejtes rétegeiben mérsékelt astrocytaszaporulat, chronicus idegsejtsclerosis, az alveusban és a subiculum velőnyelvében extrém gliafibrosis (3a. ábra).

Hortega—Penfield-féle ezüstcarbonat impraegnatio a kéreg néhány helyén, többnyire csoportos elhelyezkedésű filczplaqueot tüntet fel, de Alzheimer-féle fibrilla elváltozás nincs. Bielschowsky és PAS-festéssel a plaque-ok nem látszanak.

A *pia és az arachnoidea* fibrosusan megvastagodott, oedemás és sejtdús a fibrocyták, ill. rosthálózat hézagaiban elhelyezkedő mononuclearis, részben makrophag sejtek következtében. A nagy arteria törzseken néhány atheromás plaque, másutt enyhe vagy közepes fokú subintimalis kötőszövet szaporulat, vagy lamellaris hasadozás. Érelzáródás, habár az ér ürege néhány helyen beszűkül, nincs.

2. eset. B. I. 54 éves férfi. — 1964. júl. 9-én vettük fel intézetünk elme-tbc. osztályára, az egyik fővárosi kórház tüdőosztályáról, ahova júl. 4-én „eszméletlen" állapotban szállították be lakótársai, akik a padláson leltek rá. A kórházba szállítók csak annyit tudtak róla, hogy züllött, foglalkozás nélküli, iszákos. Kórelőzményi adatait utólag, a lakóhelye szerint illetékes Ideggondozó Intézet feljegyzéseiből ismertük meg. Ezek a következők: B. I. 1959.

júl. 21-én jelentkezett a gondozóban és beutalót kért elvonó kezelésre. Elmondta, hogy apja iszákos volt, ő is régóta iszik, főleg felesége halála (1958) óta. Panaszolta, hogy csak ittasan tud aludni, „józanul" ijesztő álmai vannak. Étvágytalan, feledékeny és járás közben képtelen irányt tartani, „egy kanyart tesz meg, amíg célhoz ér". Az orvos, vizsgálatai után, reflexfokozódást és kézremegést, illetve dementiát és emotionelis incontinentiát jegyzett fel. Beutalták zárt osztályra, de ő oda nem ment be. 1959 és 1962 között három ízben kereste fel lakásán a gondozóintézet védőnője, de csak egy ízben találta otthon, akkor is gorombán kiutasította őt.

Környezettanulmány révén megtudtuk, hogy évek óta nem dolgozott. Feleségét, aki szintén iszákos volt, életében ütötte-verte. Legális jövedelme alig volt. Sorozatos szélhámossággal szerzett pénzt elitta. Lopás miatt nyolc hónapig börtönben is ült. Ha nem volt pénze, akkor italmaradékokat koldult a kocsmákban, de csak akkor evett, ha valaki ételt is adott neki; egyébként a szemétből kotort ki kidobott ételmaradékot. Utolsó (júl., aug.) kórházi felvétele előtt pár héttel súlyos hasmenéssel került kórházba.

Felvételi állapot. — Közepes termetű, igen sovány, valóságos koránál idősebbnek tűnő férfi. Az arc, a kezek és lábak bőre sötét-barnás-szürkén pigmentált, száraz, cserepesen hámló. Nyelvét száraz, zöldes-fehér lepedék borítja. A tüdők felett dobozos kopogtatási hang, gyengült alaplégzés és diffúz szörcszörejek. A relatív szívtompulat a normálisnál kisebbnek tűnik. A szívhangok tompák. Az aorta II. hangja ékelt. RR: 150/90 Hgmm. P: 86/min., rhythm., kp. telt. A has puffadt, meteoristikus.

Neurológiai lelet. — A közepesnél szűkebb, szabálytalan, fényre alig reagáló pupillák. A bal szájzug lejjebb áll a jobbnál; légzéskor bal arca felfúvódik. Vizet kicsurgatja szájából, nem nyeli le. B. o. a biceps, triceps, radialis reflexek élénkebbek, mint j. o. B. o. pozitív Hoffmann, Trömner. Mk. o. egyenlően élénk patella reflexek; az Achilles reflex mk. o. hiányzik. A hasreflexek sem válthatók ki. Kóros reflex nincs. Tarkója nem hajlítható; végtagjainak mozgatásával szemben igen nagy ellenállást fejt ki. A perioralis liberatiós tünetek pozitívak. Teljesen hozzáférhetetlen, olykor somnolens, máskor néma delirosus nyugtalanság, amikor céltalanul a levegőbe nyúlkál, fészkelődik, fordulni vagy felkelni akar; mindezt szorongás vagy más affectus nélkül, szótlanul. Ételt, italt nem fogad el.

Laboratóriumi leletek: negatívak. A liquor víztiszta, normális nyomással ürül, vizsgálata eltérést nem mutat. A serum elektrophoresis: K 3,7 maeq/l, Na 146 maeq/l, a Cl 96 maeq/l. (júl. 13-án). Mindkét tüdőcsúcsban fibrosus gócok és kötegek; a bal tüdőfél légtartalma csökkentebb és a bal rekesz magasabban áll.

Kórlefolyás: A Penicillin és Streptomycin, Strophantin és nagy adag vitaminok naponta kétszeri adása, rehidrálás (naponta 1000—2000 ml infusio, $_{aa}$ Ringer és 5%-os dextrose oldatokkal) után pár nappal némi javulás. Leg-

alább annyi, hogy folyékony és pépes étellel, itallal, habár igen lassan, itatható. Somnolens. „Ébren", a mindvégig szótlan magatartásából, tömeges hallucinatiók hatására lehet következtetni. Szorongás csak az utolsó napokban társul a feltehetően víziókkal járó, erőtlen nyugtalansághoz. Csak az utolsó nap válaszol érthetően, ekkor megmondja a nevét és azt, hogy „jól" van; más kérdésre azonban nem válaszol. VIII. 11-én bekövetkezik általános állapotának egyre fokozódó hanyatlása közben az exitus lethalis.

Boncolás. — A hashártyán, az appendix és az epehólyag körül, a mellhártyán, a csúcsok felett, lenövések. A szív izomzata sorvadt, barna, a jobb kamra ürege tágult. A coronariak kanyargósak, atheromás plaque-októl beszűkítettek, az aortán és a nagy erekben azonban atheromatosis nincs. Tüdőkben emphysema, a csúcsokban fibro-caseosus gümők, a bronchusokban cylindriformis tágulatok, üregükben gennyes izzadmány. A bal tüdő csúcsában mandulamagnyi, a nyelőcsőben babnyi fibroma, a jobb mellékvesében adenoma.

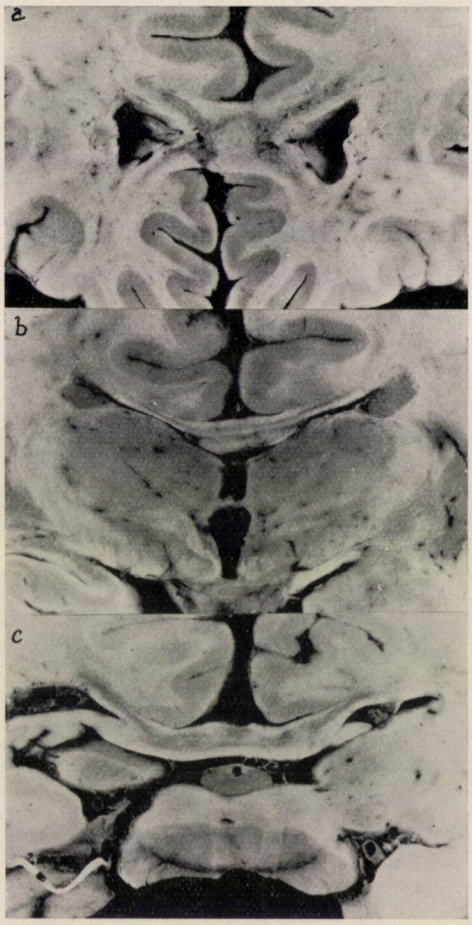
Az 1200 g súlyú agy erein eltérést nem láttam. A meninxek a convexitas felett megvastagodtak, s a Sylvius árok körül enyhén sárgás színűek. Az agyállomány kissé duzzadt, a cerebellaris tonsillák közepes fokban beékelődtek, a kamrarendszer szűk, a cella media éppenséggel résnyi. A 3. kamra az oldalkamrákhoz képest tágnak tűnik (5a., b. ábra).

A corpus callosum centrális része frontalis metszéslapokon, sárgás-szürke színű, kissé lágy, a felszínből besüppedt. A genu síkjától a thalamus elülső pólusáig terjedő szakaszon ejtett metszéslapokon a lágyult csík a callosumnak a gyrus cinguli alatt fekvő lateralis részében sötétebb színű, mélyrehatóbb, mint a középvonalban (5a. ábra), ahol a két oldal elváltozásai egymással egyesülnek. A corpus mamillare síkban és attól occipital felé ejtett metszéslapokon a callosum centrális lágyulásos csíkja a középvonalban megközelítőleg egyenletesen összefolyik és sötétebb színű, mint annak frontalis részein (5b. ábra) és a corpus callosum vastagsága is csökkent, legerősebben a spleniumban (5 mm). A corpus callosum basalis és dorsalis rostozata megtartotta gyöngyházfehér színét. Két helyen azonban a lágyulás ezekbe is beterjed. Az egyik a genu corporis callosinak bal oldali basalis, a másik a spleniumnak a középvonalba eső dorsalis részénél van (5a. és c. ábra). A *commissura anterior*nak középvonalba eső részén látható hasonló jellegű centrális szürkés-sárga lágyulás. A nagyagyi velőállománynak, a caudatum fejének síkjától egész az occipitalis pólusig terjedő dorsalis-lateralis, kéreg közeli részén, a két féltekében kb. symmetriásan elhelyezkedő, változó hosszúságú, vonás vagy ék alakú, enyhén sárga színű csíkok látszanak.

A törzsdúcok színe és tagoltsága normális. A III. kamra környéke és a IV., VI. és XII. magvidék az agytörzsben vérbő.

Szövettani lelet. — *Topographia.* A corpus callosumnak és a commissura kamrazug között és a globus pallidusban is (6c. ábra). A corpus mamillare

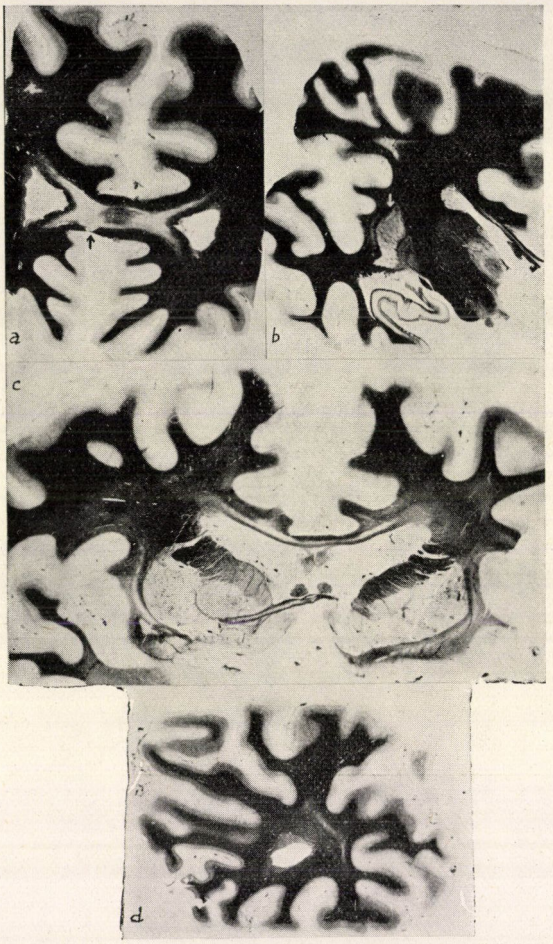
anteriornak centrális rostjain mély, de nem complet velősrostpusztulás és helyenként lakunáris állapot figyelhető meg a velőshüvely festésű készítményeken. A genu corporis callosiban a széles, centrális, halvány velőshüvely-festésű zóna közepén egy viszonylag velőtartó rész helyezkedik el. A dorsalis



5. ábra. a), b), c) L. szövegben

callosum rostok jól festődnek, a basalisban azonban a pusztulás egy helyütt a subpialis zónáig ér. Ugyanezen a metszeten a jobb sulcus frontalis primus alatt a centrális velőállományban csillag alakú, éles szélű velőtlen góc (6a. ábra). A commissura anterior síkjában, a corpus callosum és a commissura anterior centrális rostjainak halványodásán kívül mindkét cingulumban is látható kis nekrosisos góc, s halványan festődik a velőállomány a lateralis

síkjában, a callosumban, keskeny csík alakú degeneratio van; a gyrus centrális anterior alsó része alatt mk. o. a corona radiata és a subcorticalis rostozat között ív alakú, elmosódó szélű velőtlen terület tűnik szembe. Bal oldalt halványan festődik a subiculum, Ammonszarv és gyrus fusiformis rostrendszere,



6. ábra. a), b), c), d) L. szövegben (Heidenhain—Woelcke)

valamint a thalamus dorsomedialis magjában és a massa intermediában futó rostok. A putamen dorsolateralis részében keskeny postnekrotikus rés (6b. ábra, →nál). Jobb oldalt a thalamus, a putamen és a hippocampus formatio festődése normális. Az occipitalis lebenyben halványan festődik a tapetum és egy keskeny, többszörösen ívelt, hullámos zóna, amely a strata sagittalia és a subcorticalis velőrostok között helyezkedik el (6d. ábra). Gliasclerosis a velőpusztulást sehol sem kíséri.

Az elváltozások szerkezete. — a) *Bomlástermékek.* A corpus callosumban és a commissura anteriorban levő gócok különböző festési eljárásokkal egymással megegyező, a féltekei velőállomány gócai ezektől kissé eltérő viselkedést mutatnak, mind a myelin-bomlástermékek festődési viselkedését, mind az organisatióban résztvevő sejtek összetételét illetőleg. A commissurális pályák centrális, lakunáris zónájában közepes számú szemcséssejt látható, melyekben kevés cseppes, festetlen készítményen enyhén sárgás-sajátszínű, sudánvörössel vörösre és Sudan feketével szénfeketére festődő zsíron kívül sok cholesterin



7. *ábra.* Kristályos és cseppes myelinbomlástermékek (Sudan-black B 10×40)

kristály (7. ábra), valamint Sudan III-mal sárgára, Sudan feketével szürkére festődő, nem metachromasiás (toluidinkék, Hirsch—Pfeiffer), PAS positív, diazonium és tetrazonium reactiót adó és Nilblau sulfattal kékre festődő lipid található, amelyek a polarizált fényben élénk tű alakú kettőstörést, helyenként Máltai-keresztet adnak. Előbbiek egy része intracellularisan kéveszerűen helyezkedik el, más része sejten kívül. A PAS positív szemcsék nem oldódnak ki sem a beágyazás során, sem a fagyasztott metszeteknek hideg és forró acetonban, alcoholban, ill. 1 : 3 arányú chloroform-methylalcoholban vagy pyridinben való előzetes kezelése (18 órán át) után sem, de vas, alciánkék és Hale-reactiót nem adnak. Az éphez való átmeneti zónában a callosumban nagy számú szemcséssejt található, mely Sudan III-mal csillogó piros, egyszerűen sudanophil, PAS negatív, Nilblau-sulfattal színtelen, vagy rózsaszínű, Sudan-black B-vel szénfekete színreactiót ad. Cholesterin kristályok itt nincsenek.

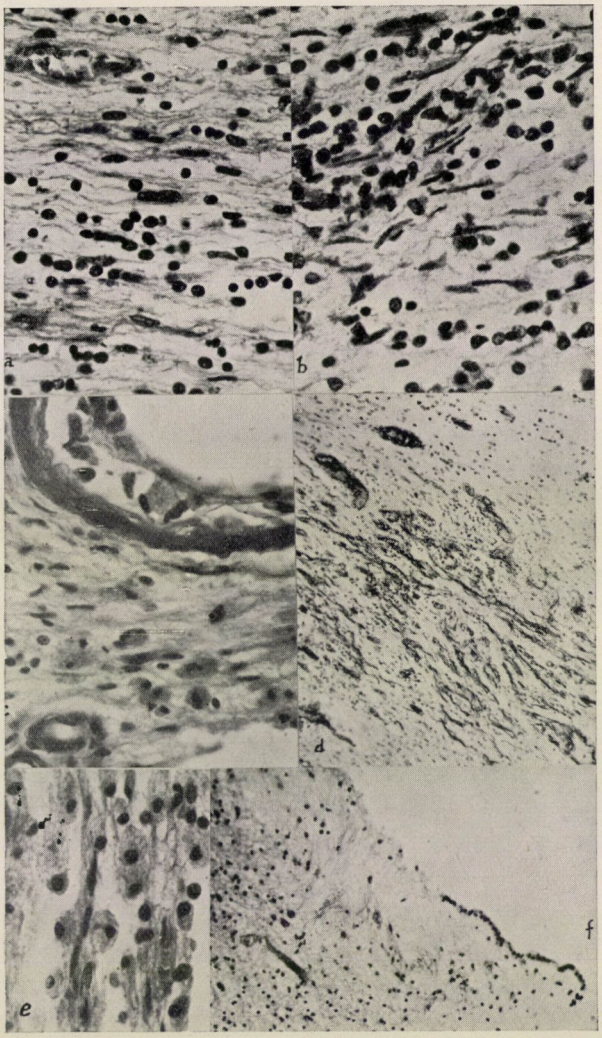
Ugyanilyen cseppeket tartalmaznak a cingulumban, ill. a féltekei velőállományban előforduló gócok is. Azaz, míg az átmeneti zónában és a féltekei nekrosisos gócokban neutralis zsírok és cholesterin esterek jelenléte az uralkodó, addig a centrális zónában cholesterin kristályok és neutralis zsírok mellett sok glykolipid, ill. glyko-lipo-protein jellegű anyag mutatható ki. b) *Organisatio.* A corpus callosum és a commissura anterior gócok változó mértékben, de mindenütt sejtdúsak. Bennük, Hortega—Penfield-féle ezüstcarbonát módszerrel, nagy számban kerek és chromatingazdag oligodendroglia, kisebb számban szemcséssejtté alakult, vagy átalakuló microgliasejtek, Cajal—Globus-féle aranyszublimáttal kis számú rostos és plasmás astrocyta identifikálható, továbbá a centrális, lakunáris zónában jelentékeny, a széli zónában kis számú orsósejt (8a., b. ábra). Utóbbiak egyes példányai felismerhetően obliterált és atropizált capillaris falát alkotják, mások erektől elkülönültnek tűnnek. Biporalis cytoplasma nyúlványukban, elvétve, néhány, többé-kevésbé PAS pozitív, Sudan-black B-vel szürkére és Nilblau sulfattal kékre festődő szemcse tüntethető fel (8c. ábra). A gócok átmeneti zónájában nagyobb számban megjelennek az előzőkön kívül a rostirányban elnyúlt, Cajal—Globus-féle aranyszublimáttal jól festődő túltengett magvú, helyi astrocyták, melyek azonban hízógliává nem alakulnak át. Egyes erek körül toluidinkékkel sötét zöldes-kék pigmentet tartalmazó szemcséssejtek ez esetben is vannak. A corpus callosum arteriáinak és venáinak fala megvastagodott, különösen vaskos az adventitialis kollagen réteg. Másokban endothelduzzadás, subendothelialis hasadozás, a hasadékban habossejt képzés (8c. ábra). A capillarisok fala élénken kirajzolódik, köröttük bomlástermék tömörülés. Van néhány capillaris és mesenchymalis organisatióval gyógyult postnekrotikus tömött heg is (8 d. ábra) a callosumban és a commissura anteriorban.

A féltekei velőállományban gócok találhatók, melyek a félteke egész hosszában, a kéregtől megközelítőleg azonos távolságban, helyezkednek el; előrébb, a fronto-centro-parietalis részen a corona radiata és a velőnyelvek, hátrább, a retrosplenialis szakaszon a strata sagittalia és a velőnyelvek között helyezkedve el. Nem az erek lefutását, hanem a kéreg-velőhatár kanyarulatait követik (6a., b., d. ábra). Bennük a bomlástermékek mindenütt egyszerűen sudanophilek, eltakarításuk azonban vontatott. Beágyazott készítményen a spongiosus nekrosis szokott képét mutatják, organisatiójukba hízó és amoeboid gliasejtek vesznek részt, de gliarostképzés nincs. A nagyobb erek fala kollagenesen megvastagodott, sejtszegény, a capillarisok száma nagy, erősen kirajzolódnak.

A gócmentes féltekei velőállományban az erek endothelsejtjei duzzadtak, adventitiájuk széles, sok közepes méretű arteria fala megvastagodott, és a kamra körüli zóna erein intenzív capillar-fibrosis. Atheromatosisos elváltozást sem a pialis, sem az állományi ereken nem láttam. A pialis értörzsek mediája sok helyen elvékonyodott.

A *lágyburkok* helyenként fibrosusan megvastagodtak, s kötőszövet hézagaikban haematogen pigmentet tároló phagocyták, s kisszámú gömbsejtek vannak.

A *kéreg* cytoarchitektonikája normálisnak, helyenként enyhén ritkultnak tűnik, a sejtekben sok a lipofuscin. Helyenként különösen az F_1 convexitasi,



8. ábra. a) Puffadt és degenerált myelinrostok között oligodendroglia és hypertrophiás astrocytasejtek (van Gieson: 10×40). *b)* Érkörüli zsírtransport, érproliferatio, adventitialis orsósejtek lehasadóban, spongiosus necrosis (van Gieson 10×40). *c)* Arteriola hasadozás, subintimalis habos sejtek, orsósejtek adventitialisan és a velőrostok között; PAS pozitív szemcsés sejtek (paraffinbeágyazás, PAS: 10×40). *d)* Ér- és mesenchyma proliferatiós góc (Kanzler—Arendt 10×10). *e)* Atrophiás érfalhoz tartozó orsósejtek, szemcsés sejtek és töredező velősrostok (10×40 van Gieson). *f)* Ependyma hiány, rostos gliás defektus fedés (van Gieson 10×10)

kisebb számban medialis részein a kéreg II. és III. rétegében enyhe pálcasejtképzés. Ugyanitt egyes idegsejtek halványan, mások árnyszerűen festődnek, perikaryonjuk vacuolisált. Az F_1 myelinrostozata mk. o. hiányos: a stratum tangentiale superficialeban, valamint a radiaer rostozatban varicosusan puffadt. A stratum zonale astrocytáinak száma és nagysága a sulcusok mélyén megszaporodott, s azok erősen fibrillárisak. A frontalis basalis és főleg a frontalis convexitasi tekervények III. rétegében egyenlőtlen mértékű astrocyta szaporulat észlelhető, amely helyenként megközelíti *Morel* által közölt képekét. A velőállományban foltokban perivascularis astrocyta szaporulat és hypertrophia figyelhető meg.

A j. o. *putamen* dorso-lateralis részében lupe nagyítással rés alakú heg látható, amelyben nagyszámú vérpigmentet tartalmazó szemcséssejt van, s ezt intensiv mikroglia, hízóglia szaporulat, valamint reactiv capillaris proliferatio veszi körül. A törzsdúcok és az alsó agytörzs idegsejtjei mérsékelten puffadtak, lipofuscin-gazdagok, a normálisnál halványabbra festődnek. A III. és IV. kamra subependymális zónájában agonális perivascularis vérzések. A bal thalamus medialis magcsoportjában mérsékelt oedema (6b. ábra).

Az oldalkamra *ependyma* nagy területeken hiányzik, mind annak a callosum rendszerhez közeleső területein, mind a hátsó szarvnak lateralis oldalfalán. Az ependymától fosztott részek alatt örvény- és hajfonatszerű gliarostkötegek képződtek. A IV. kamra ependymája sokkal kevésbé hiányos. A III. kamrát és az aquaeductust bélelő ependyma ép.

A *kisagy*ban a Purkinje sejtek mérsékelt fokú és diffus hiánya, valamint a hiányok gliás pótlása állapítható meg. A vermis érintettsége a féltekei részekét nem haladja meg.

Vita

I. A MBS-ban legfeltűnőbb és per definitionem *obligát* kóros agyi elváltozás a corpus callosum középső rétegében futó velősrostok elhalása, az észlelések többségében (L. *Jéquier* és *Wildi* 1956, *Delay* és mtsai 1959) annak egész fronto-occipitalis kiterjedésében, a ventralis és dorsalis réteg megkíméltségével. A callosum rostralis 2/3-a többnyire erősebben és régebben érintett, mint a spleniális 1/3, előfordul azonban — mint 2. esetemben is —, hogy a splenialis 1/3 bántalmazottsága múlja felül a rostralisét. *Merritt* és *Weisman* (1945), ill. *Delay* és mtsai (1959) totalis callosum necrosist észleltek. A megkímélt rétegek vastagsága változó, határuk egyenetlen lehet (*Delay*, *Brion*, *Escourolle* és *Sanchez* 1959). Kisebb nekrosisos nyúlványok a megkímélt ventralis (2. eset) vagy dorsalis (1. és 2. eset) rétegbe is behatolhatnak (1a, 5a, 5c, 6a. ábra). A callosum axialis necrosisa az általam áttanulmányozott 83 irodalmi észlelésből 35-ben az egyetlen lényeges neuropathológiai lelet. Ez a MBS relatív pathológiai önállóságát bizonyítja.

A MBS leírások 59%-ában extracallosalis, *fakultatív* szöveti elváltozásokról is értesülünk. *Marchiafava*, *Bignami* és *Nazari* (1911) a commissura anteriorban és a nagyagyi centrális velőállományban, *Bignami* és *Nazari* (1915) ugyanezekben és még a középső kisagykarban láttak gócos nekrosist. *DeAlbertis* (1920) a Goll-féle nyaláb, *King* és *Meehan* (1936) az opticus pálya degeneratiójára, *Orlando* (1953), majd *Jéquier* és *Wildi* (1956) a nagyagykéreg pseudolaminaris idegsejt degeneratiójára és sclerosisára lett figyelmes. Az utóbbi két évtizedben közölt esetekben a lényegileg azonos szövettani minőségű commissurális és féltekei, gócos velőállományi elváltozások gyakrabban társultak más minőségű szövettani elváltozásokkal: nevezetesen 1. retrograd degeneratióval az opticus rendszerben (*King és Meehan* 1936, *McLardy* 1954, *Schwob* és mtsai 1953, *Orlando* 1952 3., 7. eset, *Riese* és mtsai 1954, *Seitelberger* és *Berner* 1955, *Jéquier* és *Wildi* 1956, *Boudin* és mtsai 1957, *Delay* és mtsai 1958, *Gruner* 1956), 2. laminaris sclerosissal (*Morel* 1939) a nagyagykéregben (*Orlando* 1—8. esetek, *Jéquier* és *Wildi*, *Delay* és mtsai, *Hagenau* és mtsai, *Gruner*, *Ironside* és mtsai), 3. pseudoencephalitises (Wernicke-encephalopathiás) elváltozással (*Garde* és mtsai, *Gruner*, *Schwob* és mtsai, *Delay* és mtsai) a corpus mamillare, a mesencephalis és bulbaris tegmentum egyes magvaiban, ill. 4. polyneuritissel (*Lereboullet* és mtsai). A fakultatív és extracerebralis elváltozások sorában 1936 után több ízben észleltek 5. májcirrhosist (*Payan* és mtsai, *Boudin* és mtsai, *Delay* és mtsai 4 eset) vagy zsírmájat (*McLardy*, *Orlando* 1., 3., 5. eset, *Jéquier* és *Wildi* 1. eset, *Gullotta*, saját 1. eset), mint az előtt (*Jéquier* és *Wildi*).

Az észleléseknek ezt a történelmi változását szemlélteti az 1. sz. táblázat.

I. táblázat

Változás a MBS extracallosalis elváltozásaiban 1936 előtt és 1936 után

	Esetek száma	Csak C. c.	Elváltozások a corpus callosumban és még					
			CA	CO	CA + CO	Lam. scl.	Opt.	We
1936 előtt	48	28	4	4	12	—	—	—
1936 után	37	7	3	7	9	19	15	6

Rövidítések: Csak C. c. kizárólag a corpus callosumban vannak elváltozások, CA commisura ant. CO centrum semiovale. Lam. scl. nagyagykéregben laminaris sclerosis, Opt. opticus rendszer. We Wernicke encephalopathia.

A commissura anteriornak és a centrum semiovalenak — a callosum elváltozásokkal azonos minőségű, gócos nekrosisát — több alkalommal együtt, mint külön-külön — kb. azonos számban észlelték. A laminaris kéregsclerosis is más, extracallosalis velőállományi (*Orlando*, *Jéquier* és *Wildi*, *Delay* és mtsai, *Grüner*, *Schwob* és mtsai, *Hagenau* és mtsai), és vagy agytörzsi pseudoencephalitises típusú (*Schwob* és mtsai, *Gruner*, *Delay* és mtsai) elváltozásokkal kombinálódott. Első esetemben a laminaris sclerosist thalamo-pontin

sclerosissal, a 2.-ban ugyanezt symmetriás, juxtagyralis necrosissal, s ezenkívül mindkettőben opticus laesióval kombinálva észleltem.

A leletek változása részben betudható subjectiv mozzanatoknak (pl. a vizsgálati anyag topographiai kiválasztása, a figyelem speciális irányulása stb.), mégis, miután az alapvető szövettani módszerek 1936 után ugyanazok maradtak, mint azelőtt voltak, úgy vélem, azok mögött az elváltozások bonyolultabbá válását kell megállapítsuk és ennek okát elsősorban a pathogenetikai faktorok complexebb társulásában kell keresnünk. Fentebb leírt két esetem is ezt példázza.

II. *Bignani* és *Nazari** (1915) a nagyagyi velőállományi gócoknak alapvető, de kevéssé ismert közleményben — 3-féle topographiai típusát különböztették meg. *A)* Fronto-parieto-occipitalis *medialis:* központjuk a gyrus frontalis superior velőnyelvében van, s medialisan a limbicus rendszer felé, hátra: a gyrus paracentralis, a praecuneus és cuneus felé terjeszkednek. Ilyenek *Bignani* és *Nazari*, *Jéquier* és *Wildi*, *Merritt* és *Weisman*, *Fittipaldi* esetei. *B)* Frontoparieto-occipitalis *lateralis:* centrum az F_2 és F_3 velőnyelveiben és az alatt van (megkímélve az opercularis velőnyelveket). A nagyobb kiterjedésű gócok a parietalis ascendens és az alsó fali-lebenyke velőnyelveit is érintik. Ilyenek *Bignani* és *Nazari*, *McLardy*, *Seitelberger* és *Berner* esetei és saját 2. esetem. *C)* Temporo-occipitalis: centrum T_{2-3} alatt, s hátra a gyrus lingualis felé terjeszkednek. A három topographiai típus egymással kombinálódott *Bignani* és *Nazari* esetében. *Bignani* és *Nazari* megfigyelték, hogy a gócok symmetriásan, de nem systemásan, a kéreg-velő határral párhuzamosan helyezkednek el a két féltekében, de sem az ún. U-rostokba, sem a hosszúpályákba (a cingulumot és a fasciculus uncinatust kivéve) nem terjednek bele. Megállapításaik helyességéről 2. esetemben, továbbá *McLardy*, *King* és *Meehan*, *Merritt* és *Weisman* (2 eset), *Fittipaldi*, *Schwob* és mtsai, *Jéquier* és *Wildi*, *Riese* és mtsai, *Seitelberger* és *Berner*, *Delay* és mtsai, *Hagenau* és mtsai, *Payan* és mtsai, *Castaigne* és mtsai leírásában alkalmam volt meggyőződni. Ez a góctopographia a féltekei velőállomány érszegény „oedema-kész" (*Jaburek*, 1936) területeinek topographiájával azonosítható, melyek a nagyagyi külső és belső venák „vízválasztóján" (*Orthner*, *Ferner*) helyezkednek el. Az *A* csoport a külső vv. cerebri sup. mediales, és vena cerebri ant., ill. a belső, a septalis és a frontoparietalis venák között, a *B* csoport a külső vv. cerebri sup. dorsales és v. cerebri media, ill. a belső transcerebralis frontoparietalis, ill. a basalis venák között, s végül a *C* csoport a külső basalis és hátsó szarv felé convergáló belső venák határán. Hasonló góctopographiát írtak le bizonyos methylalkohol (*Orthner*), ill. intervallaer CO-mérgezéses esetekben (*Lehoczky*, 1949, *Seitelberger* és *Jellinger* 1960, *Pentschew*), protrahált shockállapotban (*Erbslöh*, 1958) és strangulatiós myelopathiában (*Jacob*, *Mumme* és *Solcher* 1962), olyan állapotokban, melyekben a

* Ez alkalommal is hálámat nyilvánítom prof. *Amico Bignami* úrnak azért, hogy *Bignami* és *Nazari* (1915) közleményéről készíttetett mikrofilmeket rendelkezésre bocsátotta.

hypotensio, a stagnatiós ischaemia látszik a közös pathogenetikai mozzanatnak.

A féltekei velőállomány és a callosum gócok mindkét esetemben diffus velőállományi oedemásodásban képződtek. A gócok számában, méretében, topographiájában mutatkozó különbség eseteimben nem lépi túl a variatiók MBS-ben szokásos határát. Az erek fibrosus és fibrohyalinos (1. eset), ill. proliferatív és exsudatív megvastagodását (2. eset) éppúgy, mint a gócok sejtszegény vagy sejtdús voltát, azokban a szemcséssejtek kis vagy nagy számát a folyamat chronicitásával (1. eset) vagy a végső attack intenzitásával (2. eset) magyaráznám. Az 1. eset, hiányosságai ellenére is, elég támpontot nyújt ahhoz, hogy a callosum rostnecrosisát és a féltekei velőállomány diffúz fakó myelinfestését az öt év alatt, több hullámban lezajlott zavartsági állapotok idején keletkezett különböző szövettani korú destructiónak, a callosum atrophiáját, a callosum és a féltekei velőállomány sclerosisát ezen destructio reparatiója jelének fogjuk fel, amelynek létrejöttéhez alighanem a kompenzált hypertonia nyújtott támogatást. A sclerosis ui. MBS-ban szokatlan (*Seitelberger* és *Berner*, *Jéquier* és *Wildi Ironside* és mtsai, *Hagenau* és mtsai). Mégis, mivel sclerosisos reparatiót leírtak funicularis myelosisban (*Erbslöh*) és Wernicke-encephalopathiában (*Uchimura* és *Akimoto*) is, amely folyamatokban ugyancsak lényeges pathogenetikai tényező a véragygát permeabilitás chronicus fokozódása, azt gondolom, a sclerosis hiányát MBS-ben sem kell elvi kritériumnak tekinteni.

A második esetben a velőállományi gócok szövettani minősége és topographiája acutabb károsodásra vall. A féltekei gócok ez esetben kissé vontatott elhordású, stagnatiós-ischaemiás necrosisként identifikálhatók (sudanophil bomlástermékek, microgliás és astrocytás reparatio, némelyik gócban *széli* likacs-zóna, érelzáródás hiánya). A callosum és commissura anterior gócok szerkezete és lebontása ettől némileg eltér: érmesenchyma proliferatio van jelen egy olyan szakban, amikor még a gliaapparátus proliferatióra képes, jóllehet az astrocyták részvétele elégtelen, s ezért a góc *közepe* likacsos. Megtartott és szétesett myelinrostok (relatív axonkímélettel), egymás mellett vannak jelen, s a bomlástermékek között az *Einarson* és *Neel* (1938)-féle myelinbontási sorozat különböző stádiumainak megfelelő, zsíroldószerekkel oldódó (cholesterinben és cholesterin esterekben gazdag) és azokban nem oldódó szemcsék találhatók, némelyik proteintestekhez kötötten. Utóbbiak az egyszerűen sudanophil anyagoktól már kitakarított 1. esetben is felismerhetők. Mindebből arra következtetnék, hogy a callosumgócok némileg más szövetchemiai viszonyok között képződnek ill. reparáltatnak, mint a féltekei gócok, s az előzők histochemiai festődése emlékeztet a sclerosis multiplex (*Seitelberger* 1960), ill. a funicularis myelosis „korai sudanophil" (*Erbslöh*) szakára.

Az *opticus rendszer*ben a maculopapillaris köteg degeneratiója (az 1. esetben ez sclerosisos) hasonlít az ún. „tobbaco-alcohol amblyopia" okozta degeneratióra (*Seitelberger* és *Berner*, *Victor* és *Dreyfus* 1961). Hasonló opticus elválto-

zást leírtak hiányosan táplált hadifoglyokon is (*Spillane* 1948), ezért annak eldöntése, hogy az alkohol, az esetleg hozzákeveredett methylalkohol, a nikotin vagy csak a táplálék-vitamin carentia felelős-e az elváltozásért, nem dönthető el. *Victor* (1962) az alkoholos amblyopiat „nutritional retrobulbar neuropathy"-nak nevezi.

Laminaris nagyagykéreg sclerosist („sclérose laminaire alcoolique") chronicus alkoholistákon *Morel* (1939) írta le. Észleléseiben a neuronalis elváltozás csekély volt, és a sclerosis meglepően ragaszkodott a III. réteghez. *Jéquier* és *Wildi* (1956) utánvizsgálták *Morel* eseteit és a 4.-ben a *Morel* által hangsúlyozott laminaris sclerosison kívül megtalálták a friss, csak szövettanilag felismerhető MBS jeleit is. Másik, már makroszkóposan is jellegzetes MBS esetükben *Jéquier* és *Wildi* laminaris eloszlású pericellularis és perivascularis oedemát találtak, s arra gondoltak, hogy hasonló oedema indítja be a laminaris sclerosist. *Orlando* (1953) nyolc esetben észlelt a kéreg III., V. és VI. rétegében gliasclerosist, fokozott vascularisatiót, az idegsejteken chromatolysissel, ill. sclerosissal, amiből arra következtetett, hogy a kéregelváltozás a callosum rostok pusztulásának következménye. Álláspontját, öt észlelés alapján, *Delay*, *Brion*, *Escourolle* és *Sanchez* (1959) megerősítették és így MBS és a laminaris sclerosis között — (amit ők szívesebben laminaris spongiosisnak neveznek) — szoros rokonságot állapítottak meg, neuronalis alapon. *Pentschew* (1958) ugyanezek rokonságát, *Jéquier* és *Wildi* leletei, nevezetesen a corpus callosumban, a nagyagyi féltekében és a kéregben egyaránt megfigyelt oedema alapján tételezi fel.

Első esetemben a nagyagykéreg symmetriás elhelyezkedésű diffus astrocytosisa, mérsékelt fokú, laminárisan (II., III. réteg) hangsúlyozott idegsejthiánnyal, ismétlődő systemás keringési zavarra utal, amely az arteria cerebri media ellátta kéregben volt legintenzívebb. Az intenzív astrocytosis arra utal, hogy jelentős permeabilitási zavar kellett ezzel egyidejűleg fennálljon. A terminális szakban ugyanezen területeken belül friss anoxyás-vasalis gócok keletkeztek. A különböző szövettani korú elváltozások egymásmellettisége, az 1. esetben, arra indít, hogy a 2. eset szerényebb kiterjedésű laminaris astrocytosisának okát is korábban lezajlott keringési zavar okozta neuronpusztulásban gyanítsam. Ez nyilván különböző pathogenetikai komponensek társulásából összegeződő hypoxia.

Figyelemre méltó 1. esetemben a *thalamusnak, lencsemag körüli rostrendszereknek és az oralis pons basisnak a gliasclerosisa* és a pontin astrocyta magvak dystrophiás alakváltozása, lényeges parenchymás elváltozás nélkül. A thalamus sclerosis emlékeztet *Seitelberger* és *Gross* (1962) 12. ábráján illusztrált állapotra. Hasonló területen mutatkozik oedema a 2. esetben és ugyanitt észlelt vasculo-dysoriás és reactiv gliás elváltozásokat *Huber* (1954) delirium tremensben, ill. *Gruner* (1956) különböző alkoholos encephalopathiákban. *Delay* és mtsai (1959: 3. és 5. eset) a dorsomedialis magban és a pulvinarban írtak le

idegsejthiányt és astrocytosist MBS-ban. A középső és hátsó thalamus ugyanezen részein *Malamud* és *Sillicorn* (1956), *Cravioto* és mtsai (1961) Wernicke encephalopathiában idegsejthiányt és sclerosist találtak, érelváltozás nélkül.

A ponsbasis symmetriás, paramedián gliosisának topographiája az 1. esetben emlékeztet a „central pontine myelinolysis" néven chronicus alkoholistákon és rosszul táplált nem-alkoholistákon (*Adams*, *Victor* és *Mancall*, (1959) leírt kórállapot topographiájára. Az irodalomban 1965-ig közölt mintegy 35 észlelés arra mutat, hogy ennek a demyelinisatióval, oligodendroglia pusztulással és különböző mértékű ér- és astrocyta változással járó állapotnak a keletkezésében a dehydratatio és elektrolyt zavar (*Berry* és *Olszewski* 1963) egyfelől és a májműködési zavar (*Seitelberger* és *Gross* 1962, *Chason* és mtsai 1964), másfelől még alkoholistákon is fontosabb pathogenetikai szerepet játszik, mint maga az alkoholizmus. A hiányos táplálkozás jelentőségét azonban *Schneck* (1966) leletei alapján nem lehet eléggé hangsúlyozni. Ő ui. centrális pontin myelinolysist észlelt 3 szervtransplantatión átesett személyen. *Gross* és *Seitelberger* (1966) kachexiás alkoholistákon a centrális pontin myelinolysis korai szakát ismerték fel gliovasalis jellegű „diffús pontin dystrophia" formájában, s annak hepatogen eredetét az Alzheimer II. typusú glia jelenlétével vélik igazolni. Első esetem pontin sclerosisa és astrocytamagreactiója arra utal, hogy a diffus pontin dystrophia kellő átáramlás és incipiens cirrhosis esetén megállhat és pseudomalacia elkerülésével, sclerosissal reparálódhat.

Putamen laesio MBS-ben ritka (*Delay* és mtsai, *Gruner*, *Hagenau* és mtsai, *Payan* és mtsai). Második esetemben a putamen elváltozás egyértelműen vaso-circulatiós eredetű.

III. *Aetiológia, pathogenesis.* MBS pathológiai relatív önállósága vitathatatlan, aetiológiája ismeretlen, pathogenesisének értelmezése nehéz. Az alkoholizmusnak úgy látszik, kivételes, de nem egyértelmű az aetiológiai jelentősége.

Az alkoholizmus a MBS esetek többségében bizonyított; a bort és minden más alkoholféleséget fogyasztókon kívül (*Marchiafava*, *Bignani* és *Nazari*), sör- és pálinkaivók (*McLardy* 1951, *Ironside* és mtsai) éppúgy adódtak, mint csak liqueur fogyasztók (*Garde* és mtsai). Nem bizonyított, de valószínű az alkoholizmus *King* és *Meehan* esetében. *Merritt* és *Weisman* esete valószínűleg nem volt alkoholista. *Sager* és mtsai (1960), ill. *Kraśnicka* (1964) nem-alkoholistákon tett észlelésében az obligat axialis degeneratio hiányzik, vagy csak éppen sejthető. Ezeket MBS-nek elfogadni nem tudom.

Az alkoholistákon észlelhető neuropsychiatriai syndromák és az azok mögött felismerhető kórszövettani syndromák minősége és localisatiója többféle; ezek között is a MBS a legritkábbak közé tartozik, kombinációja azonban más típusú „alkoholos encephalopathiával" gyakori. Azt a lényeges pathogenetikai tényezőt azonban, amely felelős a MBS callosum localisatióiért, nem ismerjük. Számbeli többségük ellenére az olaszok különleges, endogen népi

fogékonysága, vagy az olcsó olasz vörös borban levő sajátos, toxikus anyagok, ill. az egyéb alkoholos italok toxikus szennyeződése, denaturálása, festése vagy hamisítása (methylalkohol, cyánvegyületek, haematoxylin) — mint exogen — társpathogenetikai tényezőknek a jelentőségét, a mintegy 90 irodalmi leírás, több mint kétségessé tette.

A fő nehézséget az okozza, hogy a corpus callosum axiális nekrosisa, mint *egyetlen, lényeges* szövettani elváltozás, emberben csak MBS-ben fordul elő. A callosum egész keresztmetszetének vascularis vagy gyulladásos eredetű elhalása területileg kiterjedtebb, minőségileg más szövettani képet ad. Az infarctusokkal kapcsolatban előforduló szorosan helyhez kötött axialis degeneratióval — anterograd degeneratio következtében — *Locke* és *Yakovlev* közleményére utalok. Az arteriosclerosis MBS-ben meglepően ritka *(Jéquier* és *Wildi)*, ennek az art. cerebri anterior területén (1. eset) legfeljebb társpathogenetikai jelentőséget tulajdonítanék *(Gullotta)*. Traumás eredet, az alkoholisták gyakori koponyasérülése és a tompa mechanikai koponyasérültekben gyakori callosum laesio (*Lindenberg* és mtsai, 1953) ellenére az axialis degeneratióban — az eltérő topographia miatt — alig jöhet szóba. A callosum dorsomedian hegei (1., 2. eset) származhatnak régi, tompa mechanikai sérüléstől, de ennek pathogenesisében is, az oldal és III. kamrai ependymabélés jelentékeny hiánya, és a hiányt fedő reparatív sclerosis miatt, még intraventricularis feszüléstől származó nyújtással, esetleg a callosumnak a falxhoz való nyomásával is számolni kell. A dorsomedian hegek emlékeztetnek *Seitelberger* és *Solms* (1952) észlelésére, akik atypusos delírium után meghalt 52 éves alkoholista agyában, a gerendázatot dorso-medialisan csaknem kettészelő, sagittalis, vájú alakú defektust figyeltek meg. *Lindenberg* és mtsai (1955) ennek a tisztázatlan eredetű elváltozásnak keletkezésében is traumás hatások szerepét tételezték fel.

Marchiafava, Bignani és *Nazari* (1911), *Mingazzini* (1922) a callosum későn velősödő középső részének toxicus degeneratióját, és a callosum vérkeringési adottságait, *Orlando* (1953) a commissuralis pályák systemás demyelinisatióját, mint — véleménye szerint — a polyneuritis alcoholica centrális aequivalensét —, *King* és *Meehan* sclerosis multiplexhez hasonló elsődleges demyalinisatiót vett gyanúba. Feltételezéseiket azonban szövettani bizonyítékokkal megerősíteni nem tudták, mert a szövettani kép — különösen a friss callosum elhalásban — inkább emlékeztet ischaemiás nekrosisra (*King* és *Meehan, Bonrod, Ironside* és mtsai) vagy oedemás környezetben keletkező stagnatiós nekrosisra (*Seitelberger* és *Berner*, 1953), mint akár a systemás degeneratiók, akár az elsődleges demyelinisatiók képére. Igaz viszont, hogy a régebbi, reparatióban levő callosum gócok szövettani szerkezete (1. esetem) az ischaemias gócokétól többé-kevésbé eltér, amint azt már *Carducci* észrevette. Végül: a corpus callosum nem tekinthető rendszernek (*Mingazzini, Locke* és *Yakovlev)*.

Seitelberger és *Berner* (1953), *Jéquier* és *Wildi* (1956), s legáltalánosabban *Pentschew* (1958), az alkohol sejthártyaműködést zavaró *(Grenell)* hatásának, az ismételt részegségek miatt chronicusan halmozódó direkt chemiai insultusaira, mint véragygát permeabilitás fokozódást és diffúz oedemásodást okozó tényezőre irányították figyelmünket. Ezzel magyarázták a féltekei velőállomány diffus oedemáját, az érfaloedemát, valamint az érmesenchyma proliferatiót és a mesenchymalis orsósejteknek értől független megjelenését. A callosalis és juxtagrisealis gócos necrosisokat pedig, ugyanezek a szerzők, vasomotor collapsusok következtében a venás száron beálló stagnatiós ischaemiás keringés zavarra vezetik vissza. *Jéquier* és *Wildi* a thiaminhiány „angionecroticus" *(Alexander)* hatására és a hibás szénhydrátégetés okozta szöveti acidosisra is utalnak a permeabilitas fokozódás okának értelmezésében. Diffus oedemakárosodás és gócos, stagnatiós ischaemia felismerhető *King* és *Meehan*, *Bohrod*, *McLardy*, *Seitelberger* és *Berner*, *Jellinger* és *Weingarten*, *Jéquier* és *Wildi* esetében. *Ironside* és mtsai azonban sem diffus, sem gócos velőállományi oedemát, sem endothel proliferatiót nem tudtak felismerni és ezért a gócképződést a callosumba dorsal és ventral felől penetráló ereknek „vízválasztóján", hypotensiv időszakokban létrejött ischaemiának tulajdonították. *Bohrod* (1942) és még inkább *Lumsden* (1957) hangoztatják a MBS és a kísérleti cyan encephalopathia hasonlóságát, amely *Lumsden* szerint az egyetlen anoxiás és toxicus encephalopathia, amely „elsődleges demyelinisatiós mechanizmust involvál", s ezért ő az oligodendrogliasejteknek a velőshüvelyek osmoregulatiójában és ionmilieujének fenntartásában szerepet játszó intracellularis enzymeniek bénulásában keresi a pathogenetikai tényezőt. *Castaigne* és mtsai (1962) is az alkoholisták táplálkozáshiánya miatt megváltozott anyagcserében és megváltozott myelinstructurában keresik a — szerintük alapvető — oedema okát.

Girard és mtsai (1953), *Schwob* és mtsai (1953), *Gruner* (1956) egymástól nehezen megkülönböztethető klinikai kórállapotokban meghalt alkoholisták agyában éppúgy, mint nem-alkoholistákéban, egymáshoz hasonló jellegű neuronalis (perinuclearis chromatolysis. puffadás, lipoidos és vacuolaris degeneratio), vasculodysoriás (spongiosis, transsudatio, diapedesises vérzés, capillaris proliferatio) és necrosisos elváltozásokat (corpus callosumban, commissura anteriorban) ismertek fel. Ezeket az állapotokat carentialis encephalopathiáknak (thiaminhiány, nikotinsavhiány, pellagra, fehérjezavar) vélték. Felvetették, hogy az MBS és Wernicke encephalopathia ugyanannak a szövettani folyamatnak különböző localisatiójú változata és mindkettő carentialis jellegű. *Victor* és *Dreyfus* (1961), és *Victor* (1962) is hiánybetegségekre utalnak, amelynek létrejöttéhez bonyolult alkohologen zavarok, mint étvágytalanság, abszolút és relatív hiányos táplálkozás, gastrointestinalis emésztési és felszívódási zavarok, só-vízháztartási zavar, valamint cardio-vascularis és más faktorok egyelőre pontosan nem ismert kombinációja szükséges.

Az exogen tényező (chronicus alkoholfogyasztás, alkoholos endothel laesio, hiányos táplálkozás) azonban más, egyelőre ismeretlen endogen, talán alkati tényezővel kell találkozzék ahhoz, hogy akár a MBS obligát axiális callosum nekrosisa, akár annak más, fakultatív MBS szövettani elváltozással vagy egyéb neuropathológiai syndromával való társulása létrejöjjön.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerző, Magyarországon elsőként, két MBS észlelést ír le ó3, ill. 54 éves korban meghalt alkoholistákon. Mindkét férfi fiatal kortól fogyasztott rendszeresen bort ill. minden féle alkoholtartalmú italt. Az 1. eset borivó, megtartott személyiségű, feltehetően normális táplálkozású férfi volt, akinek 3 ízben volt atypusos delirium tremense, melyet minden alkalommal rövid időtartamú, étvágytalanságból eredő hiányos táplálkozás előzött meg. A 2. eset mentalismoralisan elzüllött személy volt, s nála minden alkoholféleség fogyasztása és tartós hiányos táplálkozás után következett be az MBS neurológiai szaka. A kórbonctani-kórszövettani vizsgálat az 1. esetben obligat axialis callosum degeneratiót, fakultatív nagyagy-féltekei velőshüvely halványodást és ezeknek szokatlan sclerosisos reparatióját tárta fel, továbbá a thalamusnak és a pons basis centrális részének sclerosisát. A nagyagy symmetriás anoxyás-vasalis elváltozásait szerző, a Morel-féle laminaris sclerosissal hozta relatióba. A 2. esetben az axialis callosum és a commissura ant. degeneratio lebontási szakban volt, s ezekhez symmetriás juxtagrisealis féltekei necrosisok társultak, melyeket szerző a nagyagy külső és belső venarendszerének „vízválasztóin" létrejött stagnatióval magyaráz. Felhívja esetei és irodalmi szemle alapján a figyelmet egyfelől arra, hogy az MBS társulása más „alcohologen" neuropathológiai syndromákkal mind gyakoribbá válik, s másfelől arra, hogy az MBS callosum gócainak myelibontása a demyelinisatiókra emlékeztető histochemiai sajátságokkal bír, s végül arra, hogy az MBS elváltozásainak sclerosisos reparatiója lehetséges.

IRODALOM

Adams, R. D., Victor, M. és *Mancall, E. L.:* A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. **81,** 154 (1959).
Alexander, L.: Am. J. Path. **16,** 61 (1940).
DeAlbertis, D.: Riv. ital. Neuropat. Psychiat. ed. Elettroterapia, **13,** 69 (1920). Cit. *Orlando.*
Bignami, A. és *Nazari, A.:* Riv. sper. Freniat. **41,** 81 (1915).
Bohrod, M. G.: A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. **47,** 465 (1942).
Boudin, G., Barbizet, J. és *Brion, S.:* Rev. Neurol. **97,** 433 (1957).
Camargo, Baross, J. de: Trabalhos do Departamento de Anat. pat. Fac. Med. **6,** 7 (1931—1932). cit. *Orlando.*
Carducci, A.: Riv. Psicol. Psychiat. **2,** (1898). cit. *Ironside* et al.
Castaigne, P., Cambier, J., Escourolle, R. és *Gautier, J. G.:* Rev. Neurol. **106,** 315 (1962).
Cravioto, H., Korein, J., Silberman, J.: A. M. A. Arch. Neurol. **4,** 510 (1961).
Delay, J., Brion, S., Escourolle, R. és *Sanchez, A.:* L'Encéphale **48,** 281 (1959).
Delay, J., Boudin, G., Brion, S. és *Barbizet, J.:* L'encéphale **2,** 99 (1958).
Einarson, L. és *Neel, A. V.:* Acta jutlandica **10,** 2 (1938).
Erbslöh, F.: Funikuläre Spinalerkrankung. In: Lubarsch. O., Henke, F., Rössle, R.: Hdb. d. Spez. Path. Anatomie und Histologie. 13/2, Bandteil B. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heildelberg 1958.
Erbslöh, F.: Das Zentralnervensystem bei Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion. In: Lubarsch O., Henke, F., Rössle, R.: Hdb. d. Spez. Path. Anatomie und Histologie, 13/2, Bandteil B. Springer-Verlag, Berlin—Göttingen—Heildelberg 1958.
Ferner, H.: Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **120,** 481 (1958).
Fittipaldi, C.: Riv. Patol. nerv. e ment. **50,** 427 (1937). cit. *Orlando.*
Girard, P. F., Garde, A. és *Devic, M.:* Rev. Neurol. **88,** 236 (1953).
Grenel, R. G.: Some effects of alcohols on the central nervous system. In: „Alcoholism", edited by H. E. Himwich, Publication N 47 of the Amer. Assoc. for the Advancement of Science, Washington D. C. 1957.
Gross, H., Seitelberger, F.: Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **184,** 239 (1966).

Gruner, J. E.: Rev. Neurol. **94,** 682 (1956).
Gulotta, F.: Tohoku J. Exper. Med. **72,** 201 (1960).
Gulotta, F. és *Mazzoleni, G.:* Arch. ital. Pat. Clin. Tum. **3,** 1494 (1959).
Hagenau, J., Bertrand, I., Christophe, J. és *Godet-Guillain, J.:* Rev. Neurol. **93,** 656 (1955).
Huber, G.: Arch. Psych. Nervenkr. **192,** 356 (1954).
Ironside, R., Bosanquet, F. D. és *McMenemey, W. H.:* Brain **84,** 212 (1961).
Jaburek, L.: Arch. Psychiat. Nervenkr. **104,** 518 (1936).
Jacob, H., Mumme, C. és *Solcher, H.:* Arch. Psychiat. Nervenkr. **203,** 311 (1962).
Jellinger, K.: Acta Neuropath. **1,** 101 (1961).
Jellinger, K., Weingarten, K.: Wien. Z. Nervenheilk. **18,** 308 (1961).
Jéquier, M. és *Wildi, E.:* Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **75,** 76 (1955).
Jéquier, M. és *Wildi, E.:* Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **77,** 393 (1956).
King, L. S. és *Meehan, M. C.:* A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. **36,** 547 (1936).
Krasnicka, Z.: Neuropat. polska **1,** 193 (1964).
Laignel-Lavastine, P. M.: Bull. Soc. med. Hop. **44,** 1432 (1920).
McLardy, T.: Proc. Roy. Soc. Med. **44,** 685 (1951).
Lapresle, J. és *Clay, R.:* Rev. Neurol. **101,** 769 (1959).
Lehoczky, T.: Acta Neurol. belg. **110,** 361 (1949).
Lereboullet, J., Pluvinage, R. és *Levillain, R.:* La Rev. l'alcoolisme **5,** 3 (1959).
Lindenberg, R., Fisher, R. S., Durlacher, S. H., Lovitt, W. V. és *Freytag, E.:* Am. J. Path. **31,** 297 (1955).
Locke, S. és *Yakovlev, P. I.:* A. M. A. Arch. Neurol. **13,** 471 (1965).
Lumsden, C. E.: The Neuropathological relationship of multiple sclerosis to Human and experimental anoxic and toxic leucoencephalopathies. III. Congr. Int. Neuropath. Brüssel 1957, P. 27.
Malamud, N. és *Sillicorn, S. A.:* A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. **76,** 585 (1956).
Marchiafava, E. és *Bignami, A.:* Riv. Pat. ment. **8,** 544 (1903).
Marchiafava, E., Bignami, A. és *Nazari, A.:* Mschr. Psychiat. Neurol. **29,** 181, 315 (1911).
Mathieson, G. és *Olszewski, J.:* Neurology (Minneap.) **10,** 345 (1960).
Merritt, H. H. és *Weisman, A. D.:* J. Neuropath. exp. Neurol. **4,** 155 (1945).
Mingazzini, G.: Der Balken. Eine anatomische, physiologische und klinische Studie. Verlag J. Springer Berlin 1922.
Morel, F.: Rev. Neurol. **71,** 280 (1939).
Neubuerger, K. T.: A. M. A. Arch. Path. **63,** 1 (1957).
Nielsen, J. M. és *Courville, C. B.:* Bull. Los Angeles Neurol. Soc. **8,** 81 (1943).
Orlando, J. C.: Revista Neuropsiquiatria **3,** 97 (1952).
Orthner, H.: Die Methylalkoholvergifrung. Springer, Berlin—Göttingen—Heildelberg 1950.
Payan, H., Toga, M., Roger, J. és *Roger, A.:* Rev. Neurol. **101,** 647 (1959).
Pentschew, A.: Intoxikationen. In: Lubarsch. O., Henke, F., Rössle, R.: Hdb. d. spez. Path. Anatomie und Histologie, 13/2, Bandteil B. Springer Verlag Berlin—Göttingen—Heildelberg 1958.
Riese, W., Jones, G. L., Beamer-Maxwell, E. és *Davis, H. E.:* J. Neuropath. exp. Neurol. **13,** 501 (1954).
Sager, O., Mares, A., Drocan, J. és *Mares, V.:* Rev. Neurol. **102,** 244 (1960).
Schneck, S. A.: J. Neuropath. exp. Neurol. **25,** 18 (1966).
Schwob, R. A., Gruner, J., Feucquier, E., Harl, J. M., Francon, J. és *Guerre, J.:* Rev. Neurol. **88,** 174 (1953).
Seitelberger, F.: Acta Med. Acad. Sci. Hung. **21,** 449 (1965).
Seitelberger, F.: Histochemistry of Demyelinating Diseases Proper Including Allergic Encephalomyelitis and Pelizaeus-Merzbacher's Disease. In: Cumings, J. N. Modern Scientific Aspects of Neurology. Edward Arnold (Publishers) LTD, London, 1960.
Seitelberger, F. és *Jellinger, K.:* Wien. klin. Wschr. **72,** 422 (1960).
Seitelberger, F. és *Berner, P.:* Virchows Arch. **326,** 257 (1955).
Seitelberger, F. és *Gross, H.:* Zur Neuropathologie des Alkoholismus. In; Arbeitstagung über Alkoholismus. Herausg. Kryspin—Exner, Wien 1962.
Seitelberger, F. és *Solms, W.:* Wien. Z. Nervenheilk. **5,** 354 (1952).
Spillane, J. D.: Nutritional disorders of the nervous system. E. and S. Livingstone Edinburgh, 1941.
Uchimura, J. és *Akimoto, H.:* Z. ges. Neurol. Psychiat. **152,** 685 (1935).
Victor, M.: Alcoholism. In: A. B. Baker's Clinical Neurology Vol. 2. Second Edition. Hoeber—Harper, New York 1962.
Victor, M. és *Dreyfus, P. M.:* Neurology **2,** 862 (1961).
Wieser, S.: Fortschr. Neurol. Psychiat. **33,** 349 (1965).

Budapesti Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinikája
Budapesti Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermekklinikája

A MENINGEALIS LEUKAEMIA LIQUORCYTO-DIAGNOSZTIKÁJA

PÉTER ÁGNES, ROMHÁNYI JÓZSEF és LETENYEI KLÁRA

Közlésre érkezett: 1966. IX. 27.

Leukaemiát kísérő idegrendszeri tünetek létrejöhetnek leukaemiás infiltratum, thrombopeniát kísérő vérzés, vagy ischaemiához vezető érelzáródás következtében. Az érelzáródást blast sejtekből képződött thrombus, vagy leukaemiás infiltratum érkompressziója eredményezheti. A vérzés, ill. az idegrendszer ischaemiás mechanizmussal létrejövő károsodásai (idegsejt degeneratio, demyelinisatio, lágyulás) a leukaemia secundaer következményének tekinthetők. Az idegrendszer leukaemiás infiltratiója a szerv leukaemiák csoportjába tartozik és csak ezen utóbbi elváltozások esetén beszélhetünk neuroleukaemiáról.

Irodalmi adatok leukaemiás betegeknél fellépő idegrendszeri károsodás gyakoriságáról ellentmondóak. *Leiner* (1928) 27 leukaemiás eset közül kettőnél, *Vivoli* (1932) 53 közül egynél, *Brandt* (1945) 206 közül 17-nél, *Schwab* és *Weiss* (1935) 334 közül 39-nél, *Shaw* és munkatársai (1960) 150 közül 25-nél mutattak ki neurológiai elváltozásokat.

Rendszerint a neurológiai kiesési tünetek a mikroszkópos elváltozásokhoz viszonyítva jelentéktelenek (*Diamond* (1934), *Trömner* és *Wohlwill* (1927), *Gasser* (1960), *Schwab* és *Weiss* [1935]). A klinikai és kórszövettani kép közötti eltérés különösen kezeletlen acut leukaemiáknál figyelhető meg, miután a neuroleukaemia egyéb szerv leukaemiához viszonyítva lassabban alakul ki és a beteg meghal, mielőtt a cerebralis károsodás elég kiterjedt lenne ahhoz, hogy tüneteket eredményezzen.

A leukaemia idegrendszeri szövődményeivel kapcsolatos problémák az antimetabolitok és a steroid therápia alkalmazása óta (1948—49) jelentősen módosultak. A modern therápiás szerek a leukaemiás betegek életidejét meghosszabbítják, így a meningealis forma gyakoribbá vált és fellépését nem ritkán haematológiai remissio idején figyelték meg (*Sansone*, (1954), *Gasser* (1960), *Shaw* és munkatársai (1960), *Dost* [1956]).

1945-ig (*Stodtmeister* (1945) nagy összefoglaló munkájáig) a leukaemiás idegrendszeri károsodás kórszövettani jellegzetességei, klinikai sajátságai lényegében tisztázódtak. Ma központi fontosságú kérdéssé a diagnosis korai felállítása és a célzott therápia eredményességének megítélése vált. Ez utóbbi

kérdések megválaszolásához tapasztalataink szerint a liquorcytodiagnosztika jelentős segítséget nyújthat. A liquorsejtkép-elemzés jelentőségére kívánunk négy leukaemiás betegen végzett vizsgálataink alapján rámutatni.

A magyar irodalomban vérképzőszervi megbetegedéseket kísérő idegrendszeri károsodásról *Ambrózy* és munkatársai, valamint *László* és *Gaál* számoltak be.

Esetismertetés

1. sz. eset: H. P. 3 éves fiúgyermek. Egy éves korában került három hétig tartó láz, alsóvégtagi és hasi fájdalmak miatt felvételre.

Felvételi status: Sápadt bőr. Mellkason számos tűszúrásnyi petecchia. Nyaki, hónalji és lágyéki nyirokcsomók duzzadtak. Máj és lép három harántujjal nagyobb.

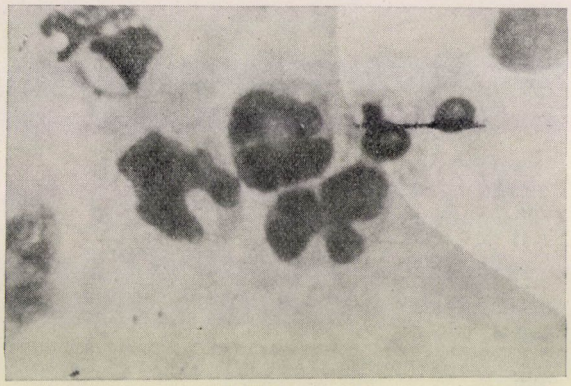
Laboratóriumi leletek: süllyedés: 30 mm/óra. Serum elektrophoresis: normális. Serum calcium, phosphor, alkalikus phosphatase eltérés nélkül. Serum bilirubin: 0,5 mg%. Thymol: 2,/6 E, aranysol: neg. Vérkép: v. v. sz: 2,200.000, f. v. sz: 18.000, Se: 1%, ly: 20%, paraleukoblast: 79%.

Myelogramm: kizárólag paraleukoblastok. A granulo- és erythropoesis normális érési alakjaiból alig található egy-egy. Mellkas Rtg: neg. Hosszú csöves csontokban Rtg. felvételen csökkent mésztartalom.

Kórlefolyás: A beteg hat hétig folyamatosan, fokozatosan csökkenő adagban Prednisolon-kezelésben részesült. Teljes haematológiai és klinikai remissióba került. Az első relapsus után két hónapos intermittaló Prednisolon-adag emelésére néhány hetes javulás, majd újabb állapotromlás követte II. felvételkor: duzzadt nyirokcsomókat, májat, lépet találtunk. Th: Prednisolon, Purinethol volt. 10 hónapos teljes remissio után a 3. relapsust infectio előzte meg. Peripheriás vérképben paraleukoblast 10% volt. Prednisolon- és Methotrexat-kezelést, majd ennek eredménytelensége után transfusiókat és heti egy-egy alkalommal 0,1 mgr/kg vincristinsulphatot (Onkovin) kapott, i. v. A vérkép átmenetileg még romlott, majd meningealis izgalmi tünetek léptek fel. *Vérkép* a meningealis leukaemia jelentkezésekor *80% paraleukoblastot* tartalmazott. Liquorban sejtszám: 58%, fehérje: 18 mg% volt. Cukor: 54 mg%. *Meningogrammon 38% paraleukoblastot* találtunk. (1. á.) Az Onkovin-kezelés végén partialis haematológiai remissio mutatkozott. A meningealis leukaemia 3 alkalommal intralumbalisan adott 5 mgr. Methotrexat kapcsán, negatív liqorlelettel gyógyult.

1. sz. eset összefoglalva: 3 éves gyermeknél acut lymphoid leukaemia 3 shubjában (a megbetegedés 2. évében) *vincristin therápia közben lépett fel meningopathia.* Vérképében 80%, liquorában 38% paraleukoblastot mutattunk ki. Idegrendszeri tünetek, liquorlelete *intralumbalis Methotrexat adására negatívvá váltak*, de vincristin előidézte haematológiai remissio csak partialis volt.

2. sz. eset. P. E. 5 és fél éves leánygyermek. Lázzal, alsóvégtagi duzzanattal és fájdalommal került kórházba. Kórházi tartózkodásának második hetében hepatosplenomegália alakult ki. Myelogrammjában csaknem kizárólag paraleukoblastokat találtak, emiatt került az I. sz. Gyermekklinikára felvételre, ahol 4 hétig Prednisolon- és Aminopterin-kezelésre részleges remissio következett be. Vérképben paraleukoblast 24%, myelogrammban 12% volt. Ismételt Prednisolon és Aminopterin komplett remissiót eredményezett. Prednisolon intermittaló alkalmazása mellett 3 hónap után fejfájás, hányások, ismételt két hónapi adagolás után meningealis izgalmi tünetek léptek fel. *Vérképben*



1. ábra. Éretlen atypusos sejtformák a liquorban acut lymphoid leukaemiánál. (1. sz. esetünk.) A kép jobb oldalán egy liquor monocyta, bal oldalán levő sejt mitosis után: két sejtmag, plasma befűződőben

paraleukoblast 3% volt. Liquorban sejtszám: 170/3, fehérje: 140 mg%, cukor: 20 mg%. *Meningogrammon szinte kizárólag paraleukoblastok*, számos *mitosisban levő sejt.* (2. á.) Koponyára alkalmazott therápiás Rtg. besugárzásra klinikailag tünet- és panaszmentesség alakult ki, de a liquorsejtkép változatlan maradt. Prednisolon és Aminopterin adagolása mellett rövid idő után ismét meningealis izgalmi tünetek, majd mk. o. abducens paresis és incipiens papilla oedema lépett fel. Az idegrendszeri tünetek súlyosbodásával párhuzamosan a vérképben is leukaemiás shubra jellemző elváltozásokat észleltünk. Vérkép a meningealis tünetek idején: v. v. sz: 4,360.000, f. v. sz: 13.400. Hb: 82%, Se: 3%, Ly: 3%, Paraleukoblast: 94%. Liquorban sejtszám: 124/3, fehérje: 222 mg%, cukor: 38 mg%. Prednisolon, transfusiók és a koponya Rtg. besugárzására a neuroleukaemia remissióba került, de az általános állapot rendkívül súlyossá vált, septikus lázak, bőr- és nyálkahártyavérzések jelentkeztek. A betegség végső szakaszában a szülők a gyermeket hazaszállították.

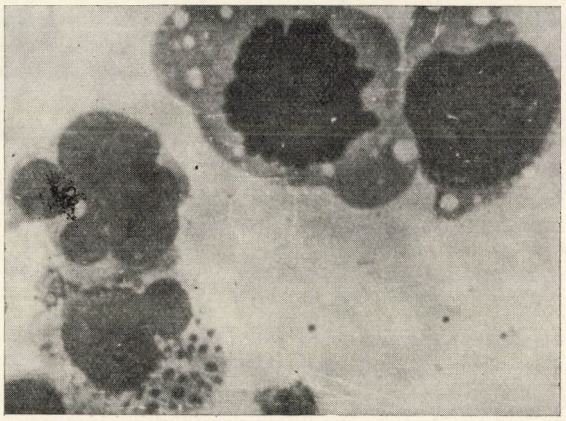
2. sz. eset összefoglalva: 5 és fél éves leánygyermeknél acut lymphoid leukaemia első shubja után létrejött *remissióban lépett fel klinikai és liquor-*

meningitis. Rtg., Prednisolon és Aminopterin a neuroleukaemiát megszüntette. A kialakult súlyos helyzet miatt a szülők a beteget exitus előtt hazaszállították.

3. sz. eset. P. S. 11 éves fiúgyermek. Anamnesisében felvétele előtti hónapokban lázas periódusok szerepeltek.

Felvételi status: Sápadt bőr, testszerte suffusiók, petechiák, a peripheriás nyirokcsomók duzzadtak. Máj és lép 4 harántujjal nagyobb.

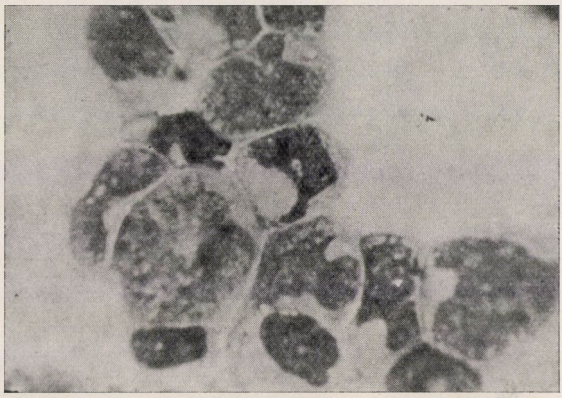
Laboratóriumi leletek: süllyedés: 85 mm/óra, Serum elektrophoresis: kóros eltérés nélkül. *Vérkép:* v. v. sz: 2,600.000, f. v. sz: 6000, Se: % %, Ly: 9%, Paraleukoblast: 88%. *Myelogramm:* csaknem kizárólag paraleukoblastok.



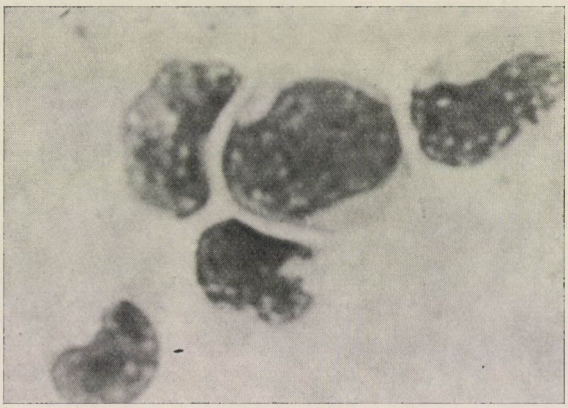
2. ábra. Paraleukoblastok acut lymphoid leukaemiánál. (2. sz. esetünk.) Egy sejt mitosisban. Egy sejt protoplasmájában toxicus granulatiók, két sejt cytoplasmájában vacuolumok

Kórlefolyás: Klinikai tartózkodásának első heteiben a sternum-punctio helyén haematoma, tályog, septikus láz, septikus icterus alakult ki. Th: transfusiók, Prednisolon volt. Átmeneti súlyos leukopenia után a láz lytikus szűntével klinikai és haematológiai javulás következett be és fenntartó Prednisolon-adag mellett a beteg fél évig remissióban volt. A 2. leukaemiás shub hányingerrel, hányással, szédüléssel jelentkezett. *Myelogramm: a magvas sejtek több mint 50%-a paraleukoblast.* Liquorban sejtszám: 413/3, fehérje: 72 mg%, cukor: 48 mg% volt. *Meningogramm: 92% paraleukoblast.* (3., 4. ábrák.) A liquormeningitist klinikai meningitis nem kísérte. Prednisolon, Leupurin és a koponyára alkalmazott Rtg. besugárzásra két hétig tartó részleges remissio következett be, majd meningealis izgalmi tünetek és jobb oldali abducens paresis lépett fel. Fundus ép volt. Liquorban sejtszám: 90/3, fehérje, cukor normális volt. Leupurin és ismételt localis Rtg. besugárzás 10 napig teljes idegrendszeri remissiót eredményezett. A 10 nap után ismételten fellépett liquor és klinikai meningopathiát Methotrexat intralumbalis alkalmazása szüntette meg. Transfusiók és Prednisolon néhány hétig részleges haemato-

lógiai remissióhoz vezettek, majd a peripherián a paraleukoblastok száma 76-ra emelkedett. Az ezután bekövetkezett exitust eszméletvesztés, epilepsiás roham, hypoton hemiplegia kialakulása előzte meg. Liquor a cerebralis tünetek létrejötte után is negatív volt. Sectiónál agyoedema jeleit észleltük. Az agy



3. ábra. Paraleukoblastok acut lymphoid leukaemiánál (3. sz. esetünk). Sejtmag laza, habos szerkezetű, plasmaszegély alig van



4. ábra. Paraleukoblastok 3. sz. esetünk liquorában

korongolásával makroszkóposan sem vérzést, sem lágyulást, sem intraparenchymalis leukaemiás infiltratumot kimutatni nem tudtunk.

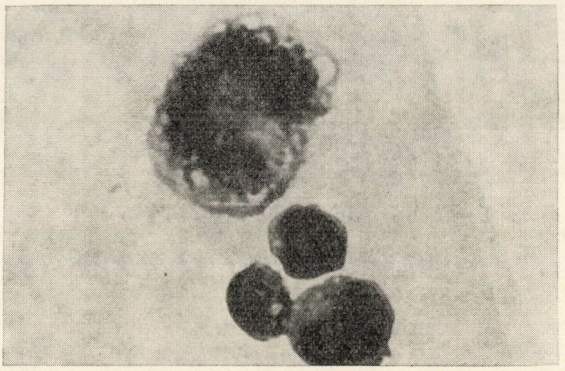
3. sz. eset összefoglalva: 11 éves fiúgyermeknél 11 hónapig állott fenn acut lymphoid leukaemia. A betegnél csak részleges haematológiai remissiókat sikerült elérni. Öt leukaemiás shubja volt. A 2. *aktív leukaemiás fázisban liquormeningitis, a 3., 4. fázisban liquor- és klinikai meningitis tünetei jelentkeztek.* Míg a neuroleukaemia a koponya ismételt Rtg. besugárzására, ill. intra-

lumbalisan alkalmazott Methotrexat adására teljes remissióba került, a haematológiai kép tovább romlott.

4. sz. eset. Cs. L. 11 hónapos fiúcsecsemő. Kórházi felvétele előtt egy héttel magas láza jelentkezett, alsó végtagokon purpurák léptek fel.

Felvételi status: Sápadt bőrszín. Testszerte bőrön és nyálkahártyán apró vérzések. Nyirokcsomók duzzadtak. Máj és lép 3 harántujjal nagyobb.

Laboratóriumi leletek: Süllyedés: 15 mm/óra. Serum calcium, phosphor, alkalikus phosphatase normális. Thymol: 2,5 E, aranysol: neg. Serum elektrophoresis kóros eltérés nélkül. Vérkép: v. v. sz: 3,000.000, f. v. sz: 49.000, Hb:



5. ábra. Éretlen, a liquor monocytáitól morphológiailag eltérő monocytoid sejtforma (4. sz. esetünknél), alatta 3 lymphocyta

12,2%, Promyclocyta: 1%, St: 1%, Se: 10%, Eo: 1%, Ly: 12%, Blast: 7%, Monoblast: 3%, atypusos Monocytoid: 12%, atypusos Lymphocytoid: 23%. *Myelogramm:* A magvas elemek felét monocyta alakú sejtek alkotják. Bő erythrophagocytosis. Normális erythro- és granulopoesis elemei csökkent mennyiségben. Mellkas Rtg: jobb hilus alsó részében babnyi nyirokcsomó. Az os parietale középső részében mogyorónyi ritkulás gyanús terület.

Kórlefolyás: Prednisolon, antibiotikumok, transfusiók és vincristin adása ellenére a beteg állapota állandóan romlott. Máj- és lépduzzanat fokozódott és vérzés nélkül nagyfokú anaemia (v. v. sz: 1,900.000,) alakult ki. Megbetegedésének harmadik hetében meningealis izgalmi tünetek és peripheriás facialis paresis lépett fel. Liquorban sejtszám: 40/3, fehérje: 120 mg%, cukor: 40 mg% volt. *Meningogrammon:* 10%-ban találtunk atypusos monocytoid sejtformákat (5. ábra.).

4. sz. eset összefoglalva: 11 hónapos csecsemőnél acut monocytoid leukaemia első shubjának 3. hetében *Vincristin és Prednisolon therápia alatt* néhány nappal a halál előtt *meningeális leukaemia* klinikai és liquorjeleit észleltük.

Megbeszélés

Négy acut leukaemiás gyermeknél észleltünk a megbetegedés különböző szakaszában neurológiai tüneteket. A betegek kora 11 hó—11 év, betegségtartam 4 hét—két év között volt.

Három betegünknél acut lymphoid, egynél acut monocytoid leukaemia állott fenn. Irodalmi adatok egyaránt említenek neurológiai tüneteket acut és chronikus, lymphoid és myeloid leukaemiánál. Monocytoid leukaemiát kísérő neurológiai elváltozásokról alig néhány szerző tesz említést. *Shaw* és munkatársai (1960) az angolszász irodalomban 3 esetet találtak, ahol monocytoid leukaemia okozott idegrendszeri károsodást. *Stodtmeister* (1945) csak *Litteral* és *Malamud* esetét idézi. 4. sz. esetünk, mint ritkán előforduló kórkép ezért figyelemre méltó.

Két acut lymphoid leukaemiás betegünknél Prednisolon és antimetabolita, egy foudroyans lefolyású acut monocytoid leukaemiás betegünknél Prednisolon és Vincristin adása mellett, leukaemiás shubban léptek fel meningealis izgalmi tünetek: exitus előtt az első acut fázisban (4. sz. eset), a megbetegedés 2. évében a 3. shubban (1. sz. eset), és 9 hónapos betegségtartam után a 2., 3., 4. shubot kísérően (3. sz. eset). 2. sz. esetünk a modern therápia alkalmazása óta fellépő sajátos lefolyású leukaemiás szövődmény példája: az idegrendszer károsodásának jelei haematológiai remissióban jelentek meg.

Sansone (1954) és *Hauser* (1954) említenek először teljes csontvelői és vérkép remissióban neuroleukaemiát. Azóta a meningealis leukaemia izolált fellépésére más szerzők is felfigyeltek. *Gasser* (1960) 10 esete közül 5-nél észlelte. *Gasser* egyik betegnél 17 leukaemiás shub közül 9 csak idegrendszeri tünetekkel járt. *Dost* (1956) egy esetben, *Shaw* és mtsai (1960) 25 eset közül 8-nál figyelt meg a leukaemia haematológiai remissiójában meningopathiát. Az idegrendszer izolált leukaemiás invasiója azzal magyarázható, hogy a peroralisan adott cytostatikumok a vér-agy gáton alig jutnak keresztül (*Whiteside* és mtsai [1958], *Freeman*).

A leukaemiát kísérő idegrendszeri syndromák csoportosítása történhet szövettani — klinikai (*Trömner* és *Wohlwill* [1927], *Critchley* és *Greenfield* [1930] és tisztán klinikai szempontok (*Fried* [1926], *Stodtmeister* [1945]) szerint. A histopathológiai elváltozás jellege és a leukaemia típusa közötti összefüggést szerzők nagy része nem elemzi, többen (*Diamont*, [1934] *Trömner* és *Wohlwill* [1927] tagadják. *Stodtmeister* szerint viszont lymphoid leukaemia inkább infiltratum létrehozására hajlamos, myeloid leukaemia elsősorban vérzéseket eredményez.

A klinikai tüneteket a károsodás localisatiója határozza meg. A neurológiai tünetek sajátságait, a klinikai kép alakulását *Stodtmeister* (1945) közleményében kimerítően elemzi. Lényegében tisztán klinikai szempontok szerint megkülönböztethetjük a neuroleukaemia cerebralis és spinalis tünetekkel járó

formáit. A cerebralis forma okozhat capsularis, extrapyramidalis, diencephalis károsodást, tudatzavart stb. A spinalis képhez soroljuk pl. a leukaemiás paraplegiát. Infiltrálhatják a leukaemiasejtek az agy, illetőleg a gerincvelői idegeket. Localisalódhat az idegrendszer leukaemiás érintettsége az agy, vagy a gerincvelő burkaira és létrehozhat agynyomásfokozódással járó tünetegyüttest is.

Mind a négy betegünknél a klinikai képben meningealis izgalmi tüneteket: tarkókötöttséget, Kernig positivitást találtunk. A klinikai kép fokozatos kialakulása és a liquor sejtes elemeinek morphológiai sajátossága alapján az idegrendszeri elváltozásokat a meninxek leukaemiás infiltratiójával magyaráztuk. 3. sz. esetünknél a halált epilepsiás roham és jobb oldali hemiplegia létrejötte előzte meg. Az epilepsiás rohamot az agyoedemával hoztuk összefüggésbe, a hemiplegiát okozhatta blast-sejtekből képződött thrombus. Sectio a mikroszkópos elváltozás jellegét nem tisztázta. A feltételezett érelzáródás röviddel a halál előtt keletkezhetett, így szabadszemmel látható szövetelhalás kialakulásához már nem volt idő.

Schwab és *Weiss* (1935) a meningealis leukaemia előfordulási gyakoriságát 146 eset alapján 17,8%-ra becsülte. *Stodtmeister* 1945-ig a meninxek sectióval igazolt leukaemiás infiltratiójára 36 esetnél talált utalást.

Két betegünknél agynyomásfokozódás jeleit: hányást, abducens paresist, convulsiókat találtunk. 2. sz. esetünknél pangásos papillát is észleltünk. Agynyomásfokozódásra utaló tüneteket leukaemiánál számos közlemény említ. (*Sansone* [1954], *Gasser* [1960], *Stodtmeister* [1945], *Shaw* és mtsai [1961] *Sullivan*) kiemeli, hogy számuk a cytostatikumok alkalmazása óta nőtt meg jelentősebben.

3. sz. esetünknél az abducens paresist okozhatta localis leukaemiás infiltratum is. A leukaemia egyik leggyakoribb idegrendszeri szövődményei közé tartozik ugyanis az agyidegek, illetőleg a peripheriás idegek infiltratum okozta károsodása, mely a meninxek felől terjed a gyökök felé. *Schwab* és *Weiss* (1935) esetei 30%-ban említenek agyidegtüneteket, *Shaw* és mtsai (1960) 25 leukaemiás beteg közül 9-nél. Különösen gyakori a facialis peripheriás paresise, mint pl. a 3. sz. esetünknél. *Stodtmeister* (1945) szerint 1945-ig az irodalomban 39 leukaemiás betegnél említenek peripheriás facialis paresist. Klasszikus példaként *Eisenlohr* (1878) esetét tekintik. Előfordul a szemmozgató idegek károsodása is (*Chritchley* és *Greenfield* [1930], *Ravenna* [1921], *Diamond* [1934]).

Valamennyi esetünkben a klinikai meningitist a liquorsejtszám emelkedése; 40/3—418/3, kísérte. Ismeretesek azonban jóval magasabb értékek is. *Schwab* és *Weiss* (1935) 4000/3, *Gasser* (1966) 7000/3, *Shaw* és mtsai (1960) 11000/3 sejtszámot is említenek.

A liquor fehérjetartalma eseteinkben az irodalmi adatokkal egybehangzóan, csak enyhén emelkedett, vagy normális volt. *Schwab* és *Weiss* (1935)

szerint a liquorfehérje emelkedése meningealis leukaemiánál gyakoribb, mint a sejtszám emelkedése. Esetei 52%-ban talált fokozottabb fehérjetartalmat és csak 41,4%-ban sejtszámszaporulatot.

A liquorcukor egy esetünkben jelentősebben, egy esetünkben pedig enyhébben csökkent. Ez megegyezik *Gasser* (1960), *Schwab* és *Weiss* (1935), *Shaw* és mtsai (1960) megfigyeléseivel, akik eseteik egy részének liquorában a cukor normálisnál alacsonyabb voltát találták. A liquorcukor csökkenésének oka lehet a leukaemiasejtek magas glykolytikus activitása — más esetekben a liquorba került blastsejtek nagy száma (*Schwab* és *Weiss* [1935], *Gilbert* [1957] és *Rice*).

Mind a négy esetünkben a liquor sejtes elemei között paraleukoblastokat, illetőleg fiatal monocytoid sejtformákat mutattunk ki. Egy esetünkben a neuroleukaemiát (3. sz. eset) még a meningealis izgalmi jelek kialakulása előtt diagnosztizáltuk a liquorsejtkép alapján. A liquorcytogramm vizsgálata nemcsak az idegrendszer leukaemiás károsodásának korai felismerését tette lehetővé, hanem a localis kezelés eredményességét is. Így pl. a 2. sz. esetünknél a klinikai tünetmentesség mellett a liquorsejtkép utalt a kezelés elégtelen voltára, majd a koponya ismételt Rtg. besugárzása után annak eredményességére.

A liquorcytodiagnosztika jelentőségével leukaemiánál aránylag kevés közlemény foglalkozik. 1945-ig a közölt neuroleukaemiás esetek közül csak 50-nél történt lumbalpunctio; a sejteket szerzők többsége lymphocytaként említi. Éretlen leukoblast típusú sejtformákat írnak le a liquorban *Mierement* (1914), *Barker* (1921), *Litterer* (1921), *Ravenna* (1921), *Heissen* (1935), *Hatta* (1928), majd *Gasser* (1960), *Gilbert* és *Rice* (1957), *Sansone* (1954), *Shaw* és mtsai (1960). A liquorban észlelt paraleukoblastokról képeket saját anyagunkon kívül csak *Sayk*, *Bischoff*, *Dost* és *Viala* cikkében találtunk. 2. sz. és 3. sz. esetünk liquorában észlelt sejtformák előbbi szerzők sejtjeivel messzemenő morphológiai azonosságot mutattak. Éretlen monocytoidsejtekről a liquorcytológiai irodalomban beszámolót nem találtunk.

Tapasztalataink arra hívják fel a figyelmet, hogy leukaemiás betegeknél célszerű kontrollvizsgálat keretén belül haematológiai remissióban liquorvizsgálatot végezni. Idegrendszeri károsodás jelei esetén első feladat a kiesési tüneteket létrehozó elváltozás jellegének tisztázása. Ischaemiás károsodás és vérzés okozta neurológiai tünetek kevésbé befolyásolhatók. Leukaemiás infiltratum esetén localis kezelést (koponya Rtg. besugárzása, intralumbalis antimetabolitok) kell alkalmazni, mely után a meningealis tünetek, illetőleg a liquorsyndroma visszafejlődését számos szerző tapasztalta, (*Gasser* [1960], *Whiteside* és *mtsai* [1958], *Hyman* és mtsai [1959], *Shaw* és mtsai [1960], *Croizet* és mtsai [1965] stb.). A központi idegrendszer localis kezelésével elért eredmény, ha nem is dönti el a beteg sorsát, de átmenetileg jelentős lehet.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők négy leukaemiás betegük adatait ismertetik. 3 esetük acut lymphoid, egy acut monocytoid leukaemia volt. 3. sz. esetük haematológiai remissióban létrejött neuroleukaemia példája. 4. sz. eset monocyta leukaemiát kísérő idegrendszeri szövődmény ritka esete.

Szerzők a neurológiai kiesési tünetekért a liquorcytológiai kép alapján elsősorban leukaemiás infiltratumokat tesznek felelőssé.

Egy esetüknél hemiplegia, kettőnél agynyomásfokozódás jelei, kettőnél agyidegtünetek és mind a négynél meningealis izgalmi tünetek állottak fenn. Mind a négy esetben a csontvelőképben észlelt pathológiás sejtformákkal azonos éretlen sejteket találtak a liquorban, és számos mitosisban levő sejtet.

Szerzők szerint a liquor cytológiai vizsgálata leukaemiánál nemcsak a neurológiai szövődmény korai felismerését, hanem a therápiás beavatkozás eredményességének megítélését is megkönnyíti.

IRODALOM

Ambrózy, Gy., Eckhardt, S. és *Gallai, M.:* Ideggyógy. Szemle **12,** 367 (1959).
Barker, L. F.: South. Med. J. **14,** 437 (1921).
Bischoff, A.: Liquorcytodiagnostik **12,** 8 (1962).
Brandt, S.: Acta psychiat. et neurol. **20,** 127 (1945).
Burns, A.: Observations on the surgical anatomy of the head and neck. Wardıaw and Cunningham. 1824. Cit; Critchley.
Critchley, M. és *Greenfield, J. G.:* Brain **53,** 11 (1930).
Croizat, P., Revol, L., Bothier, F., Brunat, M. és *Gauthier, J.:* Lyon Medical **213,** 947 (1965).
Diamond, J. B.: Arch. Neurol. Psych. **32,** 118 (1934).
Dost, F. H.: Ärztl. Wschr. **11,** 1070 (1956).
Eisenlohr, G.: Virchow's Arch. **73,** 56 (1878).
Fried, B. M.: Arch. Path. Chicago **2,** 23 (1926).
Gasser, C.: Schweiz. med. Wschr. **90,** 1193 (1960).
Gilbert, E. F. és *Rice, E. C.:* Pediatrics **19,** 801 (1957).
Hatta, T.: Zbl. Neurol. **48,** 202 (1928).
Hauser, F.: Ann. Paed. **183,** 353 (1954). Hozzászólás Sansone-hoz.
Heissen, F.: Zschr. f. ges. Neurol. Psych. **95,** 248 (1935).
Hyman, C. B., Brubaker, C. A. és *Sturgeon, P.:* Clin. Res. Proc. **7,** 90 (1959).
László, J., Kalabay, L. és *Gaál, M.:* Acta Morph. Ac. Sci. Hung. **2,** 145 (1952).
Leiner, J. H.: New York State J. Med. **28,** 10 (1928).
Litteral, E. és *Malamud, N.:* Neurology **5,** 740 (1955).
Litterer, J.: South. med. J. **14,** 442 (1921).
Mieremet, C. W. G.: Virchow's Arch. path. Anat. **215,** 353 (1914).
Ravenna, F.: Giorn. clin. med. **2,** 641 (1921).
Sansone, G.: Ann. Paediat. **183,** 33 (1954).
Sayk, J.: Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Fischer, Jena, 1960.
Shaw, R. K., Moore, E. W., Freireich, E. J. és *Thomas, L. B.:* Neurology **10,** 823 (1960).
Schwab, R. S. és *Weiss, S.:* Am. J. Med. Sci. **189,** 766 (1935).
Stodtmeister, R. és *Weicker, H.:* ERG inn. med. Kinderheilk. **65,** 246 (1945).
Trömner, E. és *Wohlwill, F.:* Dtschr. Zschr. Nervenheilk. **100,** 233 (1927).
Viala, J. J., Gentilhomme, F. M., Chatain, M. B., Moulimer, B., Racle, P. és *Morel, P.:* Lyon. Med. **123,** 953 (1965).
Vivoli, E.: Riv. clin. med. **32,** 67 (1931). Ref: Zbl. Neurol. **61,** 792 (1932).
Whiteside, J. A., Philips, F. S., Dargeon, H. W. és *Burchenal, J. H.:* Arch. inn. med. **101,** 279 (1958).

Magyar Tudományos Akadémia, Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet

EMBERI EMBRYO MELLÉKVESEKÉRGÉNEK ÉS HYPOPHYSISÉNEK HISTOLÓGIAI ÉS HISTOCHEMIAI VIZSGÁLATA SZÖVETTENYÉSZETBEN

GYÉVAI ANGÉLA, STARK ERVIN, az orvostudományok kandidátusa és SZ. SZALAY KATALIN

Közlésre érkezett: 1966. IX. 29.

Korábbi vizsgálatainkban (*Stark* és mtsai 1963, 1965) megállapítottuk, hogy szövettenyészetben emberi embryók mellékveséje corticosteroid-, hypophysise ACTH secretióra képes 10—13, egyes esetekben 28 napig. Jelen közleményünkben különböző ideig tenyésztett emberi embryonális mellékvese és hypophysis histológiai és histochemiai vizsgálatáról számolunk be. Az eddig közölt irodalmi adatok más speciesek mellékvese és hypophysis szövettenyészetének histológiai vizsgálatára vonatkoznak (*Martinovitch* 1953, *Guillemin* és *Rosenberg* 1955, *Schaberg* és *de Groot* 1958, *Kahri* 1966).

Anyag és módszer

83 spontán és művi abortusból származó, 16—36 cm hosszú (fejtető far), mindkét nembeli emberi embryo mellékveséjét és hypophysisét steril körülmények között kipreparáltuk, Tyrode oldatban öblítettük és 1—2 mm darabkákra vágtuk. A kísérletek egyik részében a mellékvese és hypophysis darabkákat külön-külön üveglemezre, tyúkplasma-embryolé alvadékra explantáltuk és az üveglemezeket Leighton csőbe helyeztük. Némely mellékvese tenyészethez ACTH-t tettünk (20 mE/ml). A kísérletek másik részében a mellékvese és hypophysis darabkákat együtt explantáltuk a leírt módon. Mindkét kísérleti elrendezésben az explantatumokhoz 2 ml tápfolyadékot öntöttünk, amely Parker 199: human savó 9 : 1 arányú keverékéből állt és hozzá milliliterenként 400 E Penicillint adtunk. A kultúrákat 37 C °-on tartottuk és a tápfolyadékot naponta cseréltük. A mellékvese és hypophysis darabkákat a kiültetést követő 5, 10, 20, 28. napon Helly fixálás után paraffinba ágyaztuk és az 5—7 μ vastagságú metszeteket methyl-zöld-pyroninnal festettük meg. A növekedési zónákat May—Grünwald—Giemsa szerint festettük. A mellékvese tenyészeteken a következő histochemiai reakciókat végeztük el: 3 β-ol-steroid-dehydrogenase (*Wattenberg* 1958), succindehydrogenase, nem specifikus esterase (*Pearse* 1960).

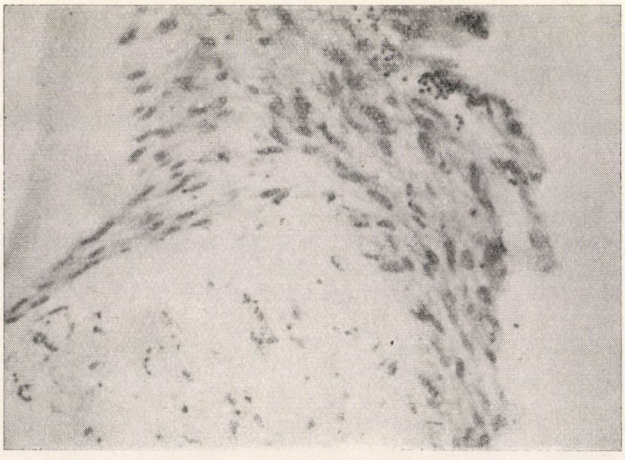
Eredmények

Mellékvese tenyészetek

A növekedés a tenyésztés 4—5. napjáig hám típusú (1. ábra). A kinövő sejtekben gyakoriak a mitosisok. Az 5. nap után az anyadarabok fokozatosan elhalnak, egyre kevesebb ép sejt található bennük (2. ábra). A tenyésztés előrehaladtával a növekedési zónában mind nagyobb számban jelennek meg a fibroblast típusú sejtek. E sejtek több rétegben helyezkednek el és rögzítik az elhalt anyadarabot (3. ábra).

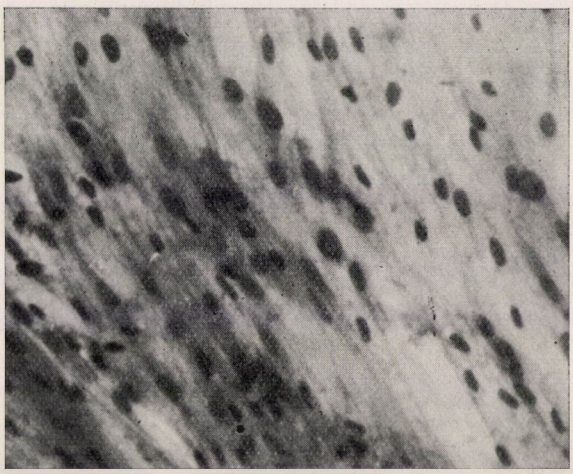


1. ábra. 5 napos mellékvese tenyészet 23 cm hosszú foetusból: hámszerű növekedési zóna × 200

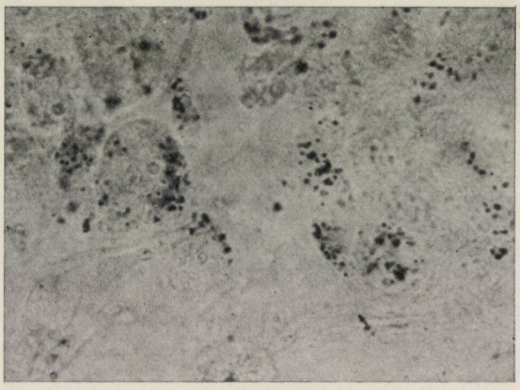


2. ábra. 10 napos mellékvese tenyészet 26 cm hosszú foetusból: az anyadarab elhalt, a növekedési zóna ép sejteket tartalmaz. Helly fixálás, methylzöld-pyronin festés. × 200

A vizsgált három enzymreakció az anyadarabokban már a tenyésztés 2—3. napján negatív, a növekedési zóna sejtjei azonban erős enzimaktivitást mutatnak. A tenyésztés korai szakaszában (4—5. nap) megjelenő hám típusú sejtekben igen erős az enzimaktivitás (4. ábra). A később megjelenő fibroblast-



3. ábra. 25 napos mellékvese tenyészet 23 cm hosszú foetusból: fibroblast típusú növekedési zóna. × 200



4. ábra. 5 napos mellékvese tenyészet 23 cm hosszú foetusból: 3 β-ol-steroid-dehydrogenase aktivitás a hám típusú növekedési zónában (Wattenberg szerint) × 320

szerű sejtekben is mindhárom reakció pozitív (5. ábra). Ezekben az aktivitás nem olyan intenzív, mint a korai hám típusú sejtekben. 3 β-ol-steroid dehydrogenase aktivitás csak azokban a mellékvese tenyészetekben volt megfigyelhető, amelyeket hypophysissel együtt tenyésztettünk, vagy ACTH-t tettünk hozzá. Egyes tenyészetekben a fibroblast típusú sejtekben a 28. napon is kimutatható volt a 3 β-ol steroid-dehydrogenase aktivitás.

Hypophysis tenyészetek

A hypophysis anyadarabkákból kinövő zóna hám típusú növekedést mutat. Az első 4—5. napban a növekedés lassúbb, mint a mellékvese explantátumoké. Egyes tenyészetekben a hám típusú növekedés 10 napig megmarad. Sorozatmetszetek segítségével megállapítottuk, hogy a hypophysis anyadarabjai lassabban halnak el, mint a mellékvese anyadarabjai. Nem ritkán még a 10. tenyésztési napon is az anyadarabok széli zónája ép sejtekből áll (6. ábra). A növekedési zónák hámlemezeiben csak az anyadarabokhoz közel levő sejtekben lehetett szemcsés sejteket megfigyelni (7. ábra). Ez a szemcsézettség irodalmi megfigyelések alapján a sejtek differenciáltsága mellett szól.



5. ábra. 15 napos mellékvese tenyészet 30 cm hosszú foetusból: 3 β-ol-steroid-dehydrogenase aktivitás, a fibroblast típusú sejtekben szemcsézettség látható (Wattenberg szerint) × 320

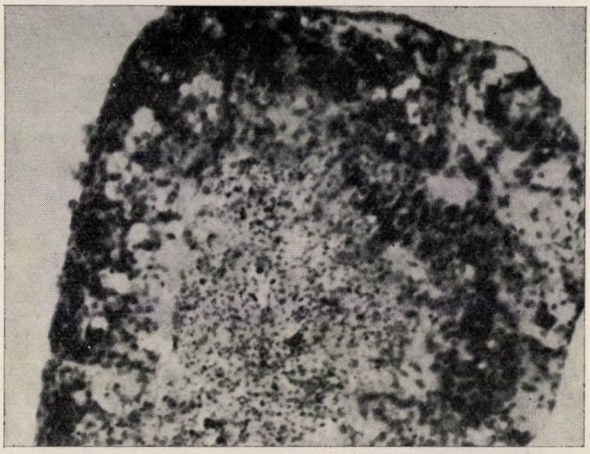
Megbeszélés

Megfigyeléseink igazolják, hogy a vizsgált két szerv fenntartható szövettenyészetben és morphológiai szempontból alátámasztják korábbi kísérleti eredményeinket (*Stark* és mtsai 1963, 1965), amelyek szerint a foetalis mellékvese corticosteroid-, a hypophysis pedig ACTH secretióra képes szövettenyészetben.

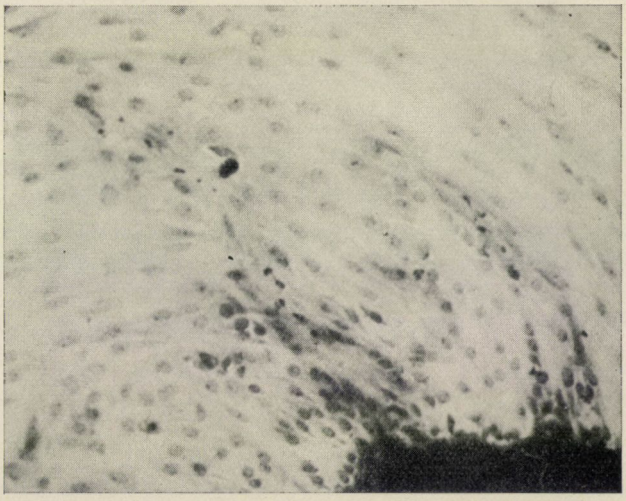
A tenyésztés 5—10. napjáig a kultúrák mitotikus aktivitása magas.

Kiemeljük, hogy mellékvese tenyészeteinkben a kinövő sejtek 3 β-ol-steroid-dehydrogenase aktivitást mutattak és hogy ez az aktivitás a tenyésztés folyamán a corticosteroid termeléssel együtt jelenik meg és szűnik meg. *Bloch* és munkatársai (1962) homogenizált foetalis mellékvesében biokémiai módszerrel, *Hardonk* (1965) frissen kivett embryonális mellékvesében histochemiai

módszerrel mutatott ki 3 β-ol-steroid-dehydrogenase aktivitást. A tenyészetekben hosszabb időn át kimutatható 3 β-ol-steroid-dehydrogenase aktivitás histochemiailag is alátámasztja, hogy a tenyészetek tápfolyadékában kimutatott corticosteroid aktív sejtműködés eredménye.



6. ábra. 10 napos hypophysis tenyészet 26 cm foetusból: közepén enyhén nekrotizált anyadarab széli ép sejtekből álló zónával. Helly fixálás. Methylzöld-pyronin festés. × 150



7. ábra. A 6. sz. ábrán látható hypophysis tenyészet in toto megfestve: erős hám típusú növekedési zóna. May—Grünwald—Giemsa szerint festve. × 20

Kahri (1966) embryonális és újszülött patkány mellékvese szövettenyészetek epitheliális és fibroblast típusú sejtjeiben azonos enzymaktivitást talált, kivéve a 3 β-ol-steroid-dehydrogenase aktivitást, amelyet csak a hám típusú sejtekben tudott kimutatni. Patkány mellékvese tenyészeteinkben mi

is hasonló megfigyelést tettünk (*Gyévai* és mt. 1966), emberi foetalis mellékvese tenyészetben azonban mindkét sejttípus enzymaktivitást mutatott. Csak további vizsgálatok adhatnak arra nézve felvilágosítást, hogy ez a különbség más speciesek esetében is fennáll-e, és mi a magyarázata.

Enzymaktivitást és corticosteroid termelést csak azokban a tenyészetekben találtunk, amelyekhez ACTH-t adtunk, vagy amelyeket hypophysissel együtt tenyésztettünk. Ez is arra mutat, hogy szövettenyészetben a foetalis hypophysis bizonyos ideig ACTH secretióra képes, és hogy a mellékvesekéreg 3 β-ol-steroid-dehydrogenase aktivitása közvetlenül vagy közvetve az ACTH-tól függ.

A hypophysis darabkáknak széles differenciált sejteket tartalmazó zónája van, amely a kisfokú centrális nekrosist mutató rész körül helyezkedik el. A tenyésztés későbbi szakaszában — 10 nap után — ez a terület is nekrotizál és csak a differenciálatlan sejtek proliferálnak tovább. Ez a morphológiai változás jól egyezik korábbi vizsgálatainkkal, amelyek szerint a hypophysissel együtt tenyésztett mellékvese darabkák corticosteroid termelése általában 10—13 napig marad fenn. Ezen idő után a tápfolyadékból nem, vagy alig mutatható ki corticosteroid. Ha ilyenkor ACTH-t teszünk a tenyészethez, a hormontermelés ismét megindul. Ez azt jelenti, hogy nem a mellékvese sejtek vesztették el steroid termelő képességüket, hanem a hypophysis sejtek ACTH secretiója szűnt meg. Kézenfekvő az a feltételezés, hogy a hypophysis darabkákból kinövő és erősen proliferáló sejtek funkcionális szempontból nem aktívak.

Trowell (1959) vizsgálatai szerint felnőtt állatok mellékveséinek organkultúrái csak magasan oxygenizált környezetben tarthatók fenn. Ismert, hogy az embryonális szövetek oxygén igénye sokkal alacsonyabb. Az emberi embryók mellékveséi és hypophysisei az alkalmazott körülmények között jól tenyésztek, külön oxygenizációra nem volt szükség. Megfigyeléseink szerint a foetalis mellékvese tenyésztés sikere elsősorban attól függ, hogy abortus után a szervek milyen gyorsan kerülnek tenyésztésre.

ÖSSZEFOGLALÁS

Emberi foetalis mellékvese és hypophysis szövettenyészetek histológiai és histochemiai változásait tanulmányoztuk a tenyésztés 5—10—20—28. napján. A mellékvese tenyészetek növekedési zónájában mind a hám, mind a fibroblast típusú sejtek tartalmaztak 3 β-ol-steroid-dehydrogenase aktivitást. A hypophysis darabkákból kinövő sejtek morphológiailag differenciálatlan sejteknek látszanak. Az anyadarabok széli zónája hosszú ideig differenciált sejteket tartalmaznak.

IRODALOM

Stark, E., Gyévai, A., Szalay, K. és *Ács, Zs.:* Orv. Hetilap **104,** 2225, (1963).
Stark, E., Gyévai, A., Szalay, K. és *Ács, Zs.:* Can. J. Physiol. Pharmacol. **43,** 1 (1965).
Martinovitch, P. N.: Exp. Cell. Res. **4,** 490 (1953).
Guillemin, R. és *Rosenberg, B.:* Endocrinology **57,** 599 (1955).
Schaberg, A. és *de Groot, A.:* Exp. Cell. Res. **15,** 475 (1958).
Kahri, A.: Acta endocrinol. **52,** Suppl. **108,** 3 (1966).
Wattenberg, L. W.: J. Histochem. Cytochem. **6,** 225 (1958).
Pearse, A. G. E.: Histochemistry. J. and A. Churchill, Ltd. London, 1960.
Bloch, E., Tissenbaum, B. L. és *Deane, H. W.:* Endocrinology **71,** 629 (1962).
Hardonk, M. J.: Histochemie **5,** 234 (1965).
Gyévai, A., Stark, E., Szalay, K. és *Mihály, K.:* Előadás: III. Élettani Napok, Pécs, 1966.
Trowell, O. A.: Exp. Cell. Res. **16,** 118 (1959).

Magyar Tudományos Akadémia, Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet

AZ ACTH SZEKRÉCIÓT MEGINDÍTÓ KÉMIAI STRESSOROK (FORMALIN ÉS CAPSAICIN) TÁMADÁSPONTJÁRÓL

MAKARA B. GÁBOR, STARK ERVIN, az orvostudományok kandidátusa és MIHÁLY KATALIN

Közlésre érkezett: 1966. IX. 29.

Az ACTH szekréciót jórészben a hypothalamusba konvergáló afferens idegrostok szabályozzák. Ezen szabályozás végső mediátora a medián eminencia corticotropin releasing faktora (CRF). A fizikális trauma által keltett ingerület somatosensoros afferens rostokon, az emocionális stress ingerülete pedig a limbicus rendszeren keresztül jut a hypothalamusba (*Ganong* 1963).

Fokozatosan emelkedő adagú capsaicin előkezeléssel *Jancsó* és *Jancsó—Gábor* patkányokon és tengerimalacokon hosszan tartó sajátságos érzészavart hoztak létre (*Jancsó* és munkatársai 1959, 1961). A capsaicinnel előkezelt állatok bőrére és nyálkahártyáira juttatott capsaicin, formalin és más irritáló vegyianyagok nem váltottak ki fájdalomra utaló magatartási reakciókat, noha fizikai stimulusokra adott reakcióik normálisak maradtak. Az előkezelt állatokban a neurogén gyulladás gátolt volt (*Jancsó* 1960). A capsaicin előkezelést „desensibilizálásnak" nevezték és véleményük szerint a „desensibilizált" állatok kémiai fájdalomreceptorai testszerte tartósan érzéketlenekké válnak (*Jancsó* és munkatársai, 1961, *Pórszász* és *Jancsó*, 1959.)

Jelen tanulmányban azt vizsgáltuk, hogy milyen támadásponton hatva mobilizál ACTH-t két vegyi stressor, a formalin és a capsaicin. E célból a vizsgálatok egyik csoportjában deafferentáltuk az injekció helyét, másik kísérletsorozatunkat capsaicinnel Jancsó szerint desensibilizált állatokon végeztük.

Módszerek

165—260 g-os hím Wistar patkányokat használtunk. Az állatokat 5 csoportra osztva előkezeltük. A második csoport kivételével az állatokat 24 ± 1 C°-on légkondicionált szobában tartottuk, patkánytápot és csapvizet ad lib. kaptak. Az állatokat a stressor alkalmazása előtt legalább 1 héten át injekciózáshoz szoktattuk. A stressor agenseket — a megjelölt esetek kivételével — 0.25 ml/ 100 g térfogatban, a táblázatokban megjelölt dózisokban bőr alá adtuk.

I. csoport. A jobb n. ischiadicust és n. femorálist aether altatásban átmetszettük (*Hollán*, 1957) és 1 hét múlva az intakt, illetve denervált hátsó lábba 3%-os formalint, vagy 1 mg capsaicint, vagy fiziológiás sót adtunk.

II. csoport. Aether altatásban átvágtuk a gerincvelőt a Th 2 szegmentum magasságában. A műtét után az állatokat 30 C°-on tartottuk, napi 1,25 mg/100 g oxytetracyclinnel kezeltük i. m., húgyhólyagjukat napi 3—4-szer kiürítettük. A gerincvelőátmetszés után 10—11 nappal az állatok egyik csoportjában a mellső, másik csoportjában a hátsó lábba 3%-os formalint, vagy fiziológiás sót fecskendeztünk.

III. csoport. A patkányok 7 napon keresztül fiziológiás sót, a 8. napon capsaicint (0,05 mg, 0,25 mg, illetve 0,5 mg/100 g), kontrollként fiziológiás sót kaptak.

IV. csoport. Mellékveseirtást végeztünk dorso-lumbáris metszésből, aether altatásban. A műtét után és a következő reggelen 200 μg dexamethasont (Oradexon, Organon) adtunk. A második dexamethason injekció után 30 perccel 0,5 mg/100 g capsaicint, illetve fiziológiás sót adtunk.

V. csoport. A patkányokat *Jancsó* és *Jancsó—Gábor* módszerével (2, 3) 4, 8 és 16 mg capsaicinnel előkezeltük. Ezután az állatok többsége 100 μg/ml capsaicin oldat szembe cseppentésére nem reagált blepharospazmussal. Az a néhány állat, amely még blepharospazmussal reagált, további 10 mg/100 g capsaicint kapott, amely adag után a szembe cseppentett capsaicin ezeknél az állatoknál sem váltott ki blepharospazmust. A capsaicin törzsoldat 2% capsaicint, 5% alkoholt, 10% „Tween 80"-at és 0,9% NaCl-t tartalmazott. A capsaicint előkezeléshez töményen, mint stressort fiziológiás sóval hígítva használtuk. A capsaicinnel előkezelt állatok kontrolljai a capsaicin oldószerének megfelelő adagjait kapták. Az előkezelés után 3—4 nappal az állatokat csoportonként 1%-os, vagy 3%-os formalinnal, vagy 0,5 mg/100 g capsaicinnel stresseltük, kontrollként fiziológiás sót adtunk. A capsaicinnel előkezelt állatok egy további csoportja 14 nappal az előkezelés után 3%-os formalint, vagy fiziológiás sót kapott.

Az utolsó stressor injekciót mindig reggel 9 és 10 óra között adtuk és azt követően 60 perccel aether altatásban, az altatás kezdetétől számított 2,5 percen belül az aortából vért vettünk. A heparinozott plazma corticosteron tartalmát *Guillemin* és munkatársai módszerével határoztuk meg (1959).

A szignifikancia vizsgálat variancia analysissel és a Scheffé-féle „multiple comparison" próbával történt (*Scheffé*, 1953).

Eredmények

Az innervált láb bőre alá adott 3%-os formalin hatására a plazma corticosteron szintje jelentősen megemelkedett, a denervált láb bőre alá adott formalin hatására nem (I. táblázat).

A nyaki gerincvelőátmetszés után a mellső láb bőre alá adott 3% formalin az intakt kontrollnak megfelelő corticosteronszint emelkedést okozott.

I. táblázat

Plasma corticosteron szint intact és denervált hátsó végtagba adott formalin után patkányban

Alcsoportok	Kezelés*	Injekció helye	Állatok száma	Corticosteron µg/100 ml plasma**	Szignifikancia
1.	0,9% só	innervált, vagy denervált	27	11,7±0,3	
2.	3% formalin	innervált	10	52,4±3,1	1—2 $p < 0{,}001$
3.	3% formalin	denervált	11	15,1±2,9	2—3 $p < 0{,}001$
					1—3 NS
4.	1 mg capsaicin	innervált	5	86,9±6,1	1—5 $p < 0{,}001$
5.	1 mg capsaicin	denervált	6	60,4±7,8	4—5 $p < 0{,}05$

* 0,2 ml s. c.
** átlag ± S. E.

Ezzel szemben a deafferentált hátsó láb bőre alá adott formalin nem emelte szignifikánsan a corticosteron szintet (II. táblázat).

A plazma corticosteron szint 0,25 és 0,5 mg/100 g capsaicin hatására igen magasra emelkedett (III. táblázat).

II. táblázat

*Formalin hatása a plasma corticosteron szintre gerincvelő átmetszett patkányban**

Alcsoportok	Kezelés**	Injekció helye	Állatok száma	Corticosteron µg/100 ml plasma***	Szignifikancia
1.	0,9% só	hátsó végtag	7	13,7±2,9	
2.	3% formalin	mellső végtag	8	55,0±2,9	1—2 $p < 0{,}001$
3.	3% formalin	hátsó végtag	8	26,0±3,0	2—3 $p < 0{,}001$

* átmetszés helye: Th 2
** 0,25 ml/100 g s. c.
*** átlag ± S. E.

III. táblázat

Capsaicin hatása a plasma corticosteron szintre patkányban

Alcsoportok	Kezelés*	Állatok száma	Corticosteron µg/100 ml plasma**	Szignifikancia
1.	0,9% só	7	22,9±3,4	
2.	0,05 mg/100 g capsaicin	7	23,4±3,8	1—2 NS
3.	0,25 mg/100 g capsaicin	6	85,2±3,7	1—3 $p < 0{,}001$
				1—4 $p < 0{,}001$
4.	0,5 mg/100 g capsaicin	5	86,2±1,9	3—4 NS

* 0,25 ml/100 g s. c.
** átlag ± S. E.

A denervált láb bőre alá adott 1 mg capsaicin egy héttel a denerválás után adva, a plasma corticosteron szintet jelentősen emelte, de kevésbé mint amikor az innervált láb bőre alá adtunk capsaicint (I. táblázat).

Mellékveseirtás után 1 nappal adott 0,5 mg/100 g capsaicin a plazmában levő fluorochrom mennyiségét nem befolyásolta, tehát a capsaicin nem interferált a fluorimetriás corticosteron meghatározással.

A capsaicinnel előkezelt csoportok mellékveséi az előkezelés befejezése után 3—4 nappal az oldószerrel előkezelt csoportok mellékveséihez viszonyítva hypertrophiásak voltak. A hypertrophia mértéke az egyes kísérleti csoportokban 16—26%-ig terjedt ($p < 0{,}01$). Az előkezelés befejezése után 14 nappal már nem találtunk hypertrophiát.

A capsaicinnel előkezelt patkányok plazma corticosteron szintje nyugalomban a kontrollokétól nem különbözött, 0,5 mg/100 g capsaicin hatására emelkedett, de ez az emelkedés kisebb volt mint a kontrolloké (IV. táblázat).

IV. táblázat

Formalin, vagy capsaicin injekció hatása a plasma corticosteron szintre capsaicinnel előkezelt patkányban

Alcsoportok	Előkezelés	Kezelés*	Állatok száma	Corticosteron µg/100 ml plasma**	Szignifikancia
1.	oldószer	0,9% só	21	14,3±1,4	
2.	capsaicin	0,9% só	8	13,0±1,9	1—2 NS
3.	oldószer	0,5 mg/100 g capsaicin	10	78,1±4,1	
4.	capsaicin	0,5 mg/100 g capsaicin	9	44,7±6,8	2—4 $p < 0{,}05$ 3—4 $p < 0{,}05$
5.	oldószer	1% formalin	11	38,9±4,1	
6.	capsaicin	1% formalin	7	45,4±10,6	5—6 NS
7.	oldószer	3% formalin	4	57,2±1,2	
8.	capsaicin	3% formalin	4	57,6±1,4	7—8 NS

* 0,25 ml/100 g s. c.
** átlag ± S. E.

A capsaicinnel előkezelt csoportokban sem 1%-os, sem pedig 3%-os formalin injekció okozta corticosteronszint emelkedés nem különbözött a megfelelő kontroll csoportban észlelt emelkedéstől. 14 nappal a capsaicin előkezelés után a 3%-os formalin ugyanakkora corticosteronszint emelkedést okozott, mint a kontrollokban.

1%-os, illetve 3%-os formalin bőr alá fecskendezése után másodperceken belül kezdődő, fájdalomra utaló magatartási reakciót figyeltünk meg. A patkányok jól hallható síró hangokat adtak, az injekció helyét vakarták és rágták. Ezt a reakciót mind a kontroll, mind pedig a capsaicinnel előkezelt csoportban megfigyeltük.

Megbeszélés

Néhány fizikális stressor somatosensoros idegpályákon keresztül aktiválja a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg rendszert. Kimutatták, hogy a nyaki gerincvelő és a perifériás idegek átvágása után elmarad a hypophysis-mellékvesekéreg válasz kutyákban, ha a deafferentált területet égetik, vagy traumatizálják (*Egdahl*, 1959, *Hume* és *Egdahl*, 1959); a nyaki gerincvelő átmetszése után patkányban femurtörésre nem fokozódik a mellékvese corticosteron elválasztása (*Matsuda* és munkatársai, 1964) és mellékveseirtott patkányban a deafferentált terület elektromos ingerlése nem emeli a vér ACTH szintjét (*Redgate*, 1962).

A vegyi stressorok közül az éter és a vasopressin közvetlenül eminentia medianaból szabadít fel CRF-et. Az éter altatás a hypophysis—median eminentia izolálása után is fokozta a mellékvesék corticosteron elválasztását (*Matsuda* és munkatársai, 1964) és a „hypophyseotroph area" izolálása után az éter altatásban végzett féloldali mellékveseirtásra a plasmacorticosteron szint emelkedett (*Halász* és munkatársai, 1966), *Hedge* és munkatársai pedig kimutatták, hogy a vasopressin is közvetlenül az eminentia medianaból szabadít fel CRF-t (Hedge és munkatársai, 1966).

Kísérleteinkben a formalin a fentebb említett fizikális stressorokhoz hasonlóan deafferentált területbe adva nem okozott corticosteron szint emelkedést és ezt nem magyarázhatjuk felszívódási zavarral, mert a denervált területbe adott endotoxin és ACTH fokozta a mellékvesék corticosteroid secretióját (*Egdahl*, 1959). Így arra következtetünk, hogy a formalin idegelemeken támadva és afferens somatosensoros pályákon keresztül fokozza az ACTH secretiót. Következtetésünk csak a stress reakció korai szakaszára érvényes, de a *Brodish* és *Long* (1956) elmélete alapján feltételezhető késői szakasz mediátorára nem szükségképpen vonatkozik.

A paprika csípős anyaga, a capsaicin erős stressornak bizonyult. Az injekció helyének denerválása a corticosteron szintet emelő hatását nem védte ki, csak csökkentette, tehát ACTH szekréciót fokozó hatásának csak egyik összetevője az injekció helyén okozott chemonociceptor izgalom és „fájdalom". A capsaicin valószínűleg felszívódik és testszerte különféle receptorokat és vagy központi idegrendszeri receptorokat izgat. Nem zárható ki azonban az sem, hogy a capsaicin stressor hatását legalábbis részben valamilyen, a szövetekből felszabadított humorális mediátor közvetíti.

Capsaicinnel előkezelt patkányainkban egy további capsaicin injekció hatására a plazma corticosteron szint emelkedett. A normál állatban a capsaicin valószínűleg több mechanizmus aktiválásával mobilizál ACTH-t. A felszíni chemonociceptorokat és a hypothalamus „hőreceptorait" a capsaicin előkezelés ugyanis gyakorlatilag blockolja (*Jancsó* és munkatársai, 1959, 1961, *Jancsó*, 1964). A plazma corticosteron szint emelkedésében megfigyelt különb-

séget ez a block magyarázhatja. A corticosteron szint mérsékelt emelkedését viszont a capsaicin injekció által liberált valamilyen humorális mediátor, vagy pedig a *Jancsó* és munkatársai módszerével nem blockolt idegelemek izgatása okozhatta. Ilyen nem blockolt idegelemek lehetnek a subcután és periarteriális chemonociceptorok, a capsaicin keringési hatásaiért felelős receptorok, és esetleg az axonok, amelyeket a nagyobb töménységű capsaicin közvetlenül is izgathat.

Kísérleteinkben a capsaicinnel előkezelt patkányok formalin injekcióra ugyanúgy fájdalomra utaló magatartással reagáltak, mint a kontrollok. Ez az észlelés ellentmond annak az állításnak, hogy a capsaicinnel „desensibilizált" állatok érzéketlenek minden kémiai fájdalomingerre (*Jancsó* és munkatársai, 1961).

A formalin okozta corticosteron szint emelkedést deafferentálással kivédtük, de capsaicin előkezelés azt nem befolyásolta, tehát a formális stressor hatásához nem szükségesek a capsaicinnel érzéketlenné tehető receptorok. Lehet, hogy a formalin érzékenyen maradó bőr alatti idegvégződéseket, vagy az axonokat izgatja.

ÖSSZEFOGLALÁS

Vizsgáltuk, hogy a formalin és capsaicin injekció milyen támadásponton hatva fokozza az ACTH szekréciót. Az ACTH szekrécióra a plazma corticosteron szintjéből következtettünk.

A formalin nem emelte a plazma corticosteron szintet, ha denerválással, vagy gerincvelőátmetszéssel deafferentált területbe adtuk, tehát támadáspontja helyi és az általa keltett ingerület gerincvelői felszálló pályákon jut a hypothalamusba.

A capsaicin hatásos stressor; a plazma corticosteron szint noha kevésbé, de emelkedik akkor is, ha a capsaicint denervált területbe fecskendezzük; hatásának tehát csak egyik összetevője az injekció helyén okozott chemonociceptor izgalom és „fájdalom".

A bőr és nyálkahártyák chemonociceptorait érzéketlenné tevő capsaicin előkezelés a capsaicinnel létrehozott corticosteron szint emelkedést csökkentette, de nem gátolta meg. a formalin kiváltotta „fájdalom"-reakciót és corticosteron szint emelkedést nem befolyásolta.

IRODALOM

1. *Ganong, W. F.:* In A. V. Nalbandov (ed) Advances in Neuroendocrinology. University of Illinois Press, Urbana 1963. p. 92.
2. *Jancsó, N.* és *Jancsó—Gábor A.:* Arch. exp. Path. Pharmak. **236,** 142 (1959).
3. *Jancsó, N., Jancsó—Gábor, A.* és *Takács, I.:* Acta physiol. hung. **19,** 113 (1961).
4. *Jancsó, N.:* Bull. Millard Fillmore Hospital **7,** 53 (1960).
5. *Pórszász, J.* és *Jancsó, N.:* Acta physiol. hung. **16,** 299 (1959).
6. *Hollán, S.:* Acta physiol. hung. **12,** 215 (1957).
7. *Guillemin, R., Clayton, G. W., Lipscomb, H. S.* és *Smith, J. D.:* J. Lab. Clin. Med. **53,** 830 (1959).
7./a *Scheffé, H.:* Biometrika **40,** 87 (1953).
8. *Collier, H. O. J.* és *Lee, I. R.:* Brit. J. Pharmacol. **21,** 155 (1963).
9. *Egdahl, R. H.:* Surgery **46,** 9 (1959).
10. *Hume, D. M.* és *Egdahl, R. H.:* Ann. Surg. **150,** 697 (1959).
11. *Matsuda, K., Duyck, C., Kendall, J. W.* és *Greer, M. A.:* Endocrinology **74,** 981 (1964).
12. *Redgate, E. S.:* Endocrinology **70,** 263 (1962).
13. *Halász, B., Shlusher, M.* és *Gorsky, R. A.:* Előadás a MÉT. III. Élettani Napokon, Pécs 1966.
14. *Hedge, G. A., Yates, M. B., Marcus, R.* és *Yates, F. E.:* Endocrinology, 79, 328 (1966).
15. *Brodish, A.* és *Long, C. N. H.:* Endocrinology **59,** 666 (1956).
16. *Jancsó, N.:* Third Hungarian Conference on Therapy and Pharmacological Research (1964). Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest 1965. p. 23.

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1966. XII. 21. — Terjedelem: 10,75 (A/5) ív, 73 ábra

66.63255 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY

A szerkesztőség munkájának megkönnyítése érdekében a továbbiakban csak az alábbi szempontoknak megfelelő közleményeket fogadunk el:

1. A közleményt az MTA rendes vagy levelező tagja, valamint az intézetvezető aláírásával kell ellátni.

2. A közlemény 1. oldalán a mellékelt séma szerint kell az intézet, cím és szerző nevét, tudományos fokozatát megadni.
   Intézet neve, így: Budapesti Orvostudományi Egyetem Kórélettani Intézete.
   Közlemény címe:
   Szerző (szerzők) teljes neve és tudományos fokozata. Pl: Kovács János akadémikus, Kiss Péter l. tag és Kiss Pál, az orvostudományok doktora (kandidátusa).

3. Irodalom:
   ABC sorrendbe kell az idézett szerzőket és munkájukat feltüntetni pl:
   Folyóirat idézésénél: *Randrup, A., Munkvad, I.* és *Udsen, P.:* Acta Pharmacol. et Toxicol. **20**, 1 (1966).
   Könyvnél, ha egy szerző van, így:
   Longo, V. G.: Electroencephalographic atlas for pharmacological research. Elsevier, Amsterdam, p. 130 (1962).
   Ha szerkesztett könyv:
   Magoun, H. W.: Biological and biochemical bases of behavoir (Ed: *Harlow, H. F.)* The University of Wisconsin Press, Madison, pp. 25—36 (1958).

4. Szövegen belül a megadott irodalomra való hivatkozásnál szerző vezetékneve és az idézett mű évfolyama; Pl.: ..... *Magoun* (1958) szerint .....

5. Eredeti kéziratok megjelenést követő 1 éven belül visszakérhetők.

Szerkesztőség

23,— Ft

TARTALOMJEGYZÉK

Beregi Edit és *Mayersbach H.:* Immunhistológiai vizsgálatok kísérleti nephritisben. I. Masugi nephritis..... 1

Beregi Edit és *Mayersbach H.:* Immunhistológiai vizsgálatok kísérleti nephritisben. II. A nephrotoxikus serum faj-specifitásának kérdése..... 15

Mayersbach H. és *Beregi Edit:* Immunhistológiai vizsgálatok kísérleti nephritisben. III. A pilocarpin-hidegvíz által okozott nephritis..... 21

Knoll József, Vizi E. Szilveszter és *Somogyi György:* A phenylisopropyl-methylpropynylamin (E—250) tyramin antagonista hatása..... 31

Knoll József, Vizi E. Szilveszter, Knoll Berta és *Somogyi György:* A p-brom-metilaktedron (V—111) egy pszichotomimetikus fenilalkilamin farmakológiája..... 39

Vizi E. Szilveszter, Knoll Berta és *Knoll József:* Kölcsönhatás a fenilalkilaminok és a reszerpin között..... 51

Bartók István és *Virágh Szabolcs:* Cirrhoticus patkánymáj regeneratiójának elektronmikroszkópos vizsgálata partiális hepatektomia után..... 61

Tariska István: A corpus callosum centrális degeneratiója..... 75

Péter Ágnes, Romhányi József és *Letenyei Klára:* A meningealis leukaemia liquorcytodiagnosztikája..... 101

Gyévay Angéla, Stark Ervin és *Sz. Szalay Katalin:* Emberi embryo mellékvesekérgének és hypophysisének histológiai és histochemiai vizsgálata szövettenyészetben..... 111

Makara B. Gábor, Stark Ervin és *Mihály Katalin:* Az ACTH szekréciót megindító kémiai stressorok (formalin és capsaicin) támadáspontjáról..... 119

Megjelent 1967. III. 15.

Index: 26.501

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVIII. KÖTET 2. SZÁM

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1967

V. OSZT. KÖZL.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

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

FŐSZERKESZTŐ

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVIII. KÖTET 2. SZÁM

SZERKESZTŐSÉG: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 26.

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V., ALKOTMÁNY UTCA 21.

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

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

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

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

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

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

1. *Acta 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

Budapesti Orvostudományi Egyetem Psychiatriai Klinikája

DEPRESSIÓS BETEGEK KEZELÉSÉNEK ÖSSZEHASONLÍTÓ ELEMZÉSE BUDAPESTI PSYCHIATRIAI INTÉZETEKBEN

VARGA ERVIN, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1966. V. 25.

A klinikai kutatómunkában előtérbe került az elmúlt években a prospektív módszer, és mind ritkábban találkozunk retrospektív munkákkal.

A retrospektív kutatás buktatói jól ismertek: ezek többnyire azokkal a szelektív tendenciákkal vannak vonatkozásban, melyek a más célból és más rendezőelvvel történt anyaggyűjtésből adódtak. Másként írja a klinikus a kórrajzot rutinmunkában, másként ha kazuisztikai közléshez gyűjt anyagot, és ismét másként, ha ellenőrzött, meghatározott kérdésre adandó választ vár (pl. dupla-vak klinikai kísérletben).

Másrészről azonban kizárólag retrospektív eljárással kaphatunk választ azokra a kérdésekre, melyek történeti vonatkozásúak: akár az a probléma, hogy egy-egy betegség természetes (beavatkozás nélküli) lefolyása módosul-e, vagy nem; akár olyan problémára keressük a választ, hogy különböző kezelési korszakok milyen értéket jelentettek egy-egy betegség gyógyításának történetében.

Általában: bizonyos klinikai kutatásnál, ahol a hosszú időn át ható tendenciák irányának bemérése a feladat, csakis a longitudinális kórtörténeti feldolgozás módszere nyújthat értékelhető információkat. — Ugyanilyen módon kényszerül a klinikus retrospektív módszert használni, ha ritka kórképek tanulmányozását tűzi feladatául, hiszen csak hosszú évek során tud olyan mennyiségű esetet gyűjteni, hogy abból valószínű (ha nem is bizonyító erejű) következtetéseket levonhasson. A retrospektív kutatás olyan kritikai értékűvé válhat, hogy a homályba vesző széles háttér felvilágosítása megfakítja a ragyogó előtérben lévő közhitet.

Varga, *Angst*, *Shepherd* (1966) retrospektíve megvizsgálták több mint 900 kórrajz elemzése során, hogy a Medical Research Council következtetései általánosíthatók-e Angliában.

A szóban forgó anyag az MRC által szervezett összehasonlító prospektív kutatás, melynek alapvető következtetései:

1.) az elektroshock (ES) és a tricyclikus antidepressivumok szignifikánsan hatékonyabbak, mint a placebo és mint a monoaminooxidasebénító (MAOI) phenelzin.

2.) Signifikáns nemi különbség mutatkozott a kezelésekre való respondibilitásban: nők jobban reagáltak ES-re, férfiak viszont gyógyszerekre mutattak kedvezőbb gyógyhajlamot.

3.) A depressiós betegeknek mintegy 1/5-e egyetlen kezelésre sem reagált, és folyamatosan intézeti kezelésben részesült több mint fél éven át.

Arra a következtetésre jutottak, hogy a kezelések értékrendje megfelel az MRC (1965) következtetéseinek. Nem tudták azonban bizonyítani a nemi különbséget a therapiás respondibilitásban.

Jelen tanulmány kérdésfeltevései lényegében az angliai kutatás kérdéseihez voltak adaptálva, hogy az eredmények összehasonlíthatók legyenek.

A kérdések

Az antidepresszív kezelések eredményeinek összehasonlítása magyar betegeknél.

A magyar és az angol depressiós betegeknél szerzett tapasztalatok összehasonlítása.

Milyen klinikai, szociális jegyek mutatnak korrelációt a betegség kimenetelével, ill. a therapiás resistenciával?

Módszer

A BOTE Psychiatriai Klinika és az Országos Ideg- és Elmegyógyintézet kórrajzaiból 249 depressiós beteg kórrajza került feldolgozásra.

Szelekciós kritériumok: a betegek 1957 I. 1. és 1963. XII. 31. között kerültek felvételre; felvételkor a depressio fennállott; ha az említett években (mely egyébként az antidepressivumok alkalmazásának 7 éve volt) a betegek több alkalommal kerültek felvételre, mindig az utolsó felvételt tekintettük kiindulási alapnak; a felvételt megelőző 6 hónapban a betegek sem intézetben, sem ambulanter nem kaptak specifikus antidepresszív kezelést (ES, ill. adekvát adagban antidepresszív gyógyszerek: minimális adagok: napi 150 mg imipramin, napi 75 mg nialamid legalább 2 héten át); előtérben a felvételt aktuálissá tevő depresszív syndroma állott: hangulatzavar, alvászavarok, gátoltság, szorongás, negatív tartalmú téves eszmék (bűnösség, mikrománia, hypochondria stb.), ha ötvözött képet mutatott a beteg, a depressio volt az uralkodó, és a schizophren jelleg háttérben maradt; más szervi betegség nem állott fenn (pneumónia, műtét utáni állapot), azaz a depressio nem biológiai consecutio, nem kisérőjelenség volt; a fázis, vagy reakcio előzetes tartama nem haladhatta meg a 18 hetet, azaz nem chronikus depressio volt. Mindazon kórrajzo-

kat, melyek e szempontoknak nem feleltek meg, kizártam a vizsgálatból, és így a két nagy intézet anyagából közel 250 kórrajzot nyertem a vizsgált időszakban. E szempontok megfeleltek korábbi kutatásunknak (*Varga* [1966]), ill. lényegében az MRC (1965) kritériumai szolgáltak modellnek.

Nem voltam tekintettel az anyaggyűjtésnél a betegek korára, valamint arra sem, hogy melyik diagnosztikai alcsoportba sorolható a depressio.

Később a következő definíciók szerint bontottam alcsoportokra a depressiókat (*Sargants*, *Slater* [1964], *Pollitt* [1965], *Weitbrecht* [1960]):

Periodikus depressio: ide tartoznak azok a depressiós betegek, akiknek korábban már voltak depresszív fázisaik, és soha maniás fázisuk nem volt; akiknél a felmenő ágban voltak depresszív fázisok, bár a betegnél a felvételt az első fázis indokolta; ahol a jelen betegség az első fázis volt, és nem volt családi terheltség, de a depressio klinikai képe egyértelműen erre utalt (napszaki lezajlás, tünetcsoport stb.); hiányzott a psychologiai motivatio.

Mania-depressio: ahol bizonyítható volt a cyclikus lefolyás.

Involutios depressio: ahol az első depresszív fázis a climacterium korában, vagy azt követően jelentkezett első alkalommal, és a depressiót nem előzte meg maniás fázis; semmilyen adekvát psychologiai motivatio nem állott fenn a betegség kezdetét megelőző fél esztendőben.

Reactiv depressio: ahol a depressio olyan személyiségnél lépett fel, aki azelőtt egészséges volt, panaszai nem voltak, és a depresszív tünetek időbeli és tartalombeli összefüggést mutattak valamely adekvát okkal (konfliktus, kimerülés, trauma).

Schizoaffektiv betegségek: azok a schizophreniával ötvözött depressiók tartoznak ide, ahol a felvételt a depressio tette szükségessé, míg a paranoid vonások, a schizis, a személyiség megmerevedése elhanyagolhatóan jelentéktelenek maradtak.

A kórrajzokat ugyanazokra a code-lapokra vetítettem át, melyeket az angol anyag feldolgozásánál is használtunk.

A code-lapok a következő kérdéscsoportokat bontották további részletekre (35 kérdéscsoport 127 helyértékkel):

Személyi adatok (kor, nem, családi állapot, foglalkozás)
A család története psychiatriai szempontból
Gyermekkori (születéstől 14 éves korig) psychoszociális helyzet
Premorbid személyiség
Jelen betegséget megelőző psychés betegségek
Sexualis magatartás
A környezet psychés jellemzése esetleges indukció szempontjából
Jelen megbetegedés kiváltó okai
Jelen fázis tartama, előzetes kezelése, symptomatikája, nosologiai jellemzése
A kezelés tartama, mennyiségi leírása

Javulás (rating-scale-ben megadva) 4 hét után, 8, 12, 24 hét után, 9 hónap és 12 hónap után. (Gondos follow-up-al.)
Visszaesések száma és időpontja.

Feldolgozás

Diagnosztikai és nemi megoszlás

A megoszlás természetszerűen arbitralis. Sem a klinika, sem az Országos Intézet anyaga nem képvisel reprezentatív mintát, incidenciára nem következtethetünk. Viszont szinte „matched pares" viszonyba hozható az angol anyag megoszlásával, és egyszersmind képviseli a világszerte jelzett átlagot: a depressio 2/3-a női beteganyagot, 1/3-a férfi betegeket involvál. Az ún. endogen depressiók lényegesen nagyobb arányban fordulnak elő anyagunkban, mint az exogen depressiók (*Varga* és mt. [1965]). Nőknél valamivel több az exogen depressio, mint férfiaknál (1 : 3; 1 : 4). Tehát nem arbitralis, hanem a populatioval természetesen jelentkező mintának megfelelő volt az anyag.

További vizsgálatainkat homogenizált csoporton belül végeztük, az ún. endogen depressiókat elemeztük (egy csoportba olvasztva a periodikus-, cyclikus-, involuciós depressiókat).

1. táblázat

Diagnosztikai megoszlás

	Diagnózis	Nő	%	Férfi	%	Együtt	%
endogen	42/Period. D	58	37	43	48	101	40
	%	57		43		100	
	43/Mania. D	2	1	2	2	4	2
	%	50		50		100	
	52/Invol. D	45	28	24	27	69	28
	%	72		28		100	
exogen	49/Schizoaffect.	10	6	6	7	16	6
	%	62		38		100	
	13/React. D	45	28	14	16	59	24
	%	76		24		100	
	Együtt	160	100	89	100	249	100
	%	64		36		100	

1a. táblázat

	Endogen	Rel. gyak.	Exogen	Rel. gyak.	Összes	
Nő	105	0,66	55	0,34	160	1,00
Férfi	69	0,78	20	0,22	89	1,00
Együtt	174	0,70	75	0,30		1,00

$\chi^2_{[1]} = 3{,}850$ $p\% \approx 5$ szign. határa

Endogen depressiók kor és családi állapot szerinti megoszlása

A kép megfelel annak, amit korábbi munkánkban (*Varga* [1966]) mint a depressiók megöregedése jelenséget már kimutattuk. A depressiók számának megnövekedésében az időskori depressiók megszaporodása játssza a főszerepet. Az arány is megfelel egyéb irodalmi adatoknak. (*Angst* [1964], *Shepherd* és mt. [1965]). A családi állapot-kategóriák megfelelnek a magyar normalpopulatio arányainak.

2. táblázat

Kor megoszlás

	Nő	%	Férfi	%	Együtt	%
0—40 évig	33	31	26	38	59	34
40—öregségig	72	69	43	62	115	66
Összesen	105	100	69	100	174	100

3. táblázat

Családi állapot megoszlása

	Nő	%	Férfi	%	Együtt	%
Házas	69	66	47	68	116	67
Nem házas	7	7	12	17	19	11
Volt házas	29	27	10	15	39	22
Összesen	105	100	69	100	174	100

Foglalkozási megoszlás

Kétségkívül magasabb aránnyal szerepelnek anyagunkban értelmiségi depressiósok, mint amekkora aránnyal a normalpopulatioban vannak képviselve. Ez professionalis morbiditási kérdést vet fel, mely további tisztázást igényel.

4. táblázat

Foglalkozási megoszlás

Foglalkozás	Nő		Férfi		Együtt	
1. fizikai	9	9%	44	64%	53	30%
2. tisztviselő	19	18%	9	13%	28	16%
3. értelmiség	6	5%	10	14%	16	9%
4. egyéb	4	4%	6	9%	10	6%
5. htb.	67	64%	—	—	67	39%
6. htb. + munk.	38	36%	—	—	—	—
Összesen	105	100%	69	100%	174	100%

Javulás foka 4 heti kezelés után

A relatív gyakoriság azt a látszatot kelti, mintha a kimenetel 4 heti kezelés után vizsgálva, nőknél kedvezőbb volna. Közelebbről elemezve azonban ez a különbség nem szignifikáns: megegyezően az angliai vizsgálatokkal,

5. táblázat

Javulás foka 4 heti kezelés után

	Javult	Változatlan	Romlott	Összesen
Nő	28	49	28	105
Rel. gyak.	0,27	0,46	0,27	1,00
Férfi	17	23	29	69
Rel. gyak.	0,25	0,33	0,42	1,00
Együtt	45	72	57	174
Rel. gyak.	0,26	0,41	0,33	1,00

$\chi^2_{[2]} = 4{,}854 \quad p\% > 5$ nem szignifikáns

nem tudtuk igazolni az MRC tézisét a respondibilitas tekintetében mutatkozó nemi különbséggel kapcsolatban.

A depressio foka és a választott kezelés

A kezelés választásának kritériumai hazánkban még kevésbé érvényesek, mint Angliában. Ahány intézet, annyi felfogás, ily módon feltétlenül szükséges volt annak tisztázása, hogy a depressio súlyossági foka milyen összefüggést mutat a psychiater kezelési elhatározásával.

Az *enyhe depressiók* nagyobb felét nem kezelik fizikai-kémiai módszerekkel, hanem enyhe sedativumokat, szendergő-kúrákat és psychotherapiát alkalmaznak. Csupán az esetek 1/3-ában alkalmaztak imipramint, és mindössze 11%-nál ES-t.

6. táblázat

Depressio foka és a választott kezelés

Depressio foka / Ther.	NEM	Enyhe 1	%	Közepes 2	%	Súlyos 3	%	Együtt	%
ES	f	2	5	12	52	8	43	22	100
	n	—		10		10		20	
%		11		25		26			
Imipr.	f	4	9	15	54	6	37	25	100
	n	2		20		18		40	
%		33		40		35			
MAOI	f	—		—	40	—	60	—	100
	n	—		2		3		5	
%				2		4			
Nem-spec.	f	—	36	9	39	4	25	13	100
	n	10		2		3		15	
%		56		13		10			
Egyéb	f	—		6	50	3	50	9	100
	n	—		11		14		25	
%				20		25			
Összes		18	10	87	50	69	40	174	100
%		100		100		100			

7. táblázat

Endogen depressiós betegek kezelése és ápolás tartama közti összefüggés

Therápia \ Ápolási idő	Nő						Férfi						Együtt					
	5 hét	8 hét	12 hét	9 hó	12 hó	%	5 hét	8 hét	12 hét	9 hó	12 hó	%	5 hét	8 hét	12 hét	9 hó	12 hó	%
ES, 6-nál több	13	1	1			14	10	3	2	2		25	23	4	3	2		19
ES, 6-nál kevesebb	2	1	2			5	3	1				6	5	2	2			5
Imipr.	23	7	4	4	2	38	15	5	4	1		35	38	12	8	5	2	37
MAOI	4	1				5							4	1				3
Egyéb	15	2	4	3		23	6	1	2			13	21	3	6	3		19
Nem-spec.	13	2	1			15	11	3				21	24	5	1			17
Összes	70	14	12	7	2	100 / 105	45	13	8	3		100 / 69	115	27	20	10	2	100 / 174
%	67	13	11	7	2	100	65	19	12	4		100	66	16	11	6	1	100

A *közepes fokú depressióknál* éppúgy, mint a súlyos képeknél, az esetek egy negyedében ES-t alkalmaztak, és kb. egy harmadánál imipramint. Hazánkban a közepes és súlyos depressiók nagy százalékában (1/5, 1/4) phenothiazinokat, sőt (igaz, hogy csak 1957—58-ban) reserpint is.

A kezelés és az ápolás tartama közti összefüggés

Ez a táblázat is azt bizonyítja, hogy a legnehezebb képeket ES-el és imipraminnal kezelték. Ezek maradtak leghosszabb ideig intézeti kezelés alatt.

A javulás foka 4 heti kezelés után, és a kezelés közti összefüggés elemzése információkat ad a tekintetben, hogy milyen a prompt hatás. Az eddigi adatok birtokában tudjuk, hogy bár a legsúlyosabb betegek kaptak specifikus

8. táblázat

Javulás foka 4 heti kezelés után és a kezelés közti összefüggés

Jav. foka / Ther.		Gyógyult 1	%	Javult 2	%	Változatlan 3	%	Romlott 4	Együtt	%
ES	f	6	31	10	45	6	24		22	100
	n	7		9		4			20	
%		29		26		18				
Imipr.	f	6	25	9	45	10	30		25	100
	n	10		20		10			40	
%		35		40		35				
MAOI	f	—		—		—			—	
	n	—		5		—			5	
%				7		—				
Nem-spec.	f	3	28	1	18	9	54		13	100
	n	5		4		6			15	
%		18		7		26				
Egyéb	f	2	24	3	42	4	36		9	100
	n	6		11		8			25	
%		18		20		21				
Összes		45	26	72	41	57	33		174	100
%		100		100		100				

kezelést, a javulás legkisebb mértékben a nem specifikus kezelésben részesülteknél mutatkozott (jóllehet ezek voltak a legenyhébb esetek).

Bár a legsúlyosabb depressiók kaptak ES-kezelést, az ES-el kezeltek reagáltak legjobban, utána az imipramin csoport adta a legjobb választ. Az egyéb megoszlás nem elemezhető az alacsony számok miatt. (Különösen nem értékelhető itt a MAOI kezeltek válasza, olyan kisszámú eset van anyagunkban.)

A neurotikus depressiók összefoglaló táblázata jól demonstrálja — szemben az eddig tárgyalt, ún. endogen depressiós csoporttal —, hogy itt kiugró a nemi differencia, a kezelés választása tekintetében.

9. táblázat

Neurotikus depressiók kor, nemi megoszlása, kimenetele és kezelésválasztása

Férfi	Nő	Együtt: 61
14	47	
7	36	fiatalabb 40 évnél
7	11	idősebb 40 évnél

Javulás foka 4 heti kezelés után

	Gyógyult	Javult	Változatlan	Romlott	
fi	4	1	2	—	40 évnél fiatalabb
nő	9	20	7	—	
fi	3	1	3	—	40 évnél idősebb
nő	7	2	2	—	

Kezelések csoportosítása

	∅	ES	Imipram.	MAOI	Egyéb	
fi	—	7	—	—	—	40-nél fiatalabb
nő	8	3	13	—	12	
fi	2	5	—	—	—	40-nél idősebb
nő	6	1	3	—	1	

Discussio

Nagyszámú klinikai vizsgálat gyakran élesen ellentmondó következtetései kevés eset mérlegeléséből fakadnak egyrészt, másrészt a prospektív módszerek azon adottságából, hogy a sok kutató gyakran eltérő szempontjai meghamisítják a tényleges helyzetet.

Jelen módszerünkkel 3 kutató által kidolgozott és uniformizált módszerrel — teljesen azonos feltételek mellett — elemeztünk viszonylag nagyszámú és homogenizált depressiós beteganyagot.

A kezelés módja, a depressio foka, a kezelés tartama és a 4 heti kezelés után elért javulás foka közti összefüggések elemzése, következtetések levonására ad lehetőséget. E következtetések lényegében megegyeznek az angol anyag feldolgozásánál nyert eredményekkel. Amit sem cáfolni, sem megerősíteni nem tudunk, az a MAOI értékelésének kérdése. Hazánkban — sajátos módon — a depressiót nagyon ritkán kezelték MAOI-vel. Egyetlen hazai gyártmányú MAOI a nialamid (Nuredal) a csoport nem legfrequentáltabb representansa külföldön. A legáltalánosabban elterjedt MAOI-k, mint a tranilcypromin, phenelzin, nálunk gyakorlatilag ismeretlenek voltak, tapasztalataink nincsenek.

Megnehezítette a mérlegelést az is, hogy számításokkal kellett komparabilissé tenni az egyes kezeléstípusok okozta hatásokat, mivel nincs hazánkban kialakult indikációs skála. Nemzetközi megegyezések nincsenek, de gyakorlatban (*Akimoto* és mt. [1962], *Pare* [1964], *Sarwer—Foner* és *Korányi* [1959]) endogen depressióknál inkább tricyclikus szereket, atypusos depressióknál inkább MAOI-ket szoktak alkalmazni. Neurotikus képeknél nem alkalmazzák az ES-t. — Szemben a külföldön kialakult szokásokkal, hazánkban széles körben alkalmazzák a phenotiazinokat a depressiók kezelésében.

Ami feltűnő, hogy általában rövidebb ideig hospitalizáljuk a depressiós betegeket, mint Angliában. Fontos, hogy a legjobb és legrosszabb hatásfokú depressio elleni kezelés között sem mutatható ki szignifikáns különbség. Egyedül az ES szignifikánsan jobb, mint az antidepressivumok. Viszont a reserpinnel kezelt depressiók is gyógyultak idővel. (!)

Következtetések

1.) az endogen depressiók leghatékonyabb kezelése az ES, hatékony az imipramin is, de kisebb mértékben. A depressiók kevésbé, de gyógyulnak akkor is, ha sem antidepressivumot, sem ES-t nem alkalmazunk.

2.) A kezelésre adott válasz tekintetében semmilyen nemi differencia nem mutatható ki endogen depressióknál.

3.) Nincs különbség a kezelésre adott respondibilitas tekintetében az angol és a magyar beteganyag között.

Köszönetet mondok Dr. Mária Bélának, aki lehetővé tette, hogy feldolgozzam az Országos Ideg- és Elmegyógyintézet kórrajzanyagát; Dr Hárdi Istvánnak, aki a „follow-up" kiegészítésében nyújtott segítséget; Dr. Juvancz Ireneusznak, aki a matematikai feldolgozásban adott értékes támogatást.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerző 249 gondosan szelektált kórrajzot dolgoz fel. A betegek depressióban szenvednek, 1957—1963 évek között állottak psychiatriai intézeti kezelés alatt. Különböző alcsoportokba sorolhatók, kormegoszlásuk is széles. Tricyclikus antidepresszívumokkal, monoaminooxidasebénítókkal, elektroshockkal kezelték őket, ill. kontrollcsoport nem kapott specifikus kezelést. — Összehasonlításuk bizonyos parameterekben lehetséges volt. A depressio idővel az esetek 4/5-ében meggyógyul; elektroshock a leghatékonyabb kezelési mód; értékelhetően hatékonyak a tricyclikus szerek is; a monoaminoxidasebénítók értékelhetőségét korlátozza a kezelt betegek alacsony száma; a nem specifikus gyógymódoknak is van létjogosultsága. — Ugyanilyen módon feldolgozott angol anyagával hasonlítja össze eredményeit. — Endogen depressiók therápiás responsibilitása tekintetében nem mutatható ki etnikai különbség.

IRODALOM

Akimoto, H., Nakakuki, M., et al.: III. World Congr. Psychiatry — Montreal (1962)
Angst, J.: Anglo—German Med. Rev. **2**, 4, 733 (1965)
MRC: Medical Res. Counc. Brit. Med. J. **1**, 881 (1965)
Pare, M. B. C.: Scientific basis of drug therapy. Pergamon Press 103—115 (1964)
Pollitt, J.: Depression and its treatment. Heinemann Med. Books. London, 18—44 (1965)
Sargant, W. et *Slater, E.:* Physical methods of the treatment in Psychiatry. Ed. Livingstone, Edinburg 44—57 (1964)
Sarwer-Foner, G. J., Korányi, E. K. et al.: Canad. Med. Ass. J. **81**, 991 (1959)
Shepherd, M.: Bradley, Flügel et Hoch. In Neuropsychopharm. Amsterdam 139—152 (1964)
Varga, E., Angst, J. és *Shepherd, M.:* CINP Congr. Washington, 1966 III.
Varga, E., Angst, J. és *Shepherd, M.:* Ideggyógy. Szemle **6**, 169 (1966)
Varga, E. és *Haits, G.:* Ideggyógy. Szemle **12**, 321 (1966)
Varga, E. és *Haits, G.:* IV. World Congr. Psychiatry — Madrid, 1966
Varga, E., Tringer, L. és *Haits, G.:* Psychol. Szemle **21**, 475 (1965)
Varga, E.: Changes in symptomatology, Akad. Kiadó, Bp. 1966
Weitbrecht, H. J.: Psychiatrie der Gegenwart, Springer Verl. III. fej. (1960)

Budapesti Orvostudományi Egyetem Psychiatriai Klinikája

AZ ENDOGEN PSYCHOSISOK KIMENETELÉNEK VÁLTOZÁSA AZ ELMÚLT 30 ÉV ALATT

VARGA ERVIN, az orvostudományok kandidátusa és HAITS GÉZA

Közlésre érkezett: 1966. V. 25.

A psychosisok kezelési módjának értékelése nehezebb tudományos feladat, mint bármely más klinikai-farmakológiai elemzés. Az ismert szubjektív nehézségeken túl a legnagyobb problémát az jelenti, hogy a nosologiai, tünettani leírásokon mást értenek a különböző psychiatriai iskolák. — Ennek a psychiatriai Bábelnek a kiküszöbölése nélkül lehetetlen tudományos munkát végezni. Az *MRC. trial* (1965), mely több intézet egybehangolt munkájával végzett kutatást vagy *Kielholz* (1966), *Shepherd* (1963), *Pöldinger* (1966), *Helmchen* (1966), a svájci és német psychiaterek legújabb egybehangolt munkái — mind ilyen irányba történt értékes kezdeményezések.

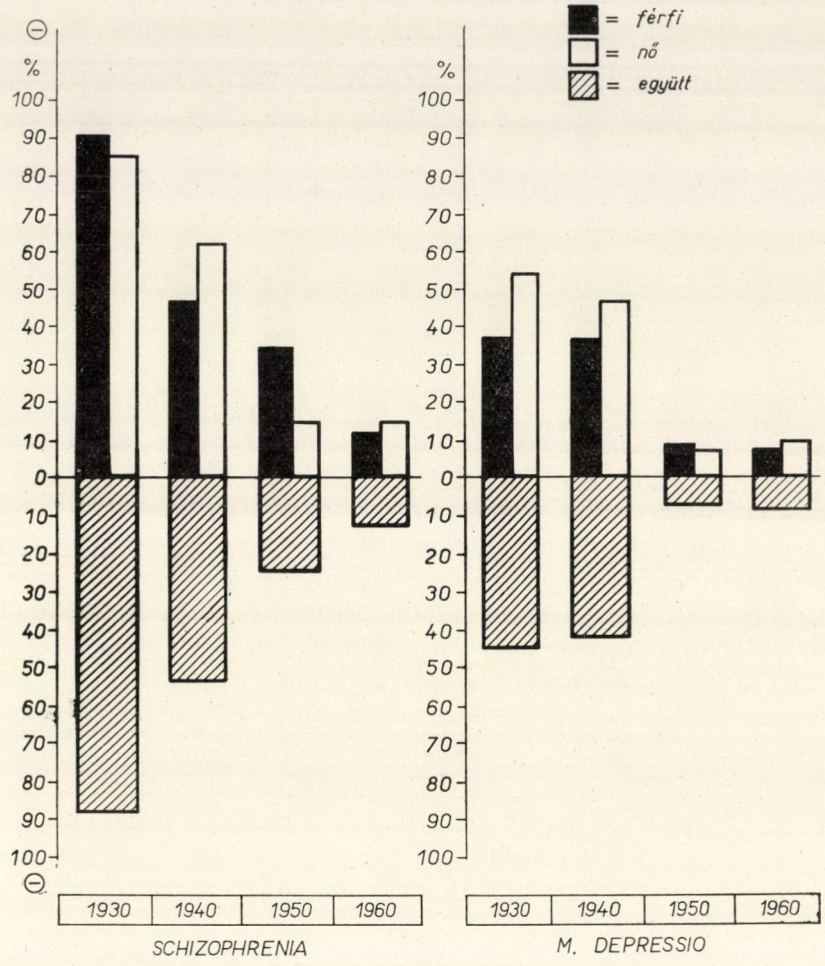
Tekintettel a „rating" módszerek sokféleségére, szükséges, hogy eredményeinket közös nevezőre hozzuk ahhoz, hogy alapunk legyen az összehasonlításokra. — Jelen munkánkban retrospektív vizsgálatot végeztünk egyetlen intézet anyagából merítve a reprezentatív mintákat. Klinikánk az elmúlt 30 év alatt — noha különböző professzorok vezetése alatt nevelte a psychiater nemzedékeket — a kórrajzírás, a diagnosztika, a betegvizsgálat és a tünetleírás szempontjából egységes iskolát képez.

Beszámolónkban annak a kérdésnek vizsgálatáról adunk számot, hogy a psychiatriai kezelések nagy korszakai közül melyik mutatkozott a leghatékonyabbnak.

Módszer

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Psychiatriai Klinikájának (a továbbiakban: Klinika) archívumából „matched groups" eljárással, reprezentatív évek anyagából azonos mennyiségű csoportokat dolgoztunk fel és hasonlítottunk össze. Ily módon 4×123 kórrajzot dolgoztunk át az általunk szerkesztett codelapokra, melyeket IBM rendszerű számológéppel a Statisztikai Hivatal segítségével táblázatokba rendeztünk és ezeket elemeztük. A reprezentatív éveket a következő elv alapján válogattuk: valamely nagy kezelési korszakot képviseljenek, lehetőleg azonos távolságban legyenek egymástól.

Ily módon az *1930*-as, *1940*-es, *1950*-es és *1960*-as évek képezték a válogatás magját. Az egyes „matched groups"-okat úgy válogattuk ki (hogy



1. ábra

kizárjuk az arbitralis faktort és a véletlennek érvényesülést biztosítsunk), hogy a kezdő évtől addig haladunk előrefelé, míg az azonos párokat a szükséges mennyiségben el nem értük. A „match"-olás, mely tehát a 4 reprezentatív cohorsra egyaránt érvényes, a következő alcsoportokat jelentette:

	Férfi		*Nő*	
	fiatalabb, 40 évnél	*id.*	*fiatalabb, 40 évnél*	*id.*
Schizophren	24	5	40	10
Mania-depressio	4	10	7	23
	(28)	(15)	(47)	(33)

Összesen: 123

Ily módon tehát 8 alcsoportot párosítottunk a 4 reprezentatív cohorsban, mely természetesen jelentékeny összevonásokat involvált. Az alcsoportok

arányai a természetes arányoknak felelnek meg: a fiatalabbak főleg a schizophrénia, az idősebbek a mania-depressio csoportjába esnek, valamivel több a fiatalabb mint az idősebb, a betegek 2/3-a nő, 1/3-a férfi.

A reprezentatív cohorsok a következők:

Az *1930*-as csoport (1929—1932-ig terjedt a válogatás) azt a korszakot képviseli, melyben a psychotikus betegek nem kaptak specifikus kezelést csak ápolást, nyugtatókat, hormonokat stb.; ez a csoport képezi a *kontroll*-csoportot, az *1940*-es csoport (1939—1942-ig terjedt a válogatás) az *inzulin-coma* korszakát képviseli, az *1950*-es csoport (1950—1953) az *electroshock*-kezelés korszakát — és végül az *1960*-as csoport (1960—1965) a *psychopharmakonok* korának reprezentánsai.

Az anyag gyűjtésénél alkalmazott *inclusios kritériumok:* Nonspecifikus kezelés: psychotherapia, roborálás, sedálás, transzfúziók, hormon stb.

Inzulinkezelés: minimálisan 20 coma.

Cardiazol vagy singularis electroshock (ES): hetenként 3 convulsio, maximálisan 6 convulsio.

Halmozott ES: minimum: 2/die, összesen minimum 8 ES.

Phenothiazin: Hibernal, Frenolon, Tizercin minimálisan 3×1 tbl./die.

Monoaminooxidase inhibitor (MAOI): Nialamid, Nuredal min. 3×1 tbl./die.

Az alkalmazott kezelések minimálisan 2 hétig tartottak.

Nosologia

Schizophrenia: ide soroltattak a simplex, kataton, hebephren és paranoid képek, a reaktív schizophorm psychosisok, a rezidualis állapotok; ha a schizophreniákat a circularis képekkel hasonlítottuk össze, úgy egy homogenizátumba kerültek a schizophreniák a paranoid képekkel.

Paranoid képek: paraphreniák, sensitiver Beziehungswahn, paranoid reakciók, paranoid személyiségfejlődések, vágyparanoia. A dubiozus képeket (schizoaffectiv psychosisok, atypusos psychosisok stb.) excludáltuk.

Mania-depressiók: ide soroltattak a circularis psychosisok fázisai, a periódusos depressiók, involutios depressiók.

Kimenetel. A kezelésre való respondálást az elbocsátási állapottal jellemeztük. Follow-up nem állott rendelkezésre. A klinikai tartózkodás tartamát nem vettük tekintetbe a kimeneteli állapot becslésénél.

Javult = a gyógyult és javult csoportok; e két kategória megfelel a teljes és jó remissio, vagy másként a restitutio ad integrum, ill. a familiaris vagy szociális remissio megjelöléseknek.

Romlott = azok a betegek, akik a kezelés során intercurrens betegségekben vagy suicidium következtében meghaltak, és akik relapsusba kerültek, vagy akiknél a felvételi állapot stationaerré vált a kezelés során.

Kor-megoszlás: a 16 évestől 67 éves korig terjedő korskálát fiatalabb és idősebb csoportra bontottuk. A betöltött 40 évet vettük határnak.

1. táblázat

Nosologiai megoszlás

		S. Schizophren.		P. Paranoid.		M. Mania		D. Depressiók		Együtt	
1930	Fi. Juv.	22		—	(S+P = 64%)	2		3	(M+D= 36%)		
	Nő	34		5		2		4			
	Fi. Sen.	6		1		—		10			
	Nő	11		—		1		22			
	Együtt	73	59%	6	5%	5	4%	39	32%	123	100%
1940	Fi. Juv.	26		2		1		2			
	Nő	40		—		1		6			
	Fi. Sen.	1		—		—		11			
	Nő	8		2		2		21			
	Együtt	75	61%	4	3%	4	3%	40	33%	123	
1950	Fi. Juv.	23		2		—		4			
	Nő	37		1		2		6			
	Fi. Sen.	4		—		2		8			
	Nő	7		5		—		22			
	Együtt	71	58%	8	6%	4	3%	40	33%	123	
1960	Fi. Juv.	24		—		—		1			
	Nő	35		3		3		3			
	Fi. Sen.	5		—		3		10			
	Nő	9		3		2		22			
	Együtt	73	59%	6	5%	8	6%	36	30%	123	

Juv. = 40 év alatt
Sen. = 40 év felett
Schizophren. = sch. simplex, sch. kataton, sch. paranoid, sch. hebephren, sch. form. react., sch. residualállapot, sch.-affectiv psychosis
Paranoid. = Sens. Bez. Wahn. Paranoid reactio, Paranoid személyiségfejlődés, Paranoia, Vágyparanoia, Paraphrenia
Mania = Manias phasis
Depressio = Periodicus depressio, depressiv phasis, atypusos depressio, involutios depressio, reactiv depressio (nem psychogen)

Az 1930-as csoportban non-specifikus kezelést kapott minden beteg, és a százalékos megoszlás mindössze a nosologiai megoszlás arányait fejezi ki.

1940-ben az inzulin-aera hatása érvényesült, de 10%-ban cardiazol kezelések is előfordultak.

1950-ben már bővül a therapiás arzenál, és ez a csoport elsősorban az elektroshock kezeléseket fejezi ki (78% singularis ES + halmozott (block) ES + kombinált ES).

1960-ban a betegek 76%-a gyógyszeres kezelésben részesült és csak kombinációban alkalmazott ES-al kezelt betegek kerültek ebbe a csoportba (2. táblázat).

2. táblázat

Therapiák megoszlása

Therapia	Schizophren.		Paranoid.		Mania		Depressiók		Együtt
Non specif.									
1930	73	59%	6	5%	5	4%	39	32%	123 = 100%
1940							4	3%	3%
1950									
1960									
Inzulin									
1930									
1940	70	57%	3	2%	3	2%	31	25%	86%
1950	5	4%							4%
1960									
Cardiazol									
1930									
1940	5	4%	1	0,8%	1	0,8%	5	4%	10%
1950	11	9%	1	0,8%			10	8%	18%
1960									
Sing. ES									
1930									
1940									
1950	2	2%					14	11%	13%
1960									
Block ES									
1930									
1940									
1950	27	22%	6	5%	4	3%	16	13%	43%
1960									
Phenotiaz.									

II. táblázat : olytatása

Therapia	Schizophren.		Paranoid.		Mania		Depressiók		Együtt
Non specif.									
1930									
1940									
1950									
1960	43	35%	3	2%	6	5%			42%
Rausedyl									
1930									
1940									
1950									
1960					1	0,8%			0,8%
Imipram.									
1930									
1940									
1950									
1960							14	11%	11%
MAOI									
1930									
1940									
1950									
1960	1	0,8%					2	2%	2,8%
Comb. ES									
1930									
1940									
1950	25	20%	1	0,8%					21%
1960	25	20%	3	2%	1	0,8%	1	0,8%	23,6%
Comb.									
1930									
1940									
1950	1	0,8%							0,8%
1960	4	3%					19	15%	18%

A schizophreniák prompt kimenetele (a klinikai kezelésre való prompt respondibilitása) 1930-tól napjainkig significansan javult. Míg 1930-ban kezelés nélkül a schizophren (és köztük a paranoid képek is) 88%-ban romlottak; az inzulin kezelés hatására 1940-ben már csak a fele romlott; az elektroshock

3. táblázat

Kimenetel alakulása

Schizophrenia (29 férfi, 50 nő)

	Romlott				Javult			
	27	90%			2	10%	Férfi	
1930	43	86%			7	14%	Nő	
	69	87%			10	13%	Együtt	
	13	45%		**	16	55%	Férfi	$P < 0{,}001$
1940	31	62%			19	38%	Nő	
	44	56%			35	44%	Együtt	
$P > 0{,}05$	10	34%	*	**	19	66%	Férfi	$P < 0{,}001$
1950	7	14%			43	86%	Nő	
	17	22%			62	78%	Együtt	
	3	10%			26	90%	Férfi	$P > 0{,}20$
1960	7	14%			43	86%	Nő	
	10	13%			69	87%	Együtt	

Affectiv (circularis) psychosis (14 férfi, 30 nő)

	Romlott				Javult			
	5	36%			9	64%	Férfi	
1930	16	53%			14	47%	Nő	
	21	48%			23	52%	Együtt	
	5	36%			9	64%	Férfi	
1940	14	47%			16	53%	Nő	
	19	43%			25	57%	Együtt	
	1	7%		**	13	93%	Férfi	$P < 0{,}001$
1950	2	7%			28	93%	Nő	
	3	7%			41	93%	Együtt	
	1	7%			13	93%	Férfi	
1960	3	10%			27	90%	Nő	
	4	9%			40	91%	Együtt	

Romlott = meghalt, romlott, változatlan
Javult = gyógyult, javult

kezelések a képek további romlását az esetek negyedében nem tudták feltartóztatni; míg napjainkban az összes rendelkezésre álló eszközzel a schizophren képek kis hányada az csupán, melyek nem mutatnak befolyásolhatóságot.

A circularis és egyéb affectiv psychosisok, elsősorban a depressiók, kezelés nélkül is csak az esetek felében javultak, mentek át krónikus formába, vagy következett be a fázis elhúzódása vagy suicidium. — Az inzulinkezelés természetesen nem jelentett fejlődést a depressiók esetében. — Ezzel szemben az elektroshock az 1950-es csoportban praktikusan minden depressiót javuló kimenetelűvé tett, és mintha az volna a benyomás, hogy az antidepresszív szerek hatása kevésbé kedvező volna, mint az electroshocké (3. táblázat).

Megbeszélés

Ha antidepresszív kezelésekről lehet is beszélni, nem lehet antischizophrenicumokat emlegetni. Nincs specifikusan schizophreniára ható készítmény, de nincs olyan kezelési mód sem, mely akár a hallucinatiókra vagy a téveseszmékre, vagy a vonatkoztatásokra elektíve hatna.

Az antidepresszív szerek a hangulati életre, az aktivitásra, és a szorongásra hatnak különböző mértékben. Ezen hatáselemek összegeződése specifikusan antidepresszív hatás, akár electroshockkal, akár antidepresszív drogokkal végezzük a kezelést; a phasist felfüggeszti a beavatkozás.

Schizophreniánál ilyen jellegű therapiás eszköz nincs a kezünkben. Bizonyos azonban, hogy neuroleptikus szerekkel, ES-al, de inzulinnal végzett kezelések is, tehát a somatikus therapiák, a kezelési aktivitás az, ami a kórfolyamatra hat. — Eltérően a neurosisok befolyásolhatóságától, melyek bármely non-specifikus kezelésre is, tehát a psychotherapiától a modern psychotrop szerekig mindenre reagálnak, csak foglalkozzanak a beteggel — a schizophreniák mind kedvezőbben befolyásolhatók a somatikus therapiás aktivitás növekedésével.

Mindez elsősorban a folyamat előrehaladásának meggátlásával mérhető, tehát a romlás, a progressio, vagy a relapsusok megakadályozásával. Bizonyos, hogy a javulás mértékét így tetszetősebb kifejezni, de a tényleges remissiók mérése azért sem lehetséges, mert ennek nélkülözhetetlen kritériuma lenne a betegek további sorsának követése.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők „matched groups" technikával az elmúlt 30 év különböző therapiás korszakainak hatását vizsgálták endogen psychosisok kimenetelére ugyanazon psychiatriai intézet kórrajzarchivuma alapján. 492 beteg kórtörténetét dolgozták fel és a code-lapokat IBM computeren elemezték. Mind a schizophreniák, mind a mania-depressiók kezeléseire való respondálásai significansan javultak az idők során. A javulás mértéke arányos a therapiás aktivitással. A schizophreniáknál a neuroleptikus és elektroshock-kezelések értékelése nem mutat significans különbséget.

A therapiás aktivitás csupán egyik felelőssé tehető komponens a javuló kimenetelért. Egyéb szociális és psychologiai tényezők elemzése folyamatban levő vizsgálataink tárgya.

IRODALOM

Helmchen, H., Hippius, H. és *Meyer, J. E.:* Nervenarzt, **37,** 115 (1966)
Kielholz, P.: Nervenarzt, **37,** 118 (1966)
Medical. Res. Counc.: Brit. Med. J. **1,** 881 (1965)
Poeldinger, W.: Nervenarzt, **37,** 121 (1966)
Shepherd, M.: Methods of Psychiatric treatment, Oxford Univ. Press 49—58 (1963)

Budapesti Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermekklinikája

ZSÍRTERHELÉSES VIZSGÁLATOK GYERMEKKORI DIABETESBEN

BARTA LAJOS, az orvostudományok doktora, VÁNDORNÉ SZOBOTKA VIOLA, VEDRESNÉ TÓTH MÁRTA

Közlésre érkezett: 1966. IX. 9.

Nagyon sok észlelés bizonyít amellett [*Ellis* (1934), *Rabinovitch* (1949)], hogy szénhidrátdús diéta fokozza az insulinérzékenységet és ezáltal insulin megtakarító hatást eredményez. Előző vizsgálataink szerint [*Barta* (1953)] ezzel szemben diabeteses gyermekekben zsírdús diéta mellett az insulin vércukor csökkentő hatása lényegesen nem változott.

A vércukorszint esését általában a szabadzsírsavszint esése kíséri [*Randle* és mtsai (1963)]. A szabadzsírsavszintben bekövetkező változás egybehangzó vizsgálatok szerint a vérketonszint változása mellett az insulinhatásnak érzékeny mutatója [*Hales* és mtsai (1963), *Hales* és mtsai (1965), *Werk* és mtsa (1961)].

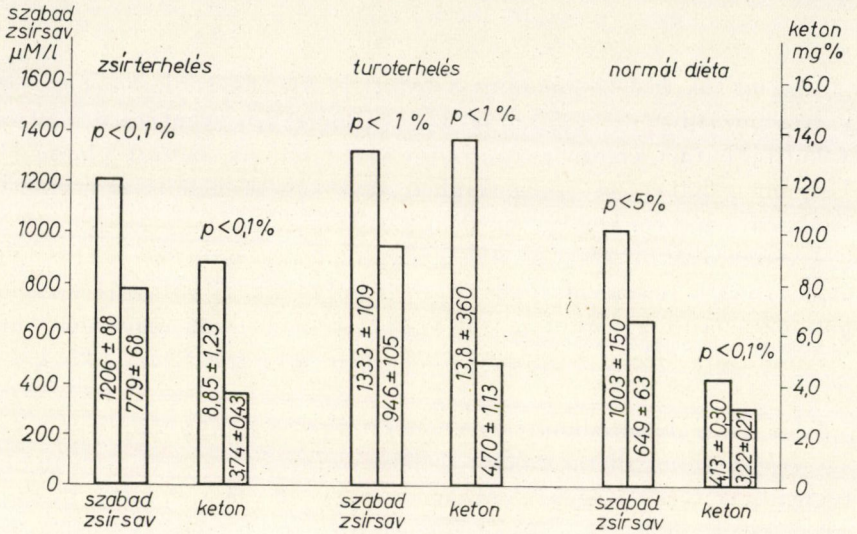
Jelen vizsgálatainkban választ szeretnénk kapni arra, hogy 1. a zsíranyagcserét zsírdus diéta miként befolyásolja, 2. insulinhatásban milyen mértékben érvényesül a vér szabadzsírsavszintjének esése oly állapotban, amelyben triglyceridszint és összzsírsavszint jelentős emelkedése várható, 3. a zsír mennyiben ellensúlyozza az insulinhatást, 4. a szabadzsírsavszint esése és a vércukoresés között milyen összefüggés áll fenn.

Kísérleti rész

A zsírterhelést disznózsírral, illetve növényi (napraforgó) olajjal végeztük el oly módon, hogy a gyermekek a reggeli insulin beadását követően a reggeli és tízórai kalória értékének megfelelően zsíros burgonyát kaptak oly arányban, hogy a burgonya az alkalmazott zsírmennyiség kétszerese volt. (Pl. 100 g burgonyához, 50 g zsír). A kalóriamennyiség alapján tehát ötször annyi zsírt alkalmaztunk, mint szénhidrátot. E vizsgálati sorozatban a betegeken két terhelést végeztünk, egyik esetben disznózsírt, a másik esetben növényi olajat alkalmazva.

Egy másik vizsgálati sorozatban a betegek a reggelivel közel azonos kalória értékű 20 g glucoseval édesített túró terhelésben részesültek. Az alkalmazott túró 100 és 200 g között ingadozott. Ebben az esetben a bevitt

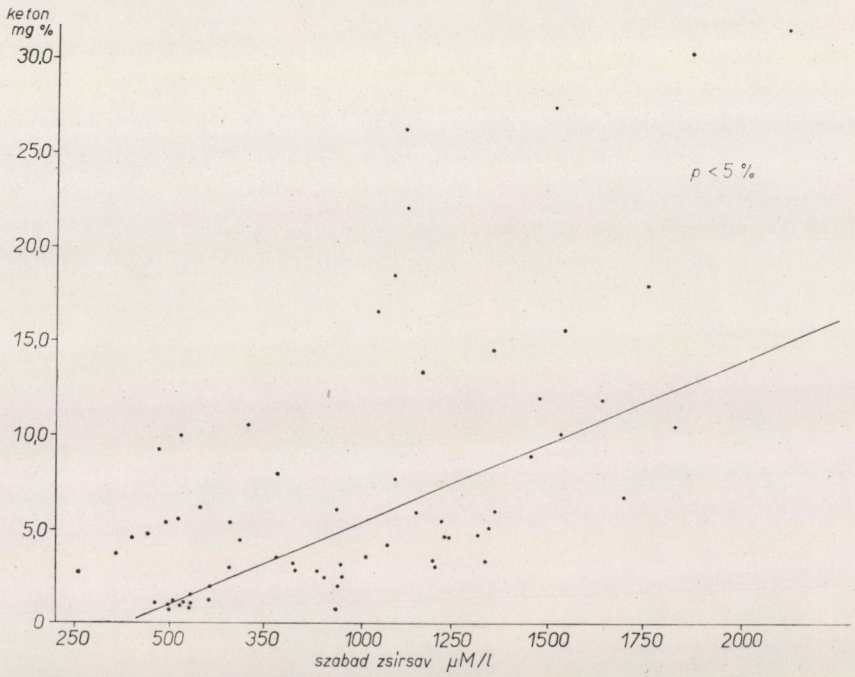
kalóriának több mint 50%-át zsír fedezte, tehát a gyermekek az általunk alkalmazott szénhidrátdús diétához viszonyítva enyhe zsírterhelésben részesültek. Előző kísérleteink szerint túró + glucose terhelés esetében igen erőteljes insulinhatás érvényesül [*Barta* és mt. (1964)]. Mindkét vizsgálati sorozatban 10—10, 8—15 év közötti diabeteses gyermek került vizsgálatra, a fiúk és leányok megoszlása azonos volt. E gyermekek diabetese általában nehezen kezelhető, emiatt is kerültek klinikai felvételre. A vizsgálat elvégzésekor azonban az anyagcseréjük viszonylag egyensúlyban volt, ketonuria csak el-



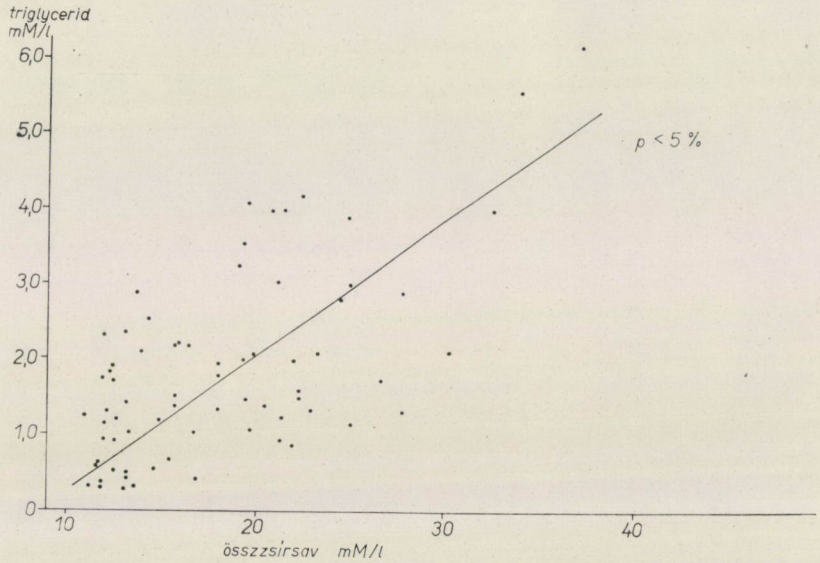
1. ábra. A vér szabad zsírsav- és ketonszintjének változása különböző terhelések hatására diabeteses gyermekekben

vétve volt kimutatható a reggeli vizeletben, ami gyors hatású insulin kezelésnél gyermekeknél gyakori tünet. Valamennyien gyorshatású insulin kezelésben részesültek. A vércukor meghatározások éhomra, majd 4 órán át félóránként, a vér összzsírsav-, triglycerid-, szabadzsírsav- és összketonszint meghatározások éhomra, majd a terhelést követően 2 1/2 és 4 órával levett vérből történtek. A vércukrot Hagedorn és Jensen, az összzsírsavat *Smith* és *Kik* (1933), a triglyceridet *Carlson* és *Wadström* (1958), a szabadzsírsavat *Dole* és *Meinertz* (1960) és az összketont *Werk* és mtsai (1955) módszere szerint határoztuk meg.

A diabeteses gyermekekben a megszokott diéta mellett reggeli előtt és tízórai után is meghatároztuk a fenti kísérletnek megfelelően a vércukorban és a vérzsírokban bekövetkező változásokat, továbbá anyagcsere betegségben nem szenvedő, azonos korú gyermekeken is elvégeztük ezen vizsgálatokat. Végül meghatároztuk gyakran ellenőrzött és viszonylag jól kezelhető ambulans diabeteses betegeink éhomi vérzsírsav, illetve zsírszintjét.

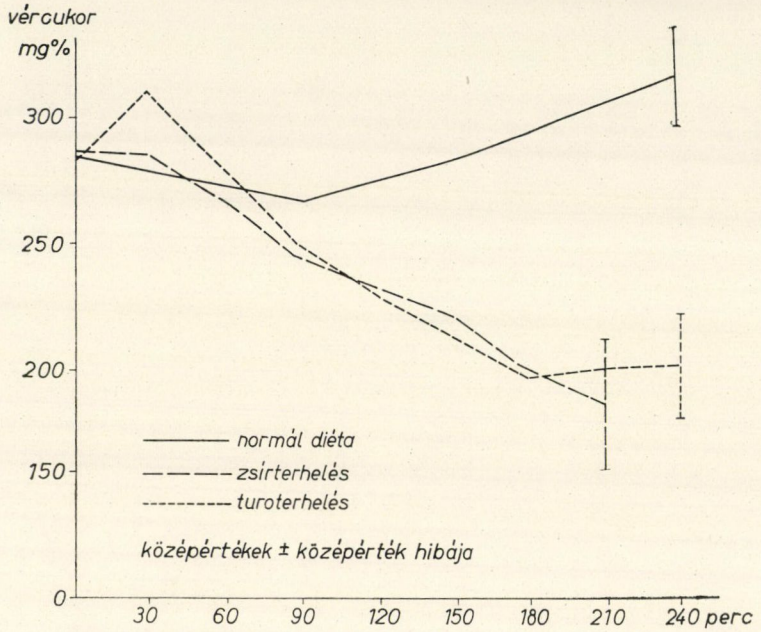


2a. ábra. A vér szabad zsírsav- és ketonszintjének összefüggése



2b. ábra. A vér összzsírsav- és triglyceridszintjének összefüggése

Eredményeink szerint a szabadzsírsav- és ketonszint mindig egyirányú változást mutat (1. ábra). Azonban a szabadzsírsavszintben és ketonszintben bekövetkező változás nagysága között nincs szoros összefüggés, de tendencia van arra vonatkozóan, hogy magas szabadzsírsavszinthez magas ketonszint tartozzék, és ez az összefüggés szignifikáns (2a. ábra). Az összzsírsav- és triglyceridszint változás ugyancsak azonos irányú, és ebben az esetben is tendencia állapítható meg arra vonatkozóan, hogy a magas értékek összetartoznak (2b. ábra). A vércukor a zsír- és túróterhelésnél közel egyforma szintű esést



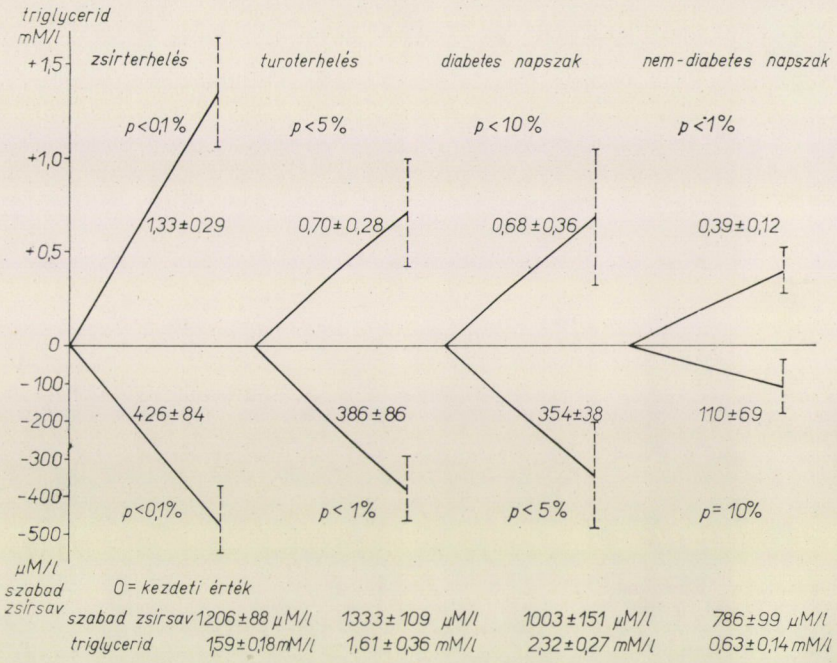
3. ábra. Vércukorszint változása különböző terhelések folyamán

mutat, a normál diéta mellett azonban lényegesen kisebb a vércukor változás (3a. ábra), ami összefüggésben lehet azzal, hogy a beteg a vizsgálati idő alatt kétszer étkezett (reggeli és tízórai).

Az a körülmény, hogy olajat vagy zsírt alkalmaztunk, e rövid időre kiterjedő kísérletben sem a vércukor, sem a zsíranyagcsere változását nem befolyásolta (I. táblázat). A szabadzsírsavszint és triglyceridszint diabeteses betegeinkben általában, de a kórházban fekvőknél, tehát a viszonylag nem jól kezelhetőknél, határozottan magasabb volt az egészséges gyermekeknél észlelt értékeknél (4. ábra).

A triglyceridszint jelentős emelkedése észleléseink szerint insulinhatásban nem akadályozza sem a vércukorban, sem a szabadzsírsavban, sem a ketonszintben bekövetkező esést. A 3. ábra mutatja a triglycerid- és szabad

zsírsavszintnek a különböző vizsgálatokkor észlelt eltávolodását az alapértékektől. A változás iránya mindig ellentétes. A triglyceridszint emelkedés általában szignifikáns és igen erős szignifikanciával legjelentősebb zsírterheléskor. A szabadzsírsavszint esés ugyancsak szignifikáns, viszont a diabeteses csoportok között kisebb a különbség, a legnagyobb az esés a zsírterhelések után.



3a. ábra. Szabadzsírsav- és trigliceridszint változása különböző terhelések folyamán

Eredményeink megbeszélése

A vér szabadzsírsavszintje gyermekekben általában magasabb mint felnőttekben. A mi általunk talált éhomi értékek mind az egészséges kontrollok, mind a diabeteses gyermekekre vonatkozóan közel állnak *Corvilain* és mtsai (1961) (*Dole*-módszer), *Persson*, *Larsson* és *Sterky* (1962) (*Trout* és mtsai módosítása), továbbá *Davidson* és *Kaye* (1965) (Gordon módszer) által megállapított értékeihez. *Sterky*, *Larsson* és *Persson* (1963) azonban igen jól ellenőrzött beteganyagon jóval alacsonyabb értékeket talált. A jól beállított diabeteses betegeink éhomi triglyceridszintje összhangban Sterky és mtsai vizsgálataival alig magasabb a kontroll csoportnál, viszont a nehezen kezelhető betegeknél jelentős emelkedést észleltünk (II. táblázat).

A vércukoresés alapján az insulinhatás a zsír és túró terheléskor jelentősebb volt mint a normál diéta mellett. A szabadzsírsav esés alapján azonban

I. táblázat

Zsírterhelések hatása a vér cukor-, keton- és zsírszint változásaira

	Vércukor mg%		Szabad zsírsav μM/l			Összzsírsav mM/l		Triglicerid mM/l		Keton mg%		Terhelés minősége
1	302	80	1330	796	631	22,16	24,70	1,58	3,91			olaj
	218	50	1639	909	773	19,40	33,92	1,47	5,61	11,4	7,9	zsír
2	170	132	514	340	437	22,78	26,60	1,33	1,72	5,6	4,8	olaj
	220	94	609	427	472	18,20	27,86	1,34	1,31			zsír
3	272	140	1200	950	900	15,65	19,26	1,37	3,55	3,1	2,5	olaj
	284	116	1268	960	946	15,76	16,31	1,51	2,17	4,6	2,5	zsír
4	268	70	1333	1133	933	32,50	37,15	4,02	6,20	3,3	0,7	olaj
	298	98	1085	1014	685	35,67	43,55			18,3	4,5	zsír
5	302	140	1228	928	600	20,38	16,65	1,39	1,05	4,6	2,1	olaj
	278	162	1068	1000	934	24,88	30,32	1,15	2,12	4,2	2,0	zsír
6	356	148	1828	1066	1057					10,5	3,6	olaj
	240	108	1762	815	573					18,0	6,2	zsír
7	280	370	1575		396	11,90	13,70	1,14	2,09	10,2	4,6	olaj
	340	270	1094		820	11,90	14,82	0,95	1,20	7,7	3,2	zsír
8	320	204	486	340	255	12,30	20,70	1,92	4,00	5,4	2,8	olaj
	260	208	930	650	656	11,90	13,57	2,32	2,85	6,1	3,0	zsír
9	320	518	1446		1384	18,03	24,31	1,77	2,82	8,9	3,9	olaj

	280	462	1473	1158	12,48	19,54	1,22	4,10	12,0	5,9	zsír
10	379	154	1043	1192	19,78	23,10	1,06	2,08	16,6	3,4	zsír
$\bar{x}$	287	193	1206	779	19,15	23,88	1,59	2,92	8,85	3,74	
S			±386	±298	±6,99	±8,22	±0,73	±1,52	±5,05	±1,77	
$S_{\bar{x}}$			±88	±68	±1,69	±1,98	±0,18	±0,38	±1,23	±0,43	

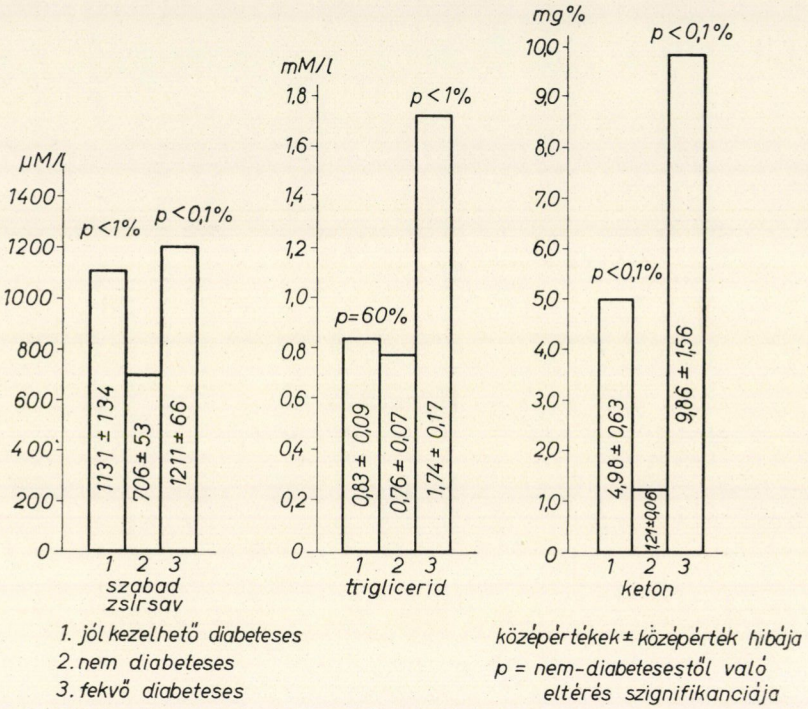
Változás

$\bar{x}$	−426	+4,7	+1,33	−5,1
S	±369	±4,1	±1,19	±4,1
$S_{\bar{x}}$	± 84	±1,0	±0,29	±1,0
	P < 0,1%	P < 0,1%	P < 0,1%	P < 0,1%

$\bar{x}$ = középérték S = szórás $S_{\bar{x}}$ = középérték hibája

Vércukornál a kezdeti és ettől legjobban eltérő értékeket, szabad zsírsavnál a 0, 2, és 4 órás értékeket, a többi meghatározásnál a kezdeti és végső értékeket adtuk meg.

a diabeteses csoportok között jelentős különbség nincs. Tehát ha a szabadzsírsavszint változása alapján mérjük az insulinhatást, akkor az eredményre nincs befolyással az a körülmény, hogy a vércukor gyakorlatilag egy szinten volt vagy esett. A 3. ábra alapján nyilvánvaló, hogy a triglyceridszint emelkedése nem befolyásolta a szabadzsírsavszint esést, különösképp meggyőző a zsír- és túróterhelés összehasonlítása, amikor a vércukoresés közel azonos, a szabadzsírsav esés számszerűen a zsírterheléskor volt nagyobb, viszont a



4. ábra. Szabad zsírsav, triglycerid és keton éhomi értékei diabeteses és nem-diabeteses gyermekekben

triglycerid emelkedés zsírterheléskor csaknem kétszerese a túróterhelés után észlelt értéknek.

Eredményeink szerint mind a vércukor, mind a szabadzsírsavszint, mind a ketonszint változása alapján a triglyceridszint emelkedése zsírdús, szénhydrátszegény diéta mellett sem ellensúlyozza az insulinhatást.

Kétségen kívül a zsír ketogen, insulin ellenes hatású, noha mi az összzsírsav- és triglyceridszint emelkedése mellett erőteljes insulinhatást észleltünk. Véleményünk szerint ezen ellentmondás összhangba hozható. Ketosis akkor jön létre, amikor az insulinhatás nem érvényesül vagy gyengül, pl. infekció kapcsán, vagy amikor átmenetileg megszűnik az insulinhatás. Ez utóbbi körülmény a diabetes kezelése folyamán a nap egy rövid szakára kiterjedve elő-

II. táblázat

Éhomi értékek

		Saját észlelés	Sterky, Larsson, Persson	Davidson, Kaye	Persson, Larsson, Sterky	Corvilain, Loeb, Champenois, Abramov
Serum glycerid mM/l	Jól kezelhető diabetes	0,83±0,09 (7)	0,73±0,03 (103)			
	Fekvő diabetes	1,74±0,17 (26)				
	Nem diabetes	0,76±0,07 (20)	0,68±0,03 (118)			
Serum szabad zsírsav μM/l	Jól kezelhető diabetes	1131±134 (7)	815±31,9 (42)	1120±420* (15)	1172±99 (10)	
	Fekvő diabetes	1211± 66 (26)				
	Nem diabetes	706± 53 (20)	555±27,5 (36)	1080±290* (17)	739±92 (6)	699±199*
	Életkor	8—15 év	Iskolás gyermekek	2—13 év * Standard deviation	11—19 év	4 hó—10 év * Standard deviation

fordulhat. Cukorhiány állapotok a ketosis kifejlődését nagyban elősegítik. Zsírterhelést követően a szervezet nagyrészt a saját cukortartalékait használja fel, tehát a szervezet cukorban elszegényedik és ez a körülmény számos vizsgáló szerint [*Müller* (1949), (1950), *Krainick* (1953), *Somogyi* (1948), *Gegesi Kiss* és *Barta* (1957)] még insulin hatásban is ketosisra hajlamosít. Nyilvánvalóan az insulinhatás megszűnésekor a cukorhiány még fokozottabb mértékben hajlamosít ketosisra. Az insulinhatást azonban, ameddig a szervezetnek elegendő cukor áll rendelkezésére, nem befolyásolja lényegesen az a körülmény, hogy a triglyceridszint és az összzsírsavszint emelkedik. A triglyceridszint igen jelentős emelkedését jelentős szabadzsírsavszint esés kísérte. Érdekes módon tehát gyermekkorban, noha erős hajlam van a ketosisra, hyperglykaemiás, nem ketosisos állapotban a zsírdús diéta nem csökkenti az insulinhatást.

A túróterheléseket és a normál diéta mellett bekövetkező változásokat összehasonlítva megállapítható, hogy normál diéta mellett a vércukor alig változott. Túróterheléskor azonban jelentős volt a vércukor esés. Ennek ellenére a szabadzsírsav esés szempontjából a két csoport között különbség nincs. Tehát megállapítható, hogy a szabadzsírsavszint esés insulinhatásban nem volt vércukoreséshez kötve.*

ÖSSZEFOGLALÁS

Kísérleti feltételeinknek megfelelően insulinhatásban a vér szabad zsírsav és triglycerid változások iránya ellentétes volt. A triglyceridszint emelkedés a szabadzsírsavszint esését nem csökkentette. Hyperglykaemiás szinten alkalmazott zsírterheléskor az összehasonlító vizsgálatok szerint mind a vér szabadzsírsav-, mind a keton-, mind a cukorszint változás alapján insulinellenes hatás nem állapítható meg. Kísérleteinkben a szabadzsírsav esés a vércukorszint változástól nem függött. A vér szabad zsírsav és összketon változásának iránya azonos, de a szabadzsírsavszint és ketonszint magassága és a változás nagysága között szignifikáns összefüggést nem találtunk. A zsírterhelés minősége (olaj, vagy zsír használata) az anyagcsere változást nem befolyásolta.

IRODALOM

Barta, L.: Gyermekgyógyászat. **4,** 129 (1953)
Barta, L. és *Tóth, M.:* Acta paediat. hung. **5,** 309 (1964)
Carlson, L. A. és *Wadström, L.:* Clin. Chim. Acta. **4,** 197 (1958)
Corvilain, J., Loeb, H., Champenois, A. és *Abramow, M.:* Lancet. **1,** 534 (1961)
Davidson, M. H. és *Kaye, R.:* J. Paediat. **66,** 313 (1965)
Dole, V. P. és *Meinertz, H.:* J. Biol. Chem. **235,** 2595 (1960)
Ellis, A.: Quart. J. Med. **3,** 137 (1934)

* Az MTA Matematikai Kutató Intézet Biometriai Osztály vezetőjének: Dr. Juvancz Ireneusznak és munkatársának Csáki Péternek segítségükért ezúton is köszönetünket fejezzük ki.

Gegesi Kiss, P. és *Barta, L.:* Diabetes Mellitus im Kindesalter. Akademie-Verlag. Budapest. 1957
Hales, C. N. és *Randle, P. J.:* Lancet. **1,** 790 (1963)
Hales, C. N., Walker, J. és *Garland, J. B.:* Lancet. **1,** 65 (1965)
Krainick, H. G.: Mschr. Kinderheilk. **101,** 335 (1953)
Müller, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. **196,** 135 (1949)
Müller, F.: Ztschr. klin. Med. **146,** 68 (1950)
Persson, B., Larsson, Y. és *Sterky, G.:* Acta Paediat. Vol. **51,** Suppl. 135, 165 (1962)
Rabinovitch, I. M.: Canad. med. Ass. J. **61,** 367 (1949)
Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N. és *Newsholme, E. A.:* Lancet. **1,** 785 (1963)
Smith, M. E. és *Kik, M. C.:* J. Biol. Chem. **103,** 391 (1933)
Somogyi, M.: J. Biol. Chem. **174,** 189 (1948)
Sterky, G., Larsson, Y. és *Persson, B.:* Acta Paediat. **52,** 11 (1963)
Werk, E. E. és *Knowles, H. C.:* Diabetes. **10,** 22 (1961)
Werk, E. E., McPherson, H. T., Hamrick, L. W., Myers, J. D. és *Engel, F. L.:* J. Clin. Invest. **34,** 1256 (1955)

Debreceni Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmeklinikája és Gyermekklinikája

AZ EEG EPILEPTIFORM RENDELLENESSÉGEI PERIODIKUS HASI FÁJDALOM SYNDROMA ESETEIBEN*

KAJTOR FERENC és KASZÁS TIBOR

Közlésre érkezett: 1966. XI. 1.

Tíz évvel ezelőtt egyikünk *Kajtor* (1955) statisztikailag bizonyította, hogy a halántéklebenyi eredetű epilepsziás roham elemei között bizonyos autonóm-visceralis izgalmi jelenségek, főleg a hasi zsigerek, szív, légzés, vaso- és sudomotoros beidegzés területében jelentős arányban szerepelnek; sőt, kivételesen, a hasi élmények a roham legjellemzőbb megnyilvánulását képezhetik.

A gyermekkorban gyakori panasz a hasfájás, amelyet az iskolába kerülő gyermekeknek mintegy 7%-a említ *Harnack* (1953) statisztikája szerint; a hasfájás legtöbbször csekély jelentőségű, s éppen ezért e panaszt megtanulják figyelmen kívül hagyni a szülők. Vannak azonban kínzó hasi fájdalmak, amelyek hirtelen lepik meg a gyermeket; e viszonylag rövidtartamú rohamok periodikusan térnek vissza, nem ritkán, amikor a gyermek kedvére való tevékenységgel van elfoglalva. Ezekre a rosszullétekre jellemző a periumbilicalisan fellépő fájdalom, amely az epigastrium felé sugárzik ki bizonyos esetekben. A hasi fájdalomhoz fejfájás és az autonóm működések egyéb rendellenességei is gyakran csatlakoznak; olykor a szimptómákat az öntudat zavarai, sőt tudatvesztés is kísérheti. A roham objektív autonóm elemei a szubjektív panaszok lényeges élettani alapjára mutatnak. A roham rendszerint nappal, tudatos állapotban jelentkezik, de ha éjszaka alvás alatt, akkor a roham ébreszti a beteget (*Kellaway* és mtsai 1959—60).

A hasi fájdalmat, fejfájást és az epizódikus autonóm tüneteket *Wylie* és *Schlesinger* (1933) csoportosította egy entitásba, amelynek „a periodikus syndroma" elnevezést adták. E szerzők „a periodikus syndromát" központi idegrendszeri zavar megnyilvánulásának tekintették.

Livingston (1954) visszatérő hasi fájdalom rohamok miatt 20 gyermeket vizsgált meg és kezelt; ezeknek EEG leleteiről csupán ennyit ír: „Electroencephalographic studies revealed definite abnormalities in 16 cases . . . abnormally slow activity in seven cases, abnormally fast activity in five, bursts of

* Bucuresti-ben, 1965. okt. 14—16. között megrendezett „The Electroencephalography of Cerebral Paroxysmal States" nemzetközi symposionon tartott előadás.

spikes in two, and spike and wave forms of the petit mal variant type in two patients."

„Masked Epilepsy" c. könyvecskéjében *Wallis* (1956) 8 gyermeket ismertet, kiknek visszatérő, intenzív hasi fájdalmai voltak. Egy kivételével az ébrenléti EEG-ok súlyos rendellenességeket mutattak, amelyeket epilepsziára gyanús vagy epilepsziás jellegű bioelektromos mintának minősített. A kóros EEG főleg a parieto-temporalis, a temporalis vagy a temporo-occipitalis területben volt felvehető.

Apley (1959) kis monográfiát szentelt az abdominalis fájdalom diagnosztikájának és kezelésének. Egy kórházban kezelésben részesülő gyermekcsoport és egy másik, iskolában összeállított csoportban a kórkép több aspectusát tette vizsgálat tárgyává. Betegeinek megközelítően a fele csak enyhe fájdalmakról tett említést és kb. negyede számolt be heves hasfájásokról. Az ébrenléti EEG a kórházban elhelyezett gyermekek (93 eset) 19%-ában tartalmazott epileptiform tevékenységet, ill. gócos tüske kisülést, míg az iskolai csoport tagjainak (97 eset) csupán 10%-ában. Ezek a százalékok azonban nem mutattak szignifikáns különbséget a hasi fájdalom nélküli csoportban nyert értékekhez viszonyítva.

Kellaway, *Crawley* és *Kagawa* (1959) azt állította, hogy „Approximately 86% of the 459 cases which have been seen with episodic abdominal pain and headache . . . showed the 14 and 6/sec positive spike abnormality in sleep. The other 14% had various other types of electroencephalographic abnormalities (temporal spike foci, spike and wave activity, paroxysmal slow bursts, etc.) or showed normal electroencephalograms . . . the 14 and 6/sec positive spike pattern is not seen during an attack, instead paroxysmal generalized slow bursts are seen at such times . . ."

Schade és *Gofman* (1960) 46 „abdominalis epilepsziás" gyermeken végzett megfigyeléseket. „The electroencephalograms displayed a temporal focus in association with the bouts of abdominal pain in 22 cases; generalized dysrhythmia no focus in 16, higher potentials over left hemisphere in 1 and normal record in 7 cases were found."

Sheehy, *Little* és *Stone* (1960) 19 „abdominalis epilepsziás" betegről készült 26 alvási EEG-ot tanulmányozott. „A summary of the EEG changes shows that 1) the majority of these patients had either borderline or definitely abnormal electroencephalograms and 2) the most frequent changes (42%) consisted of rhythmical rectified spikes (14 and 6) second dysrhythmia."

Dagenais-Pérusse és munkatársai (1963) közleményükben 6 „abdominalis epilepsia" esetet elemeznek; mindegyik gyermek kóros EEG-ot produkált nyugalmi ébrenléti állapotban vagy fényingerlés hatása alatt. Öt esetben paroxysmalis vagy epileptiform tevékenység volt észlelhető a temporalis vagy az occipitalis areában, és 1 esetben centroencephalicus myoclonusos rángások.

Mindezen szerzők anyagukból kizárták a hasi pathologia okozta visszatérő hasi fájdalom eseteket.

Anyag és módszerek

A fájdalom syndroma jelentkezésének időpontja 4—14 év között váltakozott, tehát csaknem azonos volt az előbb említett szerzők által közölt kormegoszlási görbék adataival. A gyermekek, kevés kivétellel, a Gyermekklinikán részesültek részletes belgyógyászati és szerológiai kivizsgálásban, beleértve a vércukor szabályozás rendellenességeinek, a hasi pathologiának és a helminthiasisnak keresését is. (*Kaszás* és *Kajtor* 1964)

Az EEG vizsgálatokat az interictalis időszakban végeztük 38 gyermeken, ill. serdülőn, akiknek panaszai megfeleltek a paroxysmalis periodikus hasi fájdalom syndromának. Roham alatt csupán 2 EEG felvételt sikerült készítenünk.

Az EEG-ot 1955/56 típusú Kaiser-készülék 8 csatornájával vettük fel, s csak az utóbbi időben 16-csatornás Galileoval. — Elülső frontalis, centralis, parietalis és elülső, középső, hátsó temporalis elektródokat helyeztünk fel szimmetrikusan identikus pontokra, valamint a középvonalban a vertexre, és ezekből hossz- és harántirányú láncokat képeztünk; temporo-basalis focusra utaló jelek esetében nasopharyngealis elektródokat is behelyeztünk.

A nyugalmi ébrenléti állapotban a rutin felvétel magába foglalt 3 perc hyperventillatiot, előtte és utána 3—3 percig tartó folyamatos felvételt, s a végső szakaszban fehér fénnyel történő ingerlést különböző frekvenciájú felvillanásokkal. — Az ébrenléti felvételt 33 esetben Evipan altatás alatt, a barbiturát hatás minden fázisában folyamatos EEG elvezetéssel egészítettük ki, melynek folyamán rendszeresen alkalmaztunk sensoros ingerlést hang (villamos csengő, néven szólítás) és nociceptív (szúrás, csípés) ingerekkel. Az Evipan oldatot intravénásan adagoltuk 25 mg/10 sec, néhány esetben 25 mg/15 sec rátában, 250—500 mg összmennyiségben, az életkort és a toleranciát tekintetbe véve, a folyamatos delta tevékenység kialakulásáig.

Eredmények

1. A periodikus hasi fájdalom syndroma eseteink csoportjában jóval kevesebb fiú van mint leány; a fiúk aránya csak 29%-ot (11 eset) ér el, míg a leányok aránya 71%-ra (27 eset) rúg. Saját anyagunkhoz hozzáadva *Schade* és *Gofman* 26 fiú és 20 leány, *Wallis* 4 fiú és 4 leány esetét, valamint *Dagenais-Pérusse* és munkatársainak 6 leány betegét, a leányok (72) aránya 64%-nak bizonyult, míg a fiúké (41) 35%-ot tett ki. *Apley* anyagában a leányok kon-

tingense 22,7%-kal volt magasabb a fiúkénál. *Livingston*, továbbá *Kellaway* és munkatársai, *Sheehy* és munkatársai nem közölték eseteik nemi megoszlását.

Ezen adatok arra engednek következtetni, hogy a hasi fájdalom rohamokra hajlamosabbak a leányok mint a fiúk.

Egy kivételével, saját betegeinknek kínzó fájdalmat okoztak a visszatérő abdominalis rohamok; e rosszullétek különféle elemeinek gyakorisága anyagunkban az I. táblázatban van összefoglalva.

I. táblázat

Hasfájás	38	(100,0%)
Hányinger, hányás	18	(47,4%)
Intestinalis izgalom jelei	6	(15,9%)
Fejfájás (vascularis)	21	(55,2%)
Praecordialis fájdalom	3	(7,8%)
Elsápadás	12	(31,5%)
Kipirulás	3	(7,8%)
Izzadás	6	(15,6%)
Nyáladzás, könnyezés	2	(5,2%)
Hőemelkedés	2	(5,2%)
Bevizelés	1	(2,6%)
Szédülés, elgyengülés érzése	12	(31,8%)
Initialis focalis sensoros roham (arc, láb)	2	(5,2%)
Átmeneti zavartság	2	(5,2%)
Postictalis terminalis alvás, collapsus	23	(60,5%)

A különféle rohamelemek százalékos előfordulása periodikus hasi fájdalomsyndroma 38 esetében.

A hasi rohamoktól függetlenül jelentkezett enuresis nocturna 5 betegnél (13,1%); grand mal roham 4 másik esetben (10,5%); ecclampsia hyperpyretica-ról 5 (16,5%) gyermek szülei számoltak be.

Ismertetett betegeink altatás alatt felvett EEG-jaiban a domináló abnormitásnak a centralis régióban jelentkező tüskekisülés bizonyult. Ezért összehasonlítás céljából a II. táblázatban összefoglaljuk azokat a rohamelemeket, amelyeket a centralis területben levő epileptogen góc kisülése okozott 46 esetben.

II. táblázat

Hasi fájdalom	0	(0,0%)
Hányinger, hányás	4	(7,6%)
Intestinalis izgalom jelei	1	(2,1%)
Fejfájás	0	(0,0%)

Szívtáji fájdalom	2	(4,2%)
Elsápadás, szédülés	2	(4,2%)
Kipirulás, melegség érzés	2	(4,2%)
Verejtékezés	1	(2,1%)
Nyáladzás	2	(4,2%)
Hőemelkedés	0	(0,0%)
Bevizelés, vizelési inger	6	(13,0%)
Focalis sensori-motoros roham (feji képletek)	23	(50,0%)
Beszéd elakadás, motoros aphasia	6	(13,0%)
Focalis sensori-motoros roham (felső végtag)	25	(54,3%)
Focalis sensori-motoros roham (alsó végtag)	7	(15,2%)
Generalizált görcsroham	2	(4,2%)

A különféle rohamelemek százalékos előfordulása focalis sensori-motoros rohamok kapcsán (46 epilepsziás beteg).

2. Olyan fizikális vagy szerológiai eltérést, amely a hasi rohamokkal oki kapcsolatba lett volna hozható egyetlen esetben sem lehetett megállapítani.

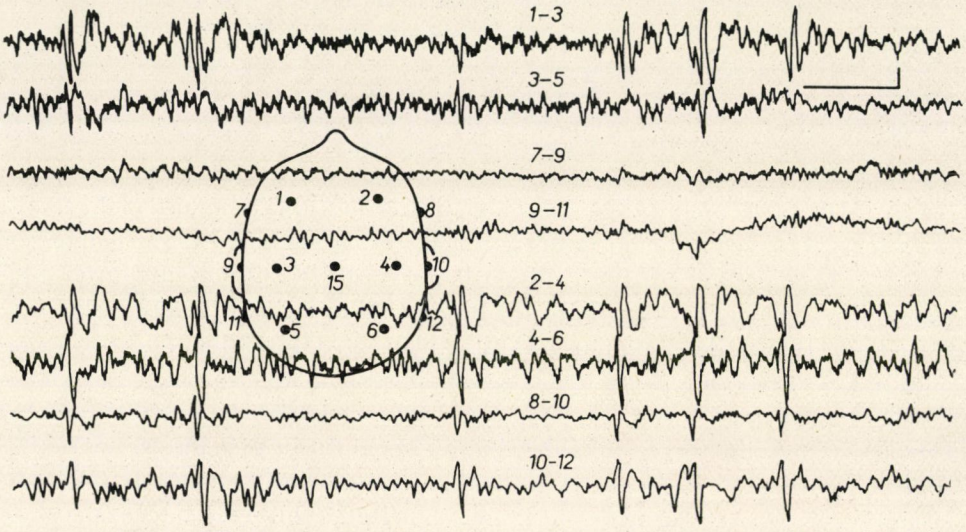
3. A nyugalmi ébrenléti állapotban készült EEG görbék háttér tevékenységének normális vagy kóros voltát a *Gibbs* és *Gibbs* (1950), valamint a *Fois-Low* (1961) atlasz alapján állapítottuk meg. Ötéves kor felett a magasfeszültségű, spontán delta csoportok már kórosnak minősültek, és az életkor növekedése, valamint az egyéb spontán ritmusokhoz viszonyított arányuk emelkedése szerint egyre inkább. Az 5—7 c/s ritmus jelentkezését hétéves korig fiziológiás jelenségnek tekintettük, s tízéves korig mérsékelt fokú meglassúbbodásnak (immaturitas jelének), ennél idősebb korban közepes fokú meglassúbbodásnak.

a) Ezeket a kritériumokat szem előtt tartva azt találtuk, hogy az EEG-oknak valamivel több mint a felében kóros ritmusok és epileptiform minták, ill. görcspotenciálok jelentek meg.

A nyugalmi ébrenléti állapotban nyert EEG-ok 43,3%-a (16 beteg) semmiféle kórosat nem mutatott. 56,7% (21 eset) rendellenes arányban tartalmazott az életkorhoz képest afiziológiás lassú ritmusokat, többnyire mindkét oldalt a rostralis vagy a hátsó területek felett. A meglassúbbodás változó feszültség növekedéssel társult; kifejezetten meglassúbbodott spontán alaptevékenység mindössze 13,5%-ban (5 eset), mérsékelt vagy közepes fokú meglassúbbodás 43,3%-ban (16 eset) volt megfigyelhető; 1 EEG nem volt kellően értékelhető.

Interictalis görcspotenciálok, tüskék vagy meredek hullámok 13,5%-ban (5 eset) jelentkeztek spontán (1. ábra) az ébrenlét alatt; magas, lassú hullámokból álló spontán burstök 2,7%-ban (1 eset) jelentek meg az egyik centrofrontalis terület felett. Hyperventillatio 1 esetben provokált epileptiform kisüléseket; ritmikus fényingerléssel photosensitivitást 2 esetben tudtunk fel-

fedni; 1 esetben 3 c/sec tüske-hullám mintát provokáltunk photo-cardiazol módszerrel. *Kellaway* és munkatársai a villogó fényingereket eredménytelenül alkalmazták nagy anyagukon. *Prechtl* (1959) ébrenléti állapotban intermittáló hangingerléssel paroxysmalis hullámokat váltott ki a temporalis lebeny felett 2 beteg EEG-jában, kiknek fő panaszát a visszatérő, rohamszerű hasi fájdalmak képezték. Az altatás alatt következetesen alkalmaztuk a hangingereket, de mindössze 3 esetben (8,1%) látszott a görcspotenciálok megjelenése kapcsolatban állani a hangingerléssel.



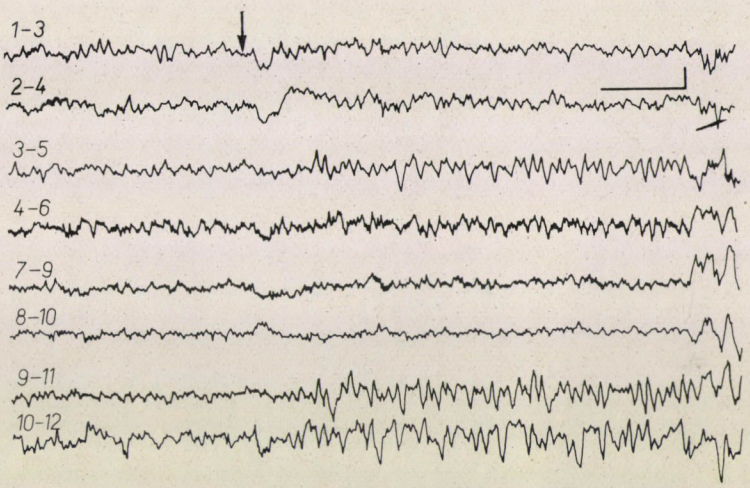
1. ábra. N° 252/64 ébrenléti spontán EEG; calibratio 50 uV és 1 sec. Az ábrán a számpárok az elektródok kapcsolását adják. — A magyarázó szöveget illetően lásd a közlemény „Eredmények" c. fejezetének 3. pontját itt és a többi ábrára vonatkozóan is. — Hatéves leány, aki szülési agykárosodást szenvedett, de nem oligophren. A hasi rohamot a jobb arcizomzat clonisálása vezeti be, amelyet hasfájás, fejfájás, nyáladzás követ

A spontán abdominalis fájdalomroham alatt felvett EEG-ot magasfeszültségű, 6—3 c/sec tevékenység jellemezte, amely nem tartalmazott görcspotenciálokat (2. ábra). A synchronisatio a legmagasabb fokot a temporalis lebenyek hátsó területei, olykor a frontalis régió felett érte el. *Kellaway* és munkatársai is csak lassú frekvenciájú, magas feszültségű ictalis EEG mintát írtak le.

b) Aktiválás céljából Evipan altatás 33 esetben történt; 4 beteg 2—3 alkalommal is részesült altatásos EEG vizsgálatban, 1 esetben pedig spontán alvásban is készült EEG. Az altatás csupán 3 esetben nem aktivált epileptiform tevékenységet, akik közül az egyik EEG-jában az altatás elnyomta az ébrenlét alatt spontán megjelenő kóros kisüléseket. Hasonlóan a bizonyított epilepszia esetekhez, az Evipan görcspotenciálokat aktivált az abdominalis

syndroma eseteiben is. A barbiturát hatás alatt észlelt kóros bioelektromos transiensek morfológiai megoszlása a 30 esetben az alábbi táblázatban van feltüntetve:

Tüskék a centralis vagy/és a frontalis területben ...	24	(80,0 %)
Tüskék az egyik basotemporalis régióban	1	(3,3 %)
Frontalis negatív meredek hullámok	2	(6,7 %)
Konvulzív „mitten"-ek a frontalis régióban	3	(10,0 %)
	30	100,0 %

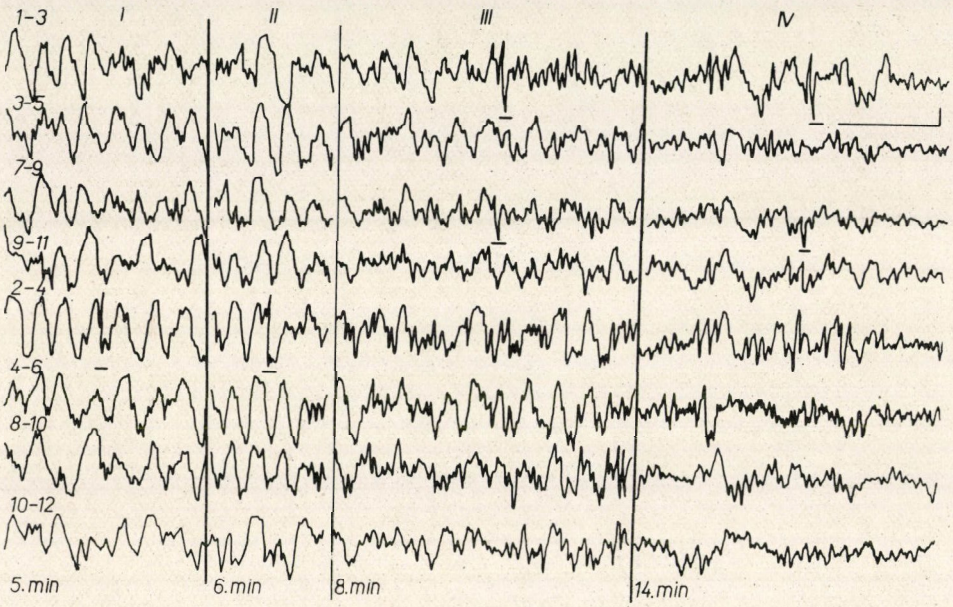


2. ábra. N° 1719/60 ébrenléti spontán EEG; a nyíl a hasi fájdalomroham kezdetét jelöli; a roham alatt mindkét félteke felett magas feszültségű lassú tevékenység, hátsó temporalis maximummal. — Tízéves leány, agykárosodásra utaló adat nincs

c) A tüske kisüléseket megszámláltuk 23 beteg altatásos EEG-jában amelyekben egymástól függetlenül mind centralis, mind elülső frontalis feszültség maximumot mutató epileptiform kisülések voltak identifikálhatók. A tüske kisülések az 1/min frekvenciát 13 esetben érték el. A centralis tüskék kifejezett számbeli túlsúlyát 11 EEG-ban, a frontalis tüske tevékenység dominanciáját 6 görbében lehetett megállapítani. Az asynchron centralis és elülső frontalis kisülések száma csaknem azonos volt 7 másik EEG-ban. Összesen 445 tüske kisülést verifikáltunk s ezek közül 287 (64,4%) centralis feszültség csúcsot mutatott (4. ábra).

Így tehát az altatásban észlelt leggyakoribb kisülés minta az egyedül, ritkán sorozatban felbukkanó, centralis elhelyezkedésű tüske volt, amelynek tartama kivételesen haladta meg a 80 msec-ot. A kisülések irreguláris időközökben bukkantak fel, többnyire az egyik félteke felett, gyakran váltakozva a jobb vagy bal oldalon, olykor egyidejűleg a két félteke identikus pontjain (5. ábra). Az ébrenlét alatt jelentkező görcspotenciálokhoz viszonyít-

va, az Evipan hatás lényegileg nem modifikálta az epileptiform kisüléseket jelző potenciálok morphologiáját, csupán tartamukat rövidítette meg kissé. A centralis területben kiemelkedő negatív görcspotenciálok a barbiturát narcosis kezdetén szaporodnak fel, az Evipan adagolás 2—3. percében, majd a narcosis elmélyülése folyamán (4—5. perc) számuk hirtelen lecsökken. A hexobarbital hatás gyors enyhülése lehetővé teszi, hogy egy újabb, laposabb és elnyúlóbb aktivációs csúcs alakuljon ki az elvezetés 6—10. percében,

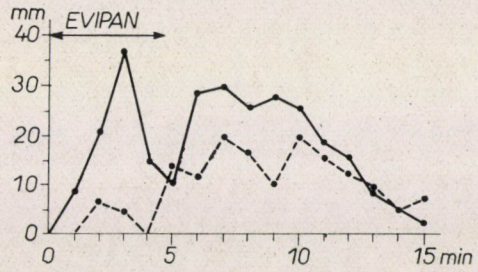


3. ábra. N° 1719/60 az előbbi leányról négy évvel később készült altatásos EEG. — Az ábra felső részén a római számok a felvétel 4 szegmentumát jelzik; az arab szám azt mutatja, hogy a szegmentum a barbiturát hatás melyik percében vétetett fel, az időt az Evipan adagolás kezdetétől számítva. — Az I—II. szegmentum a narcosis elmélyülése alatt, a III. szegmentum a narcosis kezdeti enyhülésének szakában, a IV. szegmentum az ébredést megelőző fázisban készült. — A rövid horizontalis vonalak a tüske kisüléseket jelzik, a többi ábrán is

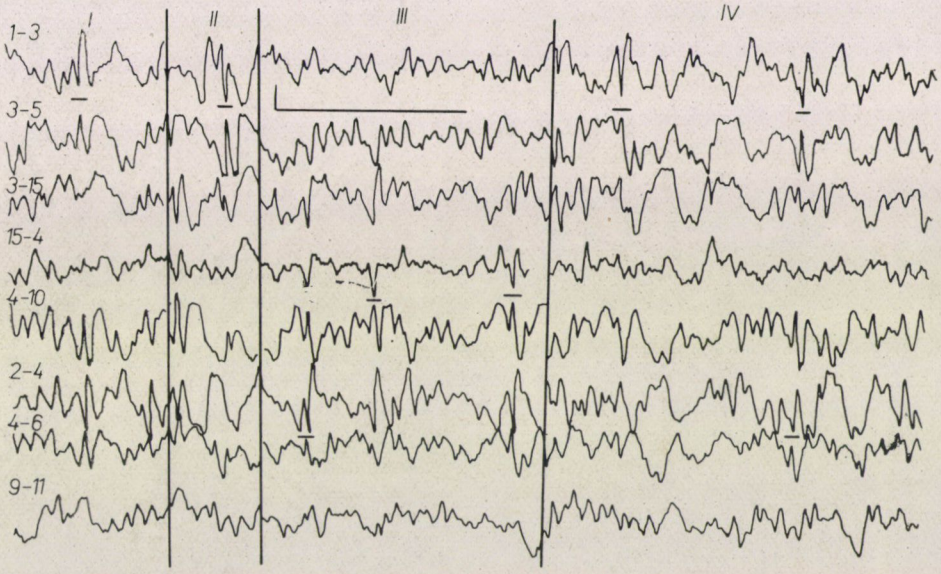
mely után néhány perc alatt megritkulnak majd eltűnnek a centralis tüskék (4. ábra).

Az elülső frontális területben fellépő negatív tüske kisülések számára csak kevéssé kedvező a kezdeti barbiturát hatás, így ezek aktivációja is valamivel később indul meg. A frontalis tüskék száma azonban az 5. perctől kezdve kifejezetten emelkedik s a centralis kisülések gyakorisági grafikonjával párhuzamosan fut le a frontalis tüskék számát ábrázoló grafikon is, de jóval kisebb percenkénti értékekkel.

4. Az epileptiform kisülés morphologiáját, potenciál dombjának elhelyezkedését, kiterjedését, epicentrumának ide-oda tolódását altatásban jól



A *4. ábra.* 23 altatásos görbe tüskekisüléseinek percenként összesített száma. A folyamatos vonal a rolandicus és a vertex spike-ok számát, a szaggatott vonal a frontalis tüskéket tünteti fel; az abszcisszán levő számok az Evipan adagolás kezdetétől eltelt perceket mutatják, az ordinata számai pedig a kisülések percenkénti mennyiségét; a vízszintes nyíl mutatja az Evipan adagolás átlag tartamát a 23 EEG felvételen történt bejegyzések alapján

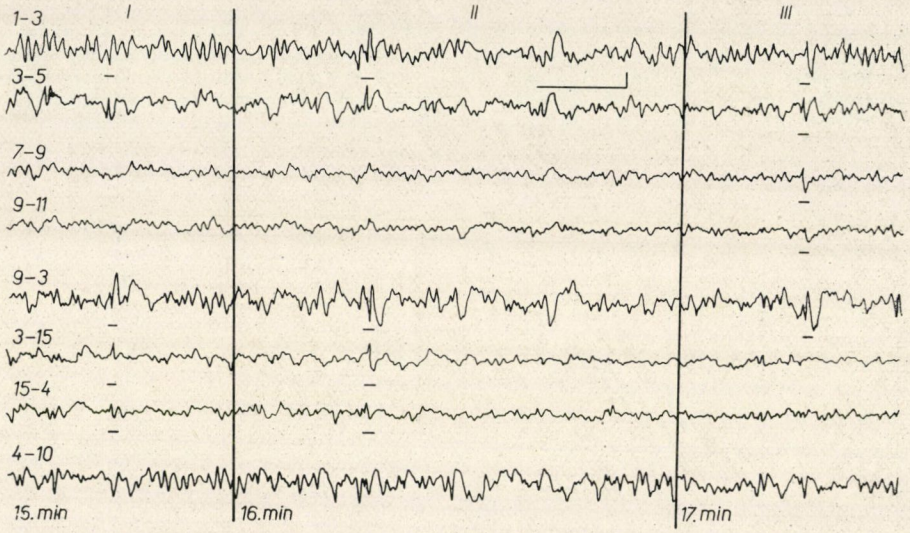


5. ábra. N° 600/64 görbéből származó szelvények az Evipan adagolás 4—5. percében készültek, 60 mm/sec papír sebességgel. — Jól felismerhető az I. és IV. szelvényen a vertexen kulmináló, mindkét centralis területre szélesen ráterjedő epileptiform kisülés; a II—III. szelvényen független bal és jobb rolandicus kisülés. — Kilencéves leány; hathónapos korában lázas, kis epilepsziás rohamok. A hasi fájdalomrohamot a baloldali ajkak, arc és láb elzsibbadása vezeti be, majd heves hasi fájdalom, szívdobogás és praecordialis fájdalom, később zavart tudat-állapot jelentkezik

lehetett tanulmányozni. A kisülés epicentrumának meghatározásához elsősorban a bipolaris technikával észlelhető fázisváltozásokat használtuk fel. Az ábrákon felismerhető, hogy a hosszanti sorokba kötött elektródák kapcsolása rostro-caudalis irányban történt, míg a harántsort képező elektródák összekötése balról jobbra. Az azonos irányú láncokban, melyek homológ

területeket hidaltak át, az elektródközi távolságok egyenlőek és állandóak voltak.

A bipolaris elvezetésekben észlelt tüskék morfológiai elemzése arra enged következtetni, hogy ugyanazon személy agyi electrogenesise különböző fekvésű és kiterjedésű areákban produkálhat epileptiform kisüléseket, egydejűleg vagy egymástól függetlenül.

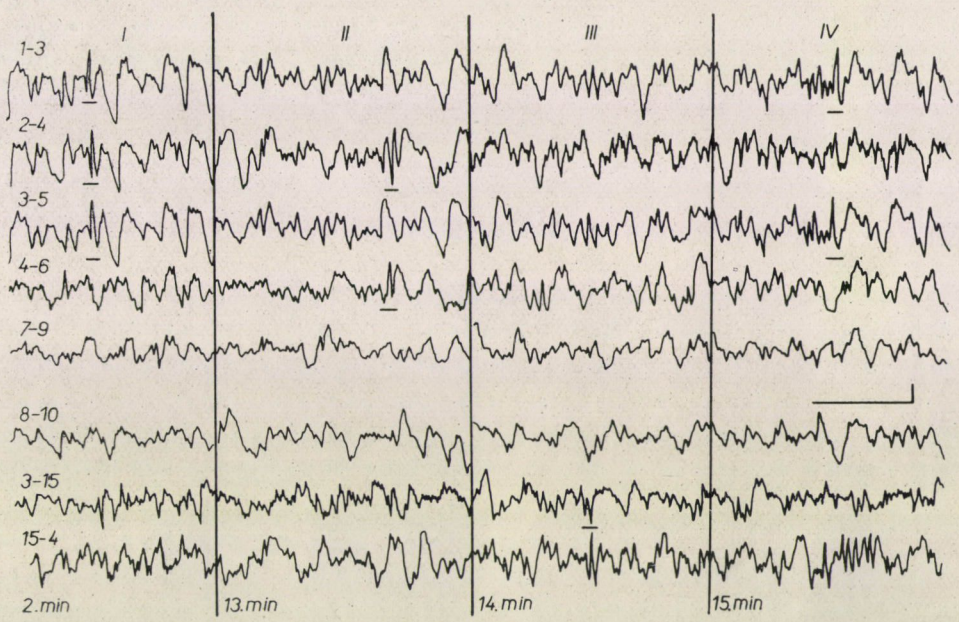


6. ábra. N° 564/64 a narcosis utolsó, elhúzódó fázisában történt elvezetés. — Az I—II. szegmentumban bal rolandicus spike-ok, a III. szelvényben az egész bal féltekére ráterjedő, frontalis epicentrumot képező epileptiform kisülés. — Tízéves fiú, szülési agykárosodást szenvedett; hároméves kora óta heves hasi fájdalomrohamok fejfájással együtt

Az 5. ábrán (I. és IV. szelvény) láthatók a fronto-centralis és a centro-parietalis elektródpárok által mindkét félteke felett egyidejűleg felvett görcspotenciálok. A centralis elektródoknál jelentkező fázis megfordulás világosan jelzi, hogy az epileptiform kisülés epicentruma mindkét oldalon a centralis elektród alatt vagy közvetlen közelében helyezkedik el. Ugyanekkor a harántirányú elektródláncban nem jelenik meg a tüskekisülés a középvonalbeli elektródhoz kapcsolt centralis párokban, de negatív fázissal kiemelkedik a jobb centro-temporalis elektródpárban. Ezek a fázis- és feszültség-viszonyok azt jelzik, hogy a középvonalbeli elektród mindkét oldalsó centralis elektróddal együtt ekvipotenciális területben fekszik, egy nagykiterjedésű, a vertexen kétoldalt szimmetrikusan elterülő centralis epileptiform kisülés előterében. Ugyanezen ábrán (III. szegmentum) a jobboldali centralis areában ritmikusan jelentkeznek viszonylag kis kiterjedésű tüske kisülések, amelyeknek epicentruma a jobb centralis elektródnál helyezkedik el, a fázis megfordulás alapján.

Az 5. ábra II. szegmentumában egy-egy kisebb kiterjedésű, független bal- és jobboldali centralis kisülés identifikálható.

A 6. ábra I-II. részében a bal fronto-centralis és a centro-parietalis pár közötti fázis megfordulás mutatja, hogy a kisülés epicentruma a bal centralis elektródnál van; továbbá, a kisülés a temporalis lebenyre nem terjed ki. Ugyanez a kisülés a harántláncban szintén centralis feszültség csúcsot mutat. A haránt elektródlánc által felvett tüskék fázis és feszültség jellemzői is azt



7. *ábra.* N° 287/65 narcosisban készült felvétel. Az I. és IV. szegmentumban bal frontocentralis és jobb elülső frontalis egyidejű epileptiform kisülés; a II. szegmentumban jobb rolandicus tüske, amely kapcsolatban látszik lenni a hangingerléssel (csengő); a III. szelvényen kis kiterjedésű vertex spike kisülés

bizonyítják, hogy a centralis kisülés a bal középső temporalis és a középvonalbeli elektród között foglal helyet, s az elektromos mezőnek csak a széle terjed valamivel a középvonalon túl jobbra. — Viszont a III. szegmentumban látható kisülés, melynek feszültsége a bal elülső frontalis területben kulminál, ráterjed a bal halántéklebeny elülső részére is, bár alacsonyabb feszültséggel. Az elektromos mező a jobb féltekére nem húzódik át s feszültsége caudalisan fokozatosan csökken.

A 7. ábrán szintén plurifocalis epileptiform tevékenység tűnik fel; az I. szelvényen baloldali frontocentralis és jobboldali elülső frontalis negatív kisülés jelenik meg synchron. A II. szelvényen jobboldali rolandicus kisülés látható fázis megfordulással a centralis elektródnak megfelelően. A III. szel-

vényen a harántirányú elektródlánc a vertexről vesz fel kis kiterjedésű tüske kisülést, melynek epicentruma a fissura longitudinalis közvetlen közelében van.

5. A hasi rohamokat évekkel megelőző agyi károsodás lehetősége 13 esetben volt felderíthető; szülési károsodásról 3 esetben, meningo-encephalitisről 1 esetben nyertünk adatokat; a gyermekkor első éveiben 6 gyermek hozzátartozói észleltek lázas állapottól provokált epilepsziás görcsrohamokat (ecclampsia hyperpyretica-t); 3 esetben jelentkeztek típusos epilepsziás rohamok a hasi fájdalommal kapcsolatban vagy függetlenül. *Sheehy* és munkatársai betegeik 31%-ában verifikáltak valamilyen epilepsziás roham típust, elsősorban lázas görcsöket. *Schade* és *Gofman* anyagának 54%-ában jelentkeztek lázas állapotban epilepsziás rohamok.

Megbeszélés

Betegeink abdominalis paroxysmusainak epileptiform fellépése volt, de lefolyásuk rendszerint jobban elhúzódott mint akár a focalis sensoros vagy motoros rohamoké, akár a generalizált görcsöké szokott. A roham alatt betegeink magatartása az intenzív fájdalom valamint a társuló egyéb autonóm rohamelemek okozta kínzó discomfortot tükrözte. Általában sokkal súlyosabbak voltak a hasi rohamok mint az *Apley* által elemzett gyermekek csoportjában.

Továbbá, eseteink jelentős hányadának anamnesisében típusos epilepsziás rohamok is szerepeltek. Az altatásban nyert EEG-ok 83,3%-a mutatott focalis vagy plurifocalis tüske kisüléseket. A kisülések epicentruma túlnyomóan a sulcus Rolandi középső harmada fölött, ritkábban a vertexen volt észlelhető. Az elülső frontalis negatív tüskék száma jóval kisebb volt mint a rolandicus tüske potenciáloké. Az ismertetett epileptiform kisülések electromorphologiája megegyezett a centralis, ill. frontalis epileptogen laesiok csoportjában Evipan hatás alatt felvett tüskék morphologiájával. (*Kajtor* 1964.)

Mindezek alapján indokoltnak látjuk, hogy a fentiekben általunk elemzett 38 beteget az „epilepsia határterületébe" soroljuk; sőt, közülük azokat, akiknek valódi epilepsziás rohamai is voltak, epilepsziásoknak tekintsünk. Ezzel szemben *Apley* (1959) úgy találta, hogy anyagában az epileptiform vagy más abnormalis EEG aránya nem volt magasabb a hasi fájdalomról panaszkodó gyermekek csoportjában mint a kontrol csoportban; az általa közölt összefoglaló EEG leletekből sajnos, nem lehetséges a lokalizációs viszonyokra és az elektromorfológiai jellemzőkre kielégítő felvilágosítást nyerni. *Apley* arra a következtetésre jutott, hogy az epilepsia és a visszatérő hasi fájdalom között ritkán lehet összefüggést találni. Anyagának nagyobb részét psychiatriai betegnek tekintette, s mint ilyet psychotherapiával eredményesen tudta kezelni.

Ez a tény azt látszik bizonyítani, hogy *Apley* nem törekedett a visszatérő hasi fájdalom syndroma esetek verifikálására, hanem válogatás nélkül bevette anyagába mindazokat, akiknek a kiújuló hasi fájdalom képezte panaszát.

Az általunk észlelt rolandicus, vertex és elülső frontalis negatív tüskék pathophysiologiai jelentőségét kell még megvitatnunk. Több mint 4 000 Evipan altatásban felvett EEG elemzése alapján állíthatjuk, hogy a rolandicus és vertex tüskék igen ritkán észlelhetők olyan felnőtteken, akiknek nem voltak még focalis sensoros, motoros vagy sensori-motoros rohamai. A centralis területek epileptogen gócai pedig viszonylag ritkán okoznak abdominalis sensatiokat is tartalmazó partialis rohamokat (II. táblázat). Másrészt, az abdominalis fájdalom syndroma keretében igen ritkán lehet felfedni sensoros vagy motoros rohamelemet (I. táblázat). A frontalis polus kis epileptogen laesiojának kisülése olykor indukálhat initialis abdominalis izgalmi jelenségeket; a fissura longitudinalis falát képező agyállomány discret epileptogen gócaiból eredő rohamokra jellemzőnek mondhatók az abdominalis, genitalis és egyéb visceralis izgalmi jelenségek, amelyek azonban többnyire tonusos és posturalis motoros történésekkel társulnak. [*Kennedy* (1959)].

Eseteinkben, néhány kivétellel, csak visceralis-autonom rohamok voltak megfigyelhetők. Így nem valószínű, hogy a centralis areak felett valamint a vertexen megjelenő interictalis negatív tüskék a somatosensoros vagy a somatomotoros specifikus nagyagykérgi idegsejtekből erednének. Viszont feltételezhető az, hogy a sensori-motoros kérgi területekben vannak nonspecifikus képletek, amelyekből serkentő impulsusok jutnak a hypothalamuson át a gastrointestinalis csatorna izomzatához; esetleg az abdominalis fájdalomroham alatt borborygmus is észlelhető a hasfalon át. Továbbá az is feltételezhető, hogy a rolandicus és a vertex tüskék az említett nonspecifikus állományoknak pathologiás hyperexcitabilitását, irritatív focusait jelölik meg. [*Downman* (1951, 1955)].

Állatokban a somatosensoros kéregben splanchnicus projekciós területeket lehetett kimutatni (*Amassian* 1951, *Downman* 1951, 1955). Lehetséges, hogy a gastrointestinalis motilitást befolyásolni képes a sensori-motoros kéreg a formatio reticularison át (*Eliasson* 1960). A sensorimotoros kéreg része azoknak a cortex területeknek, amelyekről *French* és munkatársai (1955) mutatták ki, hogy az agytörzsi reticularis rendszerekhez projiciálnak. Nem valószínű, hogy a stimuláló hatás azt bizonyítaná, hogy ezek a kérgi areák specifikusan vannak kapcsolatban a gastrointestinalis regulatioval. Ezt a felfogást megerősíteni látszik az a tény, hogy *Penfield* (1954) a centralis kéreg felszínének elektromos ingerlésével epilepsziásokon nem tudott kiváltani abdominalis zsigeri reakciókat. „Seizures in which the manifestations are limited to the alimentary system are quite rare . . . The tissue abnormality and the actual electrographic abnormality, as well as the stimulation focus, seem to be most often in the cortex

of the insula . . . fusiforn gyrus, hippocampal gyrus, amygdaloid nucleus, and uncus, . . . as well as in the circuminsular cortex."

Eliasson (1960) azonban lehetségesnek tartja, hogy mind afferens, mind efferens pályák haladnak a gastrointestinalis traktushoz a hypothalamuson keresztül. *Dell* és *Olson* (1951) kimutatta a vagalis projekciókat az amygdaloid régióhoz állaton; ez a lelet magyarázatot adhat azokra az esetekre, amelyekben egyoldali basotemporalis elektromos góchoz társultak az epileptiform abdominalis rohamok.

Az utóbbi évtizedben több szerző szentelt figyelmet az úgynevezett „rolandic spike"-oknak. *Vizioli* (1962) rövid áttekintést adott e szerzők munkáiról. Hangsúlyozta, hogy ez az EEG lelet a centralis régiók reaktív megjelenési formája, amely jellemző a gyermekkorra, ill. egy bizonyos maturatiós fejlődési fokra. A gyermekben a praerolandicus régiók preferentialis állományok, amelyek rendkívül magas irritabilitást tudnak mutatni. A rolandicus tüskék a gyermekkori jóindulatú morpheas attakok interictalis aequivalenseinek tekintendők; az EEG rendellenességei azonban a klinikai gyógyulás után még évekig visszamaradhatnak.

Az előzőekben ismertetett megfigyeléseinkből, valamint az említett irodalmi adatokból azt a következtetést lehet levonni, hogy mind az általunk tanulmányozott centralis és vertex spike tevékenység, mind a *Kellaway*, *Crawley* és *Kagawa* (1959—60) által bizonyított 14—6 c/sec pozitív tüskeminta jellemző biofizikai correlatuma a periodikus hasi fájdalom syndromának a barbiturát hatás alatt, ill. spontán alvásban. A rolandicus és vertex spike-ok feltehetően a nagyagy kéreg nonspecifikus visceromotoros képleteinek convulsoid hyperexcitabilitását, míg a 14—6 c/sec pozitív tüske futamok a hypothalamus kórosan fokozott irritabilitását tükrözik. Ez az abnormalisan magas excitabilitas képezheti pathophysiologiai alapját a recurrens hasi fájdalom együttesnek, mely azonban függvénye még az életkornak is. *Little* és *Bevilacqua* (1962) bizonyítani tudta, hogy a hypothalamus és a ventralis mesencephalon tumor okozta compressioja 14—6 c/sec pozitív spike dysrhythmiával társult.

Hangsúlyoznunk kell, hogy az idézett szerzők közül csak *Kennedy* demonstrálta a vertex spike kapcsolatát az abdominalis izgalmi jelenségeket produkáló epileptogen focusszal, s *Vizioli* csupán hivatkozott a rolandicus spike-ok és az abdominalis fájdalomrohamok közötti összefüggésre.

A szülés és egyéb fejtrauma okozta agysérülésnek, valamint az encephalitisnek valószínűsége *Schade* és *Gofman* (1960) patienseinek 54%-ában, a *Kellaway* és munkatársai által tanulmányozott egyének 37%-ában, *Sheehy* és munkatársai anyagának 26%-ában és saját eseteink 34%-ában volt megállapítható.

Jóllehet jellegzetes interictalis tüske tevékenységet észleltünk eseteink nagy többségében, és az alkalmazott anticonvulsansok (Diphedan, Sacerno,

barbiturát) általában hatásosnak bizonyultak, mégis a „periodikus hasi fájdalom syndroma" elnevezést előnyben részesítjük az „abdominalis epilepsia"-val szemben, a kórkép benignus volta miatt. Ez utóbbit olyan rohamok számára kellene fenntartani, amelyekben a domináns hasi fájdalom focalis sensorimotoros roham elemekkel társul, vagy az autonom rohamok mellett már a gyermekkorban generalizált görcsölés is jelentkezik, továbbá, amely rohamok a sexualis érzés befejeződése után továbbra is jelentkeznek.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők elemezték 38 intenzív hasi fájdalom paroxysmusoktól szenvedő gyermek és serdülő ébrenléti állapotban és Evipan altatás alatt felvett EEG-jait.

Az ébrenléti EEG-oknak 56,7%-a tartalmazott spontán afiziológiás lassú ritmusokat, és epileptiform abnormitásokat 13,5%-a. — Az altatásos felvételek 83,3%-ában jelentkeztek típusos spike-ok. A spike kisülések 64%-ának epicentruma a Rolando barázdánál és a vertexen mutatkozott egyik vagy mindkét félteke felett, a többi a frontális régióban; 1 esetben elülső basotemporalis tüske focus volt lokalizálható, 1 másikban pedig generalizált 3 c/sec tüske-hullám tevékenység volt provokálható; a plurifocalis epileptiform tevékenység nem volt ritka.

Epileptogen agyi laesio lehetősége a betegek 31%-ában volt felfedhető, akiket ezért epilepsziásoknak tekintenek; a fennmaradó 69%-ot az „epilepszia határterületébe" sorolják, az életkortól (immaturitástól) függő, benignus cerebralis rendellenességet tételezve fel.

Hivatkozva a gastrointestinalis regulatiora vonatkozó élettani kutatások eredményeire, és epilepsziás embereken végzett megfigyelésekre, szerzők úgy vélik, hogy a rolandicus és vertex spike-ok a sensorimotoros nagyagykéreg nonspecificus visceromotoros elemeinek convulsoid hyperexcitabilitását jelzik. Indokolt tehát a visszatérő abdominalis fájdalom syndroma eseteiben az anticonvulsiv therapia.

IRODALOM

Apley, J.: The Child with Abdominal Pains. Blackwell, Oxford, 1959.
Amassian, V. E.: J. Neurophysiol. **14,** 433 (1951).
Dagenais-Pérusse, P., Baril, E., Oudahi, S. és *Ciaburro, H.:* La Semaine des Hopitaux (Annales de Pédiatrie) 39e année, **49/11,** 237 (1963).
Downman, C. B. B.: J. Physiol. **113,** 434 (1951).
Downman, C. B. B.: J. Neurophysiol. **18,** 217 (1955).
Dell, P. és *Olson, R.*; Compt. rend. Soc. biol. **145,** 1088 (1951).
Eliasson, S.: Acta physiol. scandinav. **26,** Suppl. 95 (1952).
Eliasson, S.: Acta physiol. scandinav. **30,** 199 (1954).
Eliasson, S.: In Field, J., Magoun, H. W., Hall, V. E. (Editors) Handbook of Physiology. Section 1. Neurophysiology, Vol. II. 1163. Waverly, Baltimore, 1960.
French, J. D., Hernández-Peón, R. és *Livingston, R. B.:* J. Neurophysiol. **18,** 75 (1955).
Fois, A. és *Low, N. L.:* The Electroencephalogram of the Normal Child Thomas. Springfield, Ill. 1961.
Gibbs, F. A. és *Gibbs, E. L.:* Atlas of Electroencephalography, Vol. I. Addison—Wesley, Cambridge, Mass. 1950.
Harnack, G. A. Y.: Das Wesen und die soziale Bedingtheit frühkindlicher Verhaltensstörungen. Karger, Basel, 1953.
Kajtor, F.: Acta med. Acad. Sci. hung. **8,** 217 (1955).
Kajtor, F.: Acta med. Acad. Sci. hung. **20,** 37 (1964).
Kaszás, T. és *Kajtor, F.:* Orvosi Hetilap. **105,** 725 (1964).
Kellaway, P., Crawley, J. W. és *Kagawa, N.:* Epilepsia. **1,** 466 (1959—60).

Kennedy, W. A.: Brain. **82,** 147 (1959).
Livingston, S.: The Diagnosis and Treatment of Convulsive Disorders in Children. Thomas, Springfield, 1954.
Little, S. C. és *Bevilacqua, A. R.:* Arch. Neurol. **6,** 324 (1962).
Penfield, W. és *Jasper, H. H.:* Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Little, Boston, 1954. p. 436.
Prechtl, H. F. R.: EEG Clin. Neurophysiol. **11,** 511 (1959).
Schade, G. F. és *Gofman, H.:* Pediatrics. **25,** 151 (1960).
Sheehy, B. N., Little, S. C. és *Stone, J. J.:* J. Pediat. **56,** 355 (1960).
Wylie, W. G. és *Schlesinger, B.:* Brit. J. Child. Dis. **30,** 1 (1933).
Wallis, H. R. E.: Masked Epilepsy. Livingstone, Edinbourgh—London, 1956.
Vizioli, R.: Epilepsia. **3,** 1 (1962).

Debreceni Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmeklinikája

A CEREBRALIS EREDETŰ ENURESIS NOCTURNA PATHOMECHANISMUSÁNAK ELEMZÉSE EEG ÉS CYSTOMETRIA SEGÍTSÉGÉVEL

KAJTOR FERENC, ÓVÁRI IMRE és ZSADÁNYI OTTÓ

Közlésre érkezett 1966. XI. 1.

Az utóbbi években az autonóm-visceralis beidegzés agyi eredetű paroxysmalis zavarai közül a periodikus hasi fájdalom syndromához, valamint a visszatérő enuresis nocturnához csatlakozó agyi bioelektromos rendellenességeket tanulmányoztuk. A hasi fájdalom syndroma esetekben végzett megfigyeléseinket már közlésre adtuk.

Az enuresis nocturnát fenntartó agyi abnormitás elektrofiziológiai megnyilvánulásait pedig jelen tanulmányunkban ismertetjük és értékeljük.

Óváry, *Égerváry* és *Zsadányi* (1959) 50 különféle eredetű enuresis nocturnát produkáló fiatal katonát vizsgált saját módszerükkel, és 22 esetben tudott Evipan altatással, vagy az altatásnak és suprapubicusan alkalmazott hűtésnek kombinálásával kiváltani enuresist. E teszttel párhuzamosan EEG-ot is készítettek 8 esetben, és azt találták, hogy az enuresis az elmélyülő narcosisnak a delta tevékenység által jellemzett szakában következett be; egyébként az EEG-okat ők nem elemezték. Eljárásuknak egy kiegészített változatát — amelyet a későbbiekben részletesen leírunk — használjuk ma is klinikánkon. *Óváry* és munkatársai feltételezték, hogy mind a narcosisban spontán bekövetkező, mind a provokált enuresis a visszatérő ágybavizelés organikus eredetét bizonyítja, míg a teszt negatív kimenetele a bevizelés psychogen, „funkcionális" eredetére utal.

Az enureticus gyermekek és serdülők agyi bioelektromos rendellenességeit viszonylag kevesen tanulmányozták. *Hodge* és mt. (1952), *Cattell* és *Pacella* (1950), *Gunnarson* és *Melin* (1951). A tanulmányok közül kiemelkedik *Turton* és *Spear* (1953) munkája, amelyben „The EEGs from 100 cases of sever enuresis but without any discoverable organic condition were studied . . . Only 26 of these were completely normal . . . 28 showed a too slow or immature type of record . . . 22 in all were of an epileptiform type with 14 of these showing typical seizure patterns either at rest or during activation procedures . . . Two showed a focus in the left temporal lobe . . . There was one . . . with a well marked delta-and-spike focus in the left parietal lobe". — Rolandicus spike-okról nem történt említés. — A szerzők csak ébrenléti állapotban vettek fel EEG-ot.

Gastaut, *Roger* és *Favel* (1960) leírta a petit mal epilepsia enureticus típusát; 4 beteg egyszerű nappali és éjszakai enuresise társult 3 c/sec kisülésekkel, 9 beteg absance-át bevizelés követte vagy a myoclonusos kisülések alatt vagy az absance végén. *Vizioli* (1962) is megfigyelt 5 enureticus petit mal esetet.

Anyag és módszerek

Enuresis nocturna miatt 185 beteget vizsgáltunk ki klinikánkon; közülük 56 (30%) volt nőnemű és 129 (70%) hímnemű; ez a nemi megoszlás igen közel áll a *Turton* és *Spear* által észlelt 37% leány és 63% fiú arányhoz. *Hallgren* (1957) szerint „the morbidity risk for nocturnal enuresis is significantly higher in the male sex". — Anyagunkból kizártuk a katonai szolgálatra behívottakat. — A vizsgálatkor feljegyzett életkor 5—57 év között váltakozott; a 16 éven felüliek csoportja mindössze 16%-ot (29 beteg) tett ki; a 7—13 évesekből adódott az anyag 63%-a (118 beteg); a legnépesebb csoportot (40 beteg, 21%) a 12—13 évesek képezték, míg az 5—6 évesek aránya csak 7%-ot (12 beteg) ért el. Ezzel szemben *Turton* és *Spear* anyagának legnagyobb korcsoportját éppen az 5—6 évesek (28%) adták, s a 16 éven felüliek aránya a 8%-ot nem haladta meg.

Betegeinknek csak egy kis csoportjában jelentkeztek a bevizelések mind éjjel alvásban, mind nappal ébrenléti állapotban; ezzel szemben *Turton* és *Spear* anyaga főleg ilyen súlyos enuretikusokból tevődött össze.

A neurológiai és urológiai vizsgálat alapján anyagunkból kizártuk az extracerebrális eredetű hólyag működés zavar okozta enuresiseket és a mentalisan defectiv egyedeket is.

1. Az EEG elvezetések fekvő helyzetben történtek; többnyire az 1955/56 típusú Kaiser-készülék 8 csatornáját használtuk, s csak az utóbbi két évben készítettük a felvételeket a 16-csatornás Galileoval. — Elülső frontalis, centralis, parietalis, elülső, középső és hátsó temporalis elektródokat helyeztünk fel a féltekék identikus pontjaira, s ezekből hossz- és harántirányú láncokat képeztünk. Ahol lehetséges volt, nasopharyngealis elektródokat is betoltunk. Az esetek egy részében átlag elektród használatával monopolaris elvezetéseket is készítettünk.

Nyugalmi ébrenléti állapotban a rutin EEG magába foglalt 3 perc hyperventillatiot, előtte és utána 3—3 percen át tartó folyamatos elvezetést, s a végső szakaszban fehér fénnyel ritmikus ingerlést különböző frekvenciájú felvillanásokkal.

2. Az ébrenléti EEG elkészítése után a kiürített húgyhólyagot hypermangánnal színezett 0,85%-os NaCl oldattal töltöttük fel a sterilitás biztosítása mellett, mígnem kifejezett vizelési inger jelentkezett micturitio nélkül.

A feltöltés után 122 betegből a katétert eltávolítottuk és gondoskodtunk a vizelet felfogásáról.

Az intravesicalis nyomás változásait üvegcsöves vízmanométerrel mértük, melyet a katéter végébe rögzítettünk és 0-pontját a symphysis pubis magasságában helyeztünk el 63 betegben. Feljegyeztük az ébrenléti nyugalmi intravesicalis nyomás értékét, és a cystometriával kombinált EEG regisztrálást folytattuk altatásban az Evipan adagolás kezdetétől az EEG felvételének végéig. Az életkortól függően, az Evipant 25 mg/15—10 sec ütemben i. v. fecskendeztük be, mígnem az EEG-ban a folyamatos delta tevékenység az egész agy felett kifejlődött. Ez az állapot, nagyszámú altatásos felvételeink elemzése alapján, megfelel a közepesen mély narcosisnak. *Kajtor* (1964). Ha az altatás egyedül nem váltott ki micturitiot, ill. ennek megfelelő, legalább 40 víz cm-t elérő intravesicalis nyomás emelkedést, chloraethyl vagy aether hűtést alkalmaztunk a hasfal bőrére közvetlenül a symphysis pubis felett, s ennek eredménytelensége esetén pedig tenyérrel nyomást gyakoroltunk a suprapubicus területre; e műveletek 20—30 sec tartamúak voltak. — Az altatás alatt rendszeresen és ismételten végeztünk sensoros ingerlést (villamos csengő, néven szólítás, tapsolás, tűszúrások, csípések), amelyet gondosan bejeleztünk az időjelzővel; a nociceptív ingereket főleg a kar bőrére adtuk.

Az intravesicalis nyomás mérésével párosított EEG vizsgálatot 1—3 alkalommal megismételtük többnapos intervallum után 13 betegen, akiknek cystitisre utaló panaszai nem jelentkeztek az előző vizsgálatot követően.

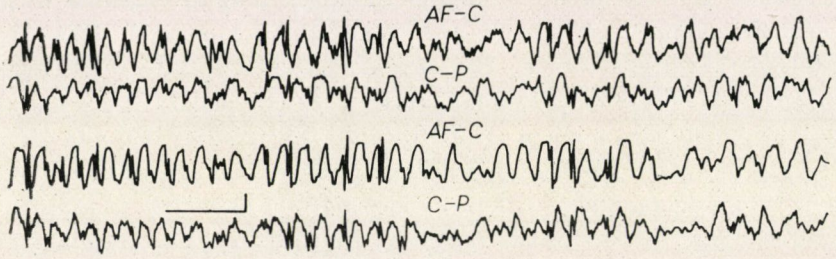
3. A nyugalmi ébrenléti állapotban készült EEG görbék háttér tevékenységének normális vagy kóros voltát a *Gibbs* és *Gibbs* (1950), valamint a *Fois—Low* (1961) atlasz alapján állapítottuk meg. Ötéves kor felett a magasfeszültségű, spontán delta futamokat már kórosnak tekintettük, az egyéb spontán ritmusokhoz viszonyított arányuk nagyságához és az életkor emelkedéséhez mérten. Az 5—7 c/sec hullám-csoportok jelentkezését hétéves korig fiziológiás jelenségnek minősítettük, hét—tízéves kor között enyhefokú meglassúbbodásnak, ennél idősebb korban mérsékeltfokú rendellenességnek, ha e futamok gyakoriak voltak.

A 185 betegről 202 ébrenléti és ugyanennyi altatásos EEG készült, a fentebb már említett ismétlések következtében.

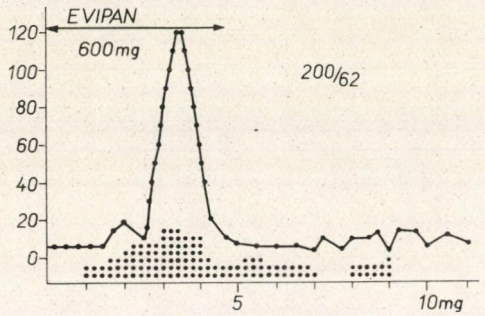
Eredmények

I. 1) A spontán agyi elektromos tevékenységet normálisnak lehetett tekinteni 48%-ban (89 beteg); enyhe vagy mérsékelt spontán meglassúbbodás 33%-ban (61 beteg) és közepes fokú vagy kifejezett meglassúbbodás 19%-ban (35 beteg) mutatkozott.

2) Spontán epilepsziás tevékenység 5%-ban (9 beteg) volt verifikálható (2 fronto-centralis, 1 elülső frontalis, 2 centralis, 2 parieto-temporalis spike focus; 2 esetben generalizált tüske-hullám variáns). — A ritmikus fényingerlés burst tevékenységet vagy tüske kisülést 4 esetben indukált (2. ábra).



1—1a. ábra. N° 200/62. Tizenötéves fiú; másféléves korban fejtrauma, több éve éjszakai enuresisek, egy éve abscence-ok, egy ízben összeeséssel. — Indulatos, fegyelmezetlen személyiség, gyenge tanulmányi eredmények. — PEG a jobb oldalkamra tágulatát mutatja; az EEG generalizált 3—4 c/sec tüske-hullám mintát tartalmaz (1. ábra), amelyet hyperventillatio provokál; AF = elülső frontalis, C = centralis, P = parietalis elektród. — Enuresis test: 140 ml konyhasó oldat befecskendezése a hólyagba határozott vizelési ingert vált ki.



Az 1a. ábrán látható, hogy az Evipan adagolás 4. percében jelentkezik az intravesicalis nyomás csúcs, párhuzamosan a tüske-hullám tevékenység maximumával; az abscissa feletti pontok mindegyike egy tüske kisülést reprezentál; kalibráció minden ábrán 50 μV és 1 sec.

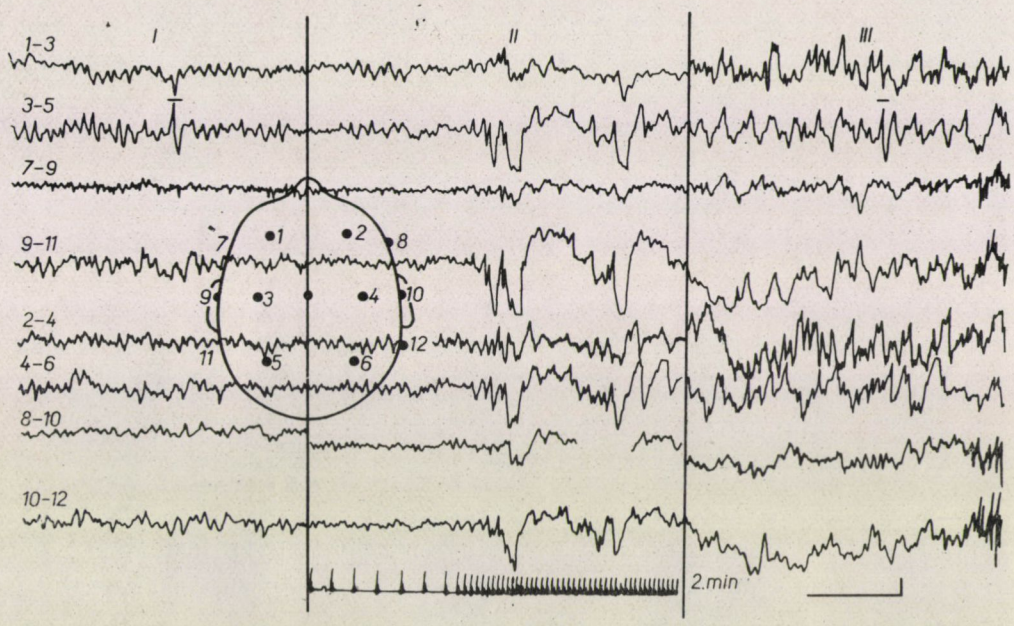
3) Az Evipan altatás számos esetben aktivált görcspotenciálokat:

I. táblázat

Tüskék függetlenül vagy egyidejűleg a centralis és frontalis területben	53	(56,9%)
Tüskék csak az egyik elülső frontalis régióban	7	(7,5%)
Tüskék mindkét elülső frontalis régióban	5	(5,3%)
Tüskék csak az egyik centrális areában	4	(4,2%)
Tüskék és B mittenek az elülső frontalis régióban	5	(5,3%)
Fronto-centralis kisülések + mittenek egyik oldalt	5	(5,3%)
Generalizált vagy focalis epilepsziás minta	5	(5,3%)
Tüskék az egyik temporo-frontalis területben	3	(3,2%)

Tüskék mindkét vagy egyik basotemporalis területben	3	(3,2%)
Tüske-hullám minta + elülső frontalis tüskék	2	(2,1%)
	92 EEG	

Az alvási görbének tehát mintegy 46,0%-ban volt lehetséges tüske kisüléseket vagy az epilepsziás jellegű bioelektromos tevékenység egyéb típusait verifikálni. Az epileptiform minta aránya anyagunkban jelentősen



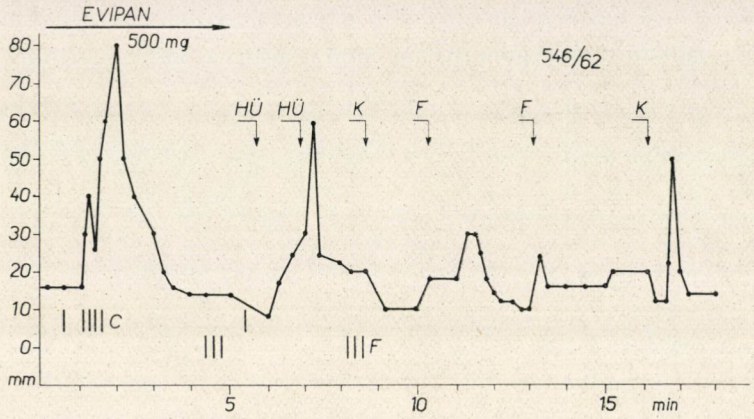
2—2a. ábra. N° 546/62. Tizenkétéves leány; száraz periodus az 1—3. életéve között időszakban; hároméves korban súlyos influenza, azóta minden éjjel enuresis; igen mély alvás. Ideges, ingerlékeny magatartás, közepes tanulmányi eredmények. — Glutaminsav rendszeres szedése lecsökkentette az enuresisek számát heti kettőre. A 2. ábra I. része ébrenléti állapotban készült, hyperventillatio alatt; a hyperventillatio centralis tüskéket provokált a bal félteke felett (a tüskét rövid horizontalis vonal jelzi); a II. szelvényen 20 c/sec villogó fénnyel kiváltott burst tevékenység látható a bal centro-temporalis terület felett; a III. szelvény a barbiturát adagolás 2. percében, az intravesicalis nyomás emelkedése alatt felvett görbéből van kimetszve; ez a szelvény szintén baloldali tüske kisülést ábrázol. — Elektród jelölés az összes ábrákon azonos

nagyobb mint a *Turton* és *Spear* által elemzett 100 esetben. Ez a különbség nyilvánvalóan az alvási EEG-ok jóval nagyobb informatív értékéből származott. Ugyanis eseteinknek csak egy kis csoportjában jelentkeztek az enuresisek mind éjjel alvásban, mind nappal ébrenléti állapotban; ezzel szemben *Turton* és *Spear* anyaga főleg ilyen súlyos enureticusokból tevődött össze.

II. Vizsgáltuk az enuresis időbeli kapcsolatát a bioelektromos mintákhoz, amelyek az Evipan narcosis successiv fázisait jellemzik. Azokban az esetekben, ahol intravesicalis nyomásmérés történt, a nyomás rapid emelke-

désének kezdetét, a többi esetekben pedig az első vizelet portio megjelenését tekintettük a mictiot okozó detrusor tevékenység bevezető fázisának.

1) Az intravesicalis nyomásnak mind a „spontán" meginduló, mind az indukált meredek emelkedésének kezdete és megszűnése közötti időtartam



A 2a. ábra szemlélteti a narcosis 2—3. percében spontán jelentkező intravesicalis nyomás csúcsot, és a suprapubicus területre alkalmazott, ismételt hűtéssel vagy kompresszióval kiváltott alacsonyabb és rövidebb tartamú nyomás emelkedést. — Az abszcissza feletti függőleges vonalak mindegyike egy tüske kisülést jelez; feltűnő, hogy a barbiturát hatás kezdetén tüskék csak a centralis terület felett vehetők fel, később pedig csaknem kizárólag a frontális csúcson. C = centralis, F = elülső frontális; HÜ = hűtés, K = kompresszió, F = tűszúrások

60—150 sec között mozgott, és csak néhány esetben haladta meg a 150 sec-ot. Magának a micturitionak tartama 25—65 sec között váltakozott. A spontán micturitiok, ill. nyomási csúcsok nagy többsége, a barbiturát adagolás kezdetétől számított 2—4. percben volt észlelhető.

2) Az enuresist (a nyomás abrupt emelkedését) közvetlenül megelőző 10 sec tartamú időszakban az EEG hátterének a következő főbb morphologiai típusait különítettük el az elemzett 148 esetben, a delta hullám futam vagy futamok által elfoglalt szakaszok lemérése alapján:

II. táblázat

A delta hullámok dominanciája vagy a delta tevékenység teljes kifejlettsége.	85 EEG	(57,4%)
Delta hullám futamok növekvő számban	38	(25,6%)
Delta futamok még nem jelentkeztek	23	(15,5%)
Theta-alpha-beta csoportokból álló kevert háttér tevékenység közvetlen ébredés előtt	2	(1,3%)
	148 EEG	

Ezen adatokból kitűnik, hogy teszteléseinknek 83%-ában az enuresis számára az elmélyülő barbiturát hatásnak az a szakasza a legkedvezőbb, amelyben a delta sáv már a dominans hullám frekvenciát képviseli, vagy

legalábbis a delta hullám futamok progresszív szaporodásának nyilvánvaló tendenciája mutatkozik. Ez az észlelésünk összhangban van *Schiff* (1965) azon megállapításával, hogy az enuresis nocturna mind a felnőtt korban, mind a gyermekkorban általában nincs kapcsolatban az álom periodust jelző rapid conjugált szemmozgások (REMs) szakával, amelyet az alacsony feszültségű, szapora EEG minta jellemez.

Továbbá *Schiff* (1965) úgy találta, hogy a gyermekkori enuresis lassú frekvenciájú, magas feszültségű EEG minta kíséretében jelenik meg, míg felnőtteknél ennél szaporább és alacsonyabb amplitudójú bioelektromos tevékenység kíséri az éjszakai bevizelést; ez a megfigyelése is lényegében megegyezik az Evipan altatásban általunk észleltekkel. Mindazonáltal megállapíthattuk, hogy az enuresis kisebb-nagyobb fokú feszültség csökkenést és frekvencia szaporulatot okozott az EEG-ban 20 esetben — még a deltás szak teljes kifejlődése előtt —, a részleges desynchronisatio folyamatos delta tevékenységben jelentkezett további 3 esetben. Ezekben az esetekben spontán incoordinált mozgások és többnyire becsléssel is jól észlelhető pupilla tágulat csatlakozott az enuresishez.

3) A spontán enuresis kétszer — mélyülő narcosis alatt, majd az ébredést megelőző szakban — vagy többször is jelentkezett 13 esetben.

Az enuresis teszt megismétlése az előző teszt vagy tesztek pozitív eredményének megismétlődésével végződött 13 esetből 11-ben.

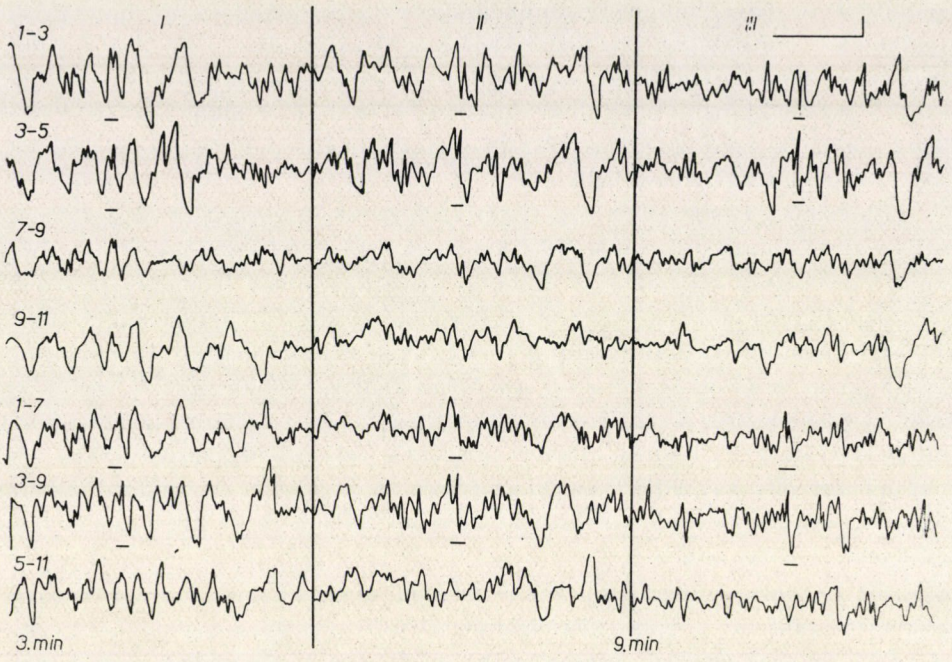
Egy nem-iker testvérpár azonos, pozitív lefolyású enuresis tesztet és azonos oldali centralis tüske tevékenységet produkált.

Az elmélyülő barbiturát hatás alatt enuresis sem „spontán" nem jelentkezett, sem indukálható nem volt 25 esetben (13,5%).

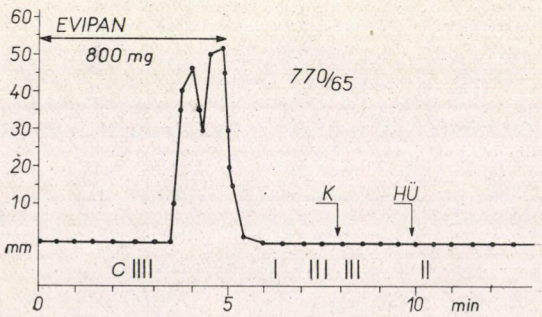
4) Az enuresist kizárólag a suprapubicus régió hűtése vagy kompressziója indukálta 17 esetben (9%). — A hűtés és kompresszió, valamint az intermittáló hang és fájdalom ingerlés enuresist praecipitáló hatását összehasonlítottuk 50 esetben. A 20—30 sec-on át folytatott ingerlés eredményeként megállapíthattuk, hogy a kompresszió hatása csaknem azonos a hűtésével, továbbá, hogy mindkettő sokkal gyakrabban vált ki enuresist, mint a hang vagy a fájdalom ingerek (III. táblázat).

A narcosis kezdeti szakasza az intravesicalis nyomást csökkentheti 3—10 cm-rel (2a. és 7. ábra); az altatás alatt végzett sensoros ingerlés is kiválthatja a nyomás enyhe csökkenését, amelyet vagy a nyomás abrupt emelkedése (enuresis) követ, vagy a praestimulatoros nyugalmi nyomás érték visszaállása (2a. és 7. ábra). Vannak betegek, akik kizárólag egyetlen, azonos sensoros modalitas alkalmazására reagálnak enuresissel (7. ábra).

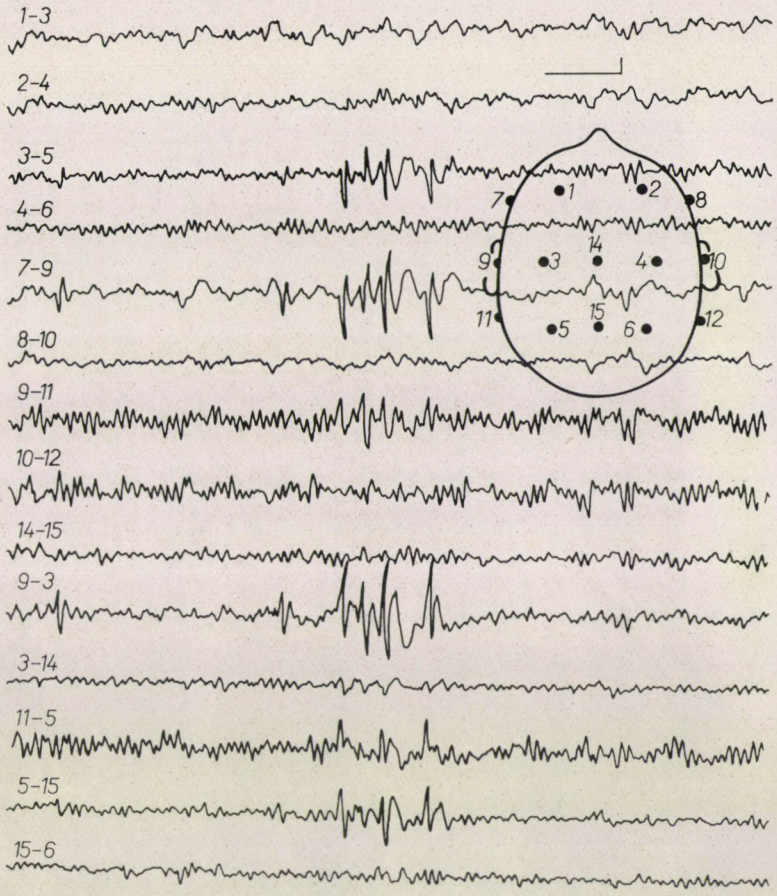
III. Az intravesicalis nyomáscsúcs és a görcspotenciálok jelentkezése közötti kapcsolatok elemzése céljából 35, 15 éven aluli beteg alvási EEG-jait tanulmányoztuk. Ezeket a felvételeket az epilepsziás kisüléseket tartalmazó görbék csoportjából válogatás nélkül, találomra emeltük ki.

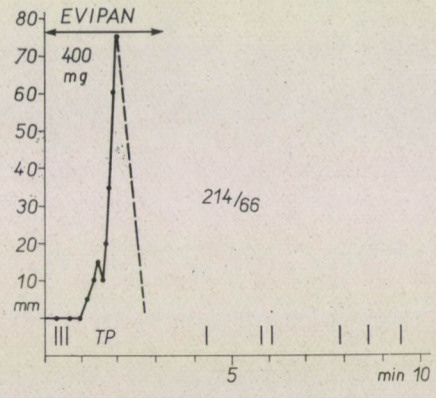


1) A betegek nagy többségében (26 beteg, 75%) görcspotenciálokat gyéren vagy egyáltalán nem lehetett felvenni a narcosisnak abban a szakaszában, amelyben az intravesicalis nyomáscsúcs kialakult, vagy a micturitio bekövetkezett. Gyakran a görcstevékenység teljesen szünetelt az enuresis alatt, míg közvetlenül az enuresis előtt és után tüske kisülések jelentkeztek (2a.,



3—3a. ábra. N° 770/65. Tizenkilencéves férfi; komplikált szülés, éjjeli enuresis az 1. életév után száraz periódus nélkül, az enuresis gyakorisága állandó csökkenést mutat. Igen mély alvás. — Normalis intellektualis funkciók, és magatartás. — PEG-on a bal cerebralis félteke felett gazdagabb levegő telődés. Az ébrenléti EEG-ot a spontán tevékenység mérsékelt meglassúbbodása jellemzi; Evipan altatásban a bal rolandicus területben negatív tüske kisülések (3. ábra). Enuresis test: a kifejezett vizelési ingert 200 ml NaCl oldattal történt feltöltés váltja ki. A narcosis alatt spontán intravesicalis nyomás csúcs észlelhető, amellyel párhuzamosan a tüske kisülések eltűnnek (3a ábra)



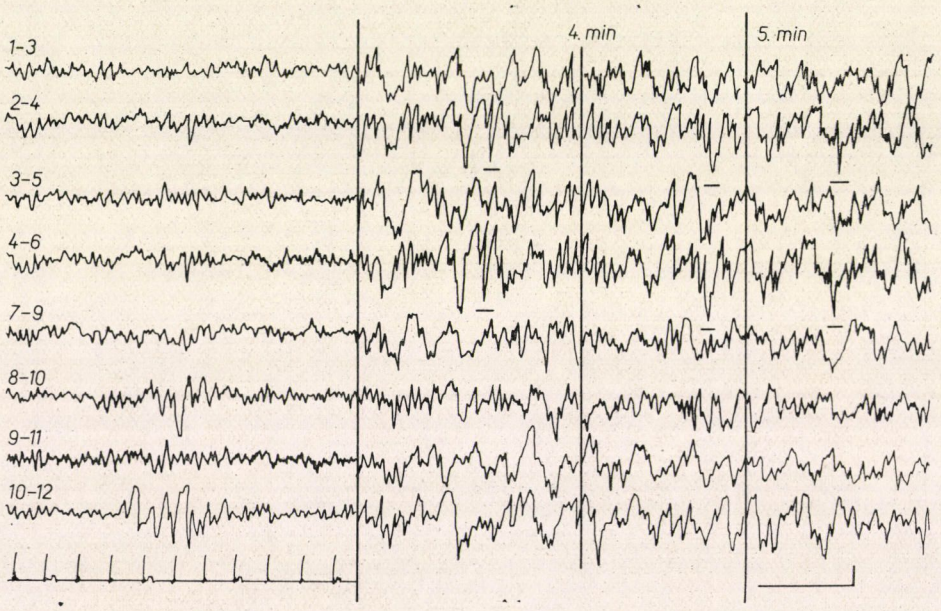


4—4a. ábra. N° 214/66. Nyolcéves fiú; asphyxiás szülés hosszas mesterséges lélegeztetéssel. Születése óta megszakítás nélkül éjjeli enuresis, nappali bevizelések nélkül; igen mély alvás. Hypogonadismus; kellően fejlett intellektus, kissé ingerlékeny magatartás. — Az ébrenléti EEG-ban spontán tüske csoportok a bal temporo-parietalis területben (4. ábra). — Enuresis teszt: 80 ml töltés mérsékelt vizelési ingert tart fenn; spontán intravesicalis nyomás csúcs, amely a katéter spontán távozása következtében mictioba ment át, a narcosis 2—3. percében; az enuresis szaka elnyomta a tüske tevékenységet TP (4a. ábra)

III. táblázat

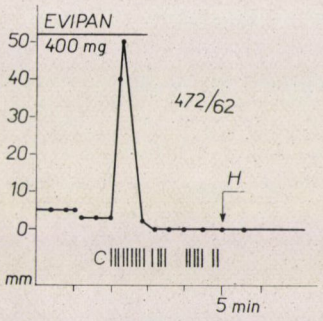
Inger modalitas	Ingerlések száma	Enuresist okozó ingerlések száma	Hatástalan ingerlések száma	Betegek száma
Suprapubicus hűtés	43	13 (30%)	30	38
Suprapubicus compressio	45	13 (30%)	32	39
Hang ingerlés	21	2 (10%)	19	16
Fájdalom ingerlés	13	1 (8%)	12	10
	122	29 (24%)	93	103

3a., 6. ábra). Ezzel szemben csak 6 beteg görcspotenciáljai számára bizonyult optimális állapotnak maga a micturitiot (nyomási csúcsot) indukáló alvási szak (1a., 6. ábra). — A tüske kisülések időbeli megoszlása nem látszott kap-

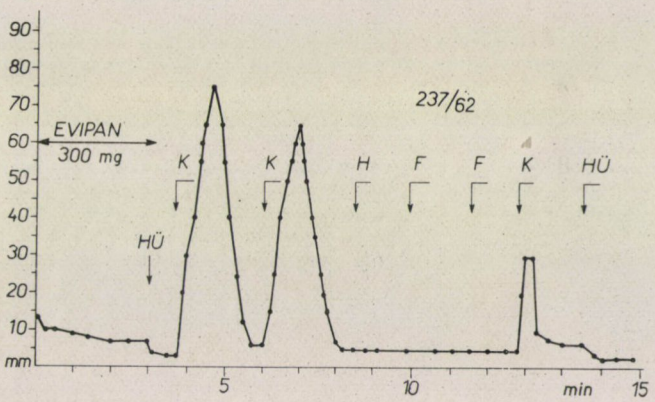


5. ábra. N° 243/61. Tizenkét éves fiú, szabályos szülés, 7 éves korban fejtrauma. Hatéves kora óta fokozódó gyakorisággal jelentkezik éjszakai enuresis, utóbbi időben mindennap; nagyon mély alvás. Gyenge tanulmányi eredmények; ideges személyiség. Testvére enureticus volt a serdülésig, anyja epilepsziás. — Az ábra I. szelvényén ébrenléti állapotban fényingerléssel kiváltott burst tevékenység, főleg a jobb temporalis lebeny területében; a II—III. szelvényen a jobb frontalis csúcs felett negatív tüskék, amelyek a mesterséges alvás 4. percében bukkantak fel, a spontán mictio idején. — Az *A* betűvel jelzett elvezetés átlag elektróddal vétetett fel. — Töltés 220 ml oldattal

csolatban állani az enuresis fellépte által jellemzett alvási periodussal 3 esetben. Egyetlen esetben az első intravesicalis nyomáscsúcs előtt az Evipan hatás csak a centralis területben aktivált tüskéket, míg a felvételnek a nyomás-



6. ábra. N° 472/62. Tizenkétéves fiú; a 3. életévtől kezdődően egyre sűrűbben éjszakai bevizelések; nagyon mély alvás. — Szülési vagy egyéb eredetű agykárosodásról szülők nem tudnak. — Normális testi és idegrendszeri fejlődés. — Hólyagtöltés 160 ml oldattal, közepes fokú vizelési inger. Az Evipan injiciálás 3. percében spontán intravesicalis nyomás csúcs, amellyel egyidejűleg tüske tevékenység a centralis területben; a detrusor contractioval párhuzamosan a legnagyobb a percenkénti tüskeszám. Hangingerlés (H) effektus nélkül, de az ébredés közelében spontán mictio



7. ábra. N° 237/62. Nyolcéves fiú, aki csak éjszakai enuresiseket produkált; sohasem volt száraz periodus; az utóbbi 2 hónapban néhány alkalommal encopresis. — Normális lefolyású szülés. — Neurológiai rendellenesség, intellektuális retardatio nem állapítható meg. — Hólyag töltés 85 ml oldattal; altatás spontán enuresist nem okoz; a hűtés kis nyomáscsökkenést vált ki ismételten is, míg a kompresszió mindig praecipitálja az intravesicalis nyomáscsúcsot, bár az alvásmélység csökkenésével egyre kisebbet. — Az altatás nem provokált görcspotenciálokat

csúcsot követő nagyobbik fele — egyetlen kivétellel — csak elülső frontalis területből eredő tüskéket tartalmazott (2a. ábra).

2) Előző tanulmányunkban, *Kajtor* és *Kaszás* (1966), megállapítottuk, hogy a cerebralis eredetű, periodikus hasi fájdalom eseteiben a barbiturát

narcosis által aktivált tüske potenciálok 65%-a a rolandicus areákban jelentkezett. A jelen munkánkban ismertetett betegeink éjjeli enuresiseinek pathomechanismusában valószínűen szintén az autonom-visceralis beidegzés cerebralis eredetű zavara játszik essentialis szerepet. Ezért indokoltnak láttuk, hogy a centralis területben indentifikálható tüske kisülések arányát meghatározzuk enuresis nocturna eseteinkben is. Ezt a statisztiakai elemzést az előbb már említett 35 főnyi csoport 30 tagjának EEG-jaira alapoztuk.

A dominans tüske gócot a centralis régióban 18 esetben, az elülső frontalis területben pedig 9 esetben észleltük; közel azonos frekvenciával tüzelt az elülső frontalis és a centralis góc 3 esetben. A verifikált 717 tüske kisülésből 437 (61%) tüske csúcs feszültsége a centralis terület felett volt észlelhető, és 280 (39%) tüske potenciál dombja foglalt helyet a frontalis póluson. A rolandicus spike-ok aránya az enureticusok csoportjában csaknem azonos volt a már említett periodikus hasi fájdalom syndroma esetek csoportjában kapott százalékos értékkel.

IV. Az általunk vizsgált enuresis nocturna esetek első százfőnyi csoportjában nyert anamnesticus adatokból tájékozódtunk az enuresis jelentkezését megelőző cerebralis laesio gyakoriságáról. Szülési agykárosodásra utaltak az adatok 31%-ban; egyéb eredetű koponya trauma 16%-ban, meningoencephalitis 8%-ban szerepelt az anamnesisben. Bizonytalan választ 16 esetben kaptunk, s 18 gyermek hozzátartozója negálta az agykárosodás, ill. fejtrauma lehetőségét. Összesítve az adatokat, a praemorbid cerebralis laesio valószínűsége az esetek 55%-ában volt megállapítható.

Ugyanebben a szériában 19 személy volt átmenetileg ágytiszta a 2—5. életév között, míg 81 beteg életében sohasem volt száraz periódus. Klinikai epilepsia csak 3 esetben volt feltételezhető.

Megbeszélés

Ismertetett megfigyeléseink közül több jelenség látszik kapcsolatban lenni az enuresis nocturna pathomechanismusával.

a) Az enuresis reprodukálhatósága a narcosis segítségével kétségtelenül kóros történés. Ugyanis a detrusor izomzat micturitiohoz vezető contractioját nem váltja ki a barbiturát narcosis, sem a spinalis átmetszés, a sacralis gyökerek megszakítása vagy a halál, macska kísérletekben *Ruch* (1960). Klinikánkon számos barbiturát mérgezett betegen figyeltük meg a micturitios reflex paralysisét a mély coma alatt. Az enuresis praecipitatioja a barbiturát narcosis által cerebralis enuresis eseteinkben tehát azt bizonyíthatja, hogy nem funkcionál kielégítően az a corticospinalis gátló mechanismus, amely megakadályozza az effektív detrusor contractiot mind a természetes alvásban, mind a barbiturát narcosisban, intakt agyi működések esetén. Feltételez-

hető, hogy a sympathicus pályákon át közvetített corticospinalis befolyások, amelyeknek gátolnia kellene a micturitios reflexet, fejlődési retardatio miatt elégtelenek.

A nagyagy kéreg befolyását a hólyag funkciókra jól dokumentálják experimentalis és klinikai tanulmányok. A hólyag corticalis kontroljának „központját" az elsődleges sensorimotoros kéregben, a lobulus paracentralisban lokalizálták az emberben. Újabban *Gjone* és *Seteiklev* (1963) elektromos ingerléssel demonstrálták, hogy a primär és secundär sensorimotoros areaból eredő excitatoros és inhibitoros effektusok ellenőrzik a micturitios actust macskában. A gyrus cinguli és orbitalis, a pyriform cortex, az amygdaloid complex is küld szabályozó impulzusokat a hólyag izomzatához macskában *Kaada* (1960), *Gjone* (1966). A descendáló kérgi effektusok a hypothalamuson keresztül érvényesülnek. A hypothalamofugalis befolyások egy része az agytörzsi formatio reticularison keresztül közvetítődik *Morin* (1950), *Crosby* és *Woodburne* (1951).

b) A hólyag spontán feltelődése fiziológiás ürítési ingert vált ki, amely ébreszti az egészséges gyermeket, de az enureticus gyermeket nem. *Hallgren* (1957) anyagában az éjszakai enuresistől szenvedő gyermekek 40%-át jellemezte a rendkívül mély alvás. Számos enureticus betegünk hozzátartozója hangsúlyozta, többnyire spontán, hogy a gyermek igen mélyen alszik. Voltak szülők, akik megfigyelték, hogy az enuresis rendszerint ebben a mély alvási szakban következett be. E megfigyelések arra engednek következtetni, hogy az éjszakai enureticusok agyi ébresztő rendszerei nem kellően fejlettek. Ezt a feltevésünket támogatja az a leletünk is, hogy az EEG háttér tevékenység részleges desynchronisatioja és a narcosis mélység csökkenésének biológiai jelei a betegeknek csupán 14,8%-ában kísérte az enuresist. Továbbá, állat kísérletek *French* (1955), *Kaada* (1960) és emberen nyert megfigyelések *Kajtor* (1961) szerint a primär sensorimotoros kéregnek, mint „corticoreticularis" areának ébresztő funkciója is van. Így lehetséges, hogy az enuresis nocturna pathomechanismusában a centralis „corticoreticularis" struktúrák ébresztő funkcióinak immaturatiója is jelentős tényező.

Ezt a lehetőséget támogatja az a tény is, hogy a tüske kisülések nagyobbik fele a primär sensorimotoros areák felett volt felvehető. *Gastaut* (1952) feltételezte, hogy a spasticus paresis eseteiben általa észlelt „rolandicus tüskék jelentkezése a praerolandicus hyperexcitabilitas eredménye, amelyet a proprioceptív afferensek beáramlása által fenntartott bombázás provokál". — Ilyen mechanizmus nem jöhet számításba eseteinkben, mivel minden betegünk somatomotoros funkciói épek voltak. — Továbbá, a rolandicus tüske tevékenységet nem tarthatta fenn a mictio okozta corticipetalis sensoros beáramlás sem, hiszen a tüskék éppen az enuresis idején tüntek el. A centralis tüskék nem származhattak a centralis kéreg specifikus somatomotoros vagy -sensoros elemeiből sem, mivel partialis mozgató vagy érző epilepsziás megnyilvánulások

ritkán jelentkeztek az enureticus populatioban. *Bancaud*, *Colomb* és *Dell* (1958) a gyermekek „rolandicus irritatív gócait" úgy interpretálja, mint a centralis régiók sajátos reakció módját, amely jellemző a maturatio bizonyos stádiumára. *Isler* és *Hess* (1960) nagy anyagon azt találta, hogy a 2—8 éves gyermekek csoportjában a centralis focusok képezik a legerősebb kontingenst.

Enuresis nocturna eseteinkben a rolandicus tüskék a centralis területeknek feltehetően azon nonspecificus struktúráiból erednek, amelyek descendáló szabályozó befolyásokat gyakorolnak egyrészt a micturitios reflexre, másrészt az agytörzsi reticularis ébresztő struktúrákra. — A centralis területek felett felvett negatív tüskék azonban lehetnek subcorticalis struktúrákból eredő projiciált jelenségek is. *Faeth* és *Walker* (1957) a globus pallidusba, a putamenbe, a thalamusba és az amygdalába injiciált alumina creammel krónikus epileptogen focusokat alakított ki. Ezek a gócok tüskéket vagy meredek hullámokat produkáltak az ipsilateralis centralis területben. Így tehát lehetséges, hogy a centralis terület feletti tüskézés bizonyos esetekben valamelyik basalis ganglionból ered, továbbá, hogy a basalis ganglionok is befolyást gyakorolnak a hólyag működésekre. Klinikai megfigyelések *Tönnis* és *Bischof* (1961) arra mutatnak, hogy a törzsdúcok területében kialakult folyamatok éveken át tartó hólyag beidegzési zavarokat okozhatnak.

A frontalis csúcson észlelhető focalis negatív tüske tevékenység szintén pathologiás minta, melynek pathophysiologiai jelentősége tisztázatlan. E tüskék jelezhetik a frontalis kéreg bizonyos inhibitoros funkcióinak immaturitását. Ugyanis az elülső frontalis terület sérülései az esetek többségében a hólyag működésének zavarait, így incontinentia urinae-t is idéznek elő *Kolodny* (1929), *Hofstätter* (1945). A frontalis pólus kéreg gátló hatást látszik kifejteni magatartásbeli mintákra *Jarvie* (1954); a frontalis csúcs anatómiai károsodása magatartásbeli disinhibitiot tart fenn, belefoglalva a micturitios reflex disinhibitioját is.

Azokban az eseteinkben, amelyekben az enuresis egybeesik a tüskék felszaporodásával, lehetséges, hogy az epileptiform bioelektromos kisülés maga, vagy a görcspotenciálokat aktiváló narcosis szint, vagy mindkettő együttesen bénítja a micturitiot gátló descendáló befolyásokat. Azonban mint alternatíva az sem zárható ki, hogy a micturitiot serkentő nonspecificus kérgi állományok kisülésének eredménye a szimultán jelentkező, illetve fokozódó elektromos epileptiform tevékenység és az enuresis.

Az enuresis nocturna ritkán társul temporalis vagy basotemporalis elektromos görcstevékenységgel; ebből a leletből arra lehet következtetni, hogy az emberi halántéklebeny neuralis struktúráinak csekély szerepe lehet a micturitios reflex befolyásolásában.

d) Az enuresis indukálhatósága perifériás sensoros ingerek által szintén a micturitios reflex immatur, insufficiens gátlását, fokozott ingerlékenységét bizonyítja. A suprapubicus ingerlés okozta mictio valószínűen az egyszerű

segmentalis spinalis reflex szintjén játszódik le; a reflex ingerlékenység fokozódása korlátozódhatik csupán egyetlen sensoros modalitásra. A mictio kiváltása hangingerekkel már bonyolultabb folyamat, amelybe bekapcsolódnak a supraspinalis reflexívek is. *Ruch* (1960) észlelte, hogy ugyanabban az egyénben az emotionalis reakciók kifejezett intravesicalis nyomásemelkedést idéznek elő, míg a köhögés, hasprés, vizelet ürítési erőlködés nem.

e) A cerebralis károsodásnak eseteink többségében oki szerepe lehet a micturitios reflexet gátló agyi funkciók kifejlődésének retardatiojában; az immaturitást általában kompenzálja a serdülés kapcsán bekövetkező cerebralis és hormonális fejlődés (maturatio), feltéve, hogy nem alakult ki epileptogen góc és nem maradt vissza intellektualis defektus.

f) Ismertetett megfigyeléseinknek bizonyos jelentősége van a cerebralis eredetű enuresis nocturna gyógyszeres kezelésének beállításában. A délutáni és esti folyadék bevitel korlátozása mellett nem-altató hatású anticonvulsiv gyógyszer kombinációja egy az alvás mélységét csökkentő készítménnyel többnyire jelentősen redukálja az enuresisek számát, sőt teljesen el is nyomhatja olyan esetekben, ahol feltűnően mély alvás és epileptiform EEG rendellenesség észlelhető. *Óváry* (1962).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az ébrenléti spontán EEG-ban meglassúbbodás, ritkán epileptiform tevékenység volt észlelhető. Az altatás tüske kisüléseket aktivált a centralis és az elülső frontalis területben az eseteknek csaknem felében; néhány esetben tüske-hullám minta, temporalis elektromos góc jelentkezett. Az enuresist kiváltotta maga a narcosis a tesztelések 77 százalékában, kizárólag a sensoros ingerlés 9 százalékban; a micturitiot nem sikerült praecipitálni 14 százalékban. Az enuresis a delta tevékenység által jellemzett narcosis szakban következett be 83 százalékban. A mictiot indukáló narcosis mélység csak 17 százalékban növelte a tüskék számát, a többi esetben elnyomta a tüskézést. Epileptogen agyi laesio ritkán volt verifikálható, de a szülési vagy egyéb eredetű agysérülés valószínűsége az esetek 55 százalékában volt megállapítható.

Szerzők feltételezik, hogy a centralis és frontalis tüske kisülések a primär sensorimotoros kéreg bizonyos nonspecifikus (reticularis) strukturáinak, valamint az elülső frontalis kéregnek fejlődési retardatioját tükrözik, amelynek pathogeneticus szerepe van az enuresis nocturna fenntartásában.

IRODALOM

Bancaud, J., Colomb, D. és *Dell, M. B.:* Rev. Neurol. **99,** 206 (1958)
Cattel, J. P. és *Pacella, B. L.:* Amer. J. Psychiat. **107,** 25 (1950)
Crosby, E. C. és *Woodburne, R. T.:* J. comp. Neurol. **94,** 1 (1951)
Faeth, W. H. és *Walker, A. E.:* AMA Arch. Neurol. Psychiat. **78,** 562 (1957)
Fois, A. és *Low, N. L.:* The Electroencephalogram of the Normal Child. Thomas. Springfield, Ill. 1961
French, J. D., Hernádez-Peón, R. és *Livingston, R. B.:* J. Neurophysiol. **18,** 75 (1955)
Gastaut, Y.: Rev. neurol. **87,** 488 (1952)
Gastaut, H., Roger, J. és *Favel, F.:* Rev. neurol. **103,** 53 (1960)
Gibbs, F. A. és *Gibbs, E. L.:* Atlas of Electroencephalography, Vol. 1. Addison—Wesley, Cambridge, Mass. 1950.
Gjone, R. és *Seteiklev, J.:* Acta physiol. scandinav. **59,** 348 (1963)
Gjone, R.: Acta physiol. scandinav. **66,** 91 (1966)
Gunnarson, S. és *Melin, K. A.:* Acta paediat. **40,** 496 (1951)

Hallgren, B.: Enuresis. A Clinical and Genetic Study. Munksgaard. Copenhagen, p. 92. (1957)
Hoffstätter, L.: Arch. Neurol. Psychiat. **53,** 123 (1954)
Hodge, R., Sessions, és *Hutchings, H. M.:* Arch. Dis. Child. **27,** 498 (1952)
Isler, W. és *Hessler.:* Arch. Psychiat. Z. Neur. **200,** 257 (1960)
Jarvie, H. F.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **17,** 14 (1954)
Kaada, B. R.: in Field, J., Magoun, H.W., Hall, V. E. (Editors) Handbook of Physiology, Section 1. Neurophysiology Vol. II. 1345. Waverly, Baltimore, 1960
Kaada, B. R. és *Johannessen, N. B.:* Electroenceph. clin. Neurophysiol. **12,** 567 (1960)
Kajtor, F.: Arch. Psychiat. Nervenkr. **205,** 375 (1964)
Kajtor, F. és *Kaszás T.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **22,** 310 (1966)
Kajtor, F.: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **13,** 400 (1961)
Kolodny, A.: Arch. Neurol. Psychiat. **21,** 1107 (1929)
Morin, F.: J. comp. Neurol. **92,** 192 (1950)
Óváry, I., Égerváry, O. és *Zsadányi, O.:* Honvédorvos. **11,** 180 (1959)
Óváry, I., Zsadányi, O. és *Kajtor, F.:* Ideggyógy. Szle. **15,** 306 (1962)
Ruch, T. C.: in Field, J., Magoun, H. W., Hall, V. E. (Editors) Handbook of Physiology, Section 1. Neurophysiology. Vol. II. 1207. Waverly, Baltimore, 1960
Schiff, Sh. K.: J. nerv. ment. Dis. **140,** 397 (1965)
Tönnis, W. és *Bischof, W.:* Nervenarzt. **32,** 293 (1961)
Turton, E. C. és *Spear, A. B.:* Arch. Dis. Child. **28,** 316 (1953)
Vizioli, R.: Epilepsia. **3,** 1 (1962)

Budapesti Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermekklinikája, és O. V. Sz.

AZ ALFA TOCOPHEROL HATÁSA A HAEMOPHILIÁS ALVADÁSZAVARRA

GERLÓCZY FERENC, GERENDÁS MIHÁLY és LÁNCOS FERENC

Közlésre érkezett: 1966. XI. 30.

1946-ban *Shute* azt írta le, hogy E-vitamin szedése után egy haemophiliás betegének állapota javulást mutatott, 1948-ban pedig *Tropeano* egy fibrinopaeniás, majd egy haemophiliás beteg megnyúlt alvadási idejének rövidülését figyelte meg E-vitamin szedése után és ugyanezt a hatást in vitro kísérletben is észlelte. E megfigyelésekkel egyidőben más közlemények is [*Vogelsang* és mt. (1948), *Zierler* és mt. (1948)] megjelentek, melyek az alfa tocopherolnak antithrombotikus hatásáról adnak számot. *Prosperi* (1949) 100 mg E-vitamin adása után az alvadási idő, valamint a prothrombin idő megrövidülését találta nagyobb számú gyermekben, illetve felnőttben. Ezen vizsgálatok alapján rendszeresen alkalmazva az alfa tocopherolt különböző véralvadási zavarokban, főleg haemophiliában, 8 közleményben [*Prosperi* (1949, 1950, 1951, 1952 a, b, c, 1956)] ad számot jó eredményeiről. *Prosperi* 100 mg tocopherolt alkalmazott naponta, melynek hatására az alvadási idő 20—80%-os rövidülését figyelte meg, 12 haemophiliás betegének alvadási ideje pedig 100—400 mg E-vitamin (per os) hatására rendeződött. *A véralvadás fokozódását* még többen [*Aghina* és *Cerra* (1955), *Gomirato—Sandrucci* (1953), *Marcacci* és *Camera* (1955), *Masure* és mt. (1953), *De Matteis* és *Marenzana* (1952), *Marcacci* (1954, 1955), *Salvini* és *Scardigli* (1952), *Scevola* (1954), *Segagni* (1955), *Wagner* (1952)] figyelték meg, mégpedig a fibrinogen szint emelkedését *Gomirato—Sandrucci* (1953), a thrombin aktivitás fokozódását *Marcacci* és *Camera* (1954, 1955), illetve a thrombinkináz aktivitás növekedését *De Matteis* és *Marenzana* (1952). *Scevola* (1954) az alvadási idő rövidülését in vitro is megfigyelte.

Ezen irodalmi adatokkal szemben, mások megfigyelése szerint [*Bottiglioni* és *Facchini* (1955, 1956), *Galetti* és mt. (1955), *Marcacci* (1955), *Masure* (1955), *De Nicola* (1956), *Wagner* (1952)] az E-vitamin sem normál kontrollokban [*Galetti* és mt. (1955)] sem haemophiliás betegekben [*Masure* (1955)] *nincs hatással a véralvadásra.*

Ezzel szemben többen az E-vitaminnak *anticoaguláns* hatását figyelték meg [*Constantini* és *Alterocca* (1951), *Dotti* és *Leoni* (1954), *Faust* (1953), *Feissly* (1951), *Masure* (1952), *Mazzetti* (1956), *Messina* (1956), *De Nicola* (1956),

Scevola (1954), *Seegers* (1951), *Vannas* és *Orma* (1957), *Wagner* (1952)]. *Masure* és mt. (1952) egyenesen heparin-szerű hatását észlelte, amelyet — akárcsak a heparinét — protamin sulfáttal közömbösíteni lehetett. *Mazetti* (1956) szerint a recalcifikált plasma alvadását gátolja, sőt *Scevola* szerint még a thromboplastin hatását is felfüggeszti. *Wagner* (1952) a histamin alvadásfokozó hatását E-vitaminnal ki tudta védeni. De *Oliviera* már 1949-ben alkalmazta eredményesen az alfa tocopherolt thrombophlebitis két esetében. Kedvező tapasztalatait sokan megerősítették. [*Bauer* (1951), *Costantini és Ricci* (1951), *Cottafavi* (1956), *Heyman* és *Stamm* (1955), *Kay* és tsai (1950 a, b), *Kraus* (1953), *Ochsner* és tsai (1950, 1951) *Shute* (1951, 1952), *Stürup* (1950)]. *Ochsner* (1949) és mások [*Seegers* (1951 a, b), *Zierler* és mt. (1950)] kiemelik, hogy az E-vitamin veszélytelen s így a többi anticoagulansnál kedvezőbb szer. Mi magunk is jó eredménnyel alkalmaztuk az E-vitamint (mind synthetikus, mind természetes formájában) thrombophlebitises csecsemőkben, gyermekekben és felnőttekben [(*Gerlóczy* és mt. [1961 a, 1963, 1961 b)]. Eredményeinket azonban az E-vitamin erekre gyakorolt hatásával magyarázzuk.

Ezen ellentmondó vizsgálati eredmények késztettek bennünket arra, hogy az E-vitamin véralvadásra gyakorolt hatását vizsgáljuk. Vizsgálatainkat haemophiliás gyermekeken végeztük. Azért ezt a beteganyagot választottuk, hogy az idézett irodalmi közlések egyikében-másikában esetleg előforduló subiectiv megítélést a lehető legkisebbre csökkentsük. Erre anyagunk azért látszott különösen alkalmasnak, mert betegeinket az évek folyamán ismételten alkalmunk volt megfigyelni, alvadási viszonyaik (s ezzel kapcsolatos klinikai állapotuk) spontán ingadozásait észlelni, másrészt a betegek az alkalmazott terápiás beavatkozásokra bekövetkező válaszadását sorozatosan regisztrálni tudtuk.

Vizsgálataink. 1961 és 1965 között 10 „A" típusú haemophiliában szenvedő 2—12 éves fiúgyermeket vizsgáltunk.

Betegeinken a teljes coagulogrammot határoztuk meg Gerendás módszerével (1956, 1960, 1965), amely a vérzési idő, alvadási idő, recalcificalási idő, prothrombin szint, savóhatás, prothrombin felhasználás, thrombin idő, toulidinkék idő, thrombininaktiválás, fibrinogen és fibrinogen B, valamint fibrinolysis értékei felől ad pontos tájékoztatást. Meghatároztuk továbbá 4 beteg thrombelastogrammját is. A betegek ezután átlagban 11 napig (6—42) napi 200—400 mg búzacsíraolajból készült természetes, tehát nem synthetikus alfa-tocopherol acetátot* kaptak szájon át. A tocopherol adagolásának befejeztével ellenőriztük a coagulogrammot, illetve a thrombelastogrammot. Betegeink legfontosabb adatait az I. táblázatban foglaltuk össze.

* A Webber gyárnak (Webber Pharmaceuticals Limited, Toronto, Canada) ezúton is köszönetünket fejezzük ki Vita-E „200" és Vita-E „400" készítményeik szíves átengedéséért.

I. táblázat

Szám	Monogram	Kor	Nem	Típus	Klinikai megfigyelés tartama	Hányszor feküdt a klinikán	E-vitamin kezelés (tartama, adag)	Alvadás	Manifestatiok
1.	P. V.	12 év	fiú	A Sporad.	1957—1961	3×	24 nap á 200 mg	változatlan	Haemarthros genus Arthrotomia Haemorrhagiás shock
2.	A. J.	12 év	fiú	A Sporad.	1959—1962	2×	30 nap á 200 mg 14 nap á 200 mg	változatlan	Haematomata Haemarthros genus l. s. Haematuria, gingiva
3.	B. B.	6 év	fiú	A Sporad.	1962—1964	3×	12 nap á 200 mg 13 nap á 400 mg	változatlan	Haematomata Epistaxis Haemarthros genus l. d.
4.	V. Gy.	7 év	fiú	A Sporad.	1961—1962	2×	12 nap á 200 mg	változatlan	Haematuria Haematomata
5.	P. T.	8 év	fiú	A Familiaris	1958—1966	13×	6 nap á 200 mg 10 nap á 200 mg 18 nap á 400 mg 42 nap á 400 mg	változatlan (subiectiv klin. javulás)	Gingiva vérzés, Haematoma Haemarthros genus l. d. et cubiti l. d. Intracranialis vérzés
6.	P. L.	10 év	fiú	A Familiaris	1956—1966	18×	6 nap á 400 mg 14 nap á 400 mg 42 nap á 400 mg	változatlan (subiectiv klin. javulás)	Haemarthros genus l. s. et cubiti, Haemorrhagia gingivae Melaena
7.	F. I.	$7^1/_2$ év	fiú	A Sporad.	1962—1963	1×	14 nap á 200 mg	változatlan	Haematuria Haemarthros genus l. u.
8.	C. A.	$2^1/_2$ év	fiú	A Sporad.	1963—1964	2×	40 nap á 200 mg	változatlan	Haemarthros genus l. s. Suffusio glutealis
9.	T. F.	2 év	fiú	A Sporad.	1963	1×	12 nap á 200 mg	változatlan	Haemarthros genus l.s. Melaena Haematomata reg. femoral.
10.	R. B.	9 év	fiú	A Sporad.	1963—1964	csak ambulanter	14 nap á 200 mg 20 nap á 200 mg	változatlan (subiectiv klin. javulás)	Haemorrhagiae subcutan. Haematomata reg. gluteal.

Néhány esetet részletesebben ismertetünk:

1.) P. V. 1957-ben, 7 éves korában került először klinikánkra és 1961-ig, 11 éves koráig 3 ízben állott klinikánkon kezelés alatt. Családi anamnézise negatív. 2 éves korától kezdve gyakran volt súlyos orrvérzése, emiatt 5-ször kellett kórházba utalni. Orrvérzéseit és fogíny-, valamint tonsillavérzéseit csak vérátömlesztésekkel sikerült megszüntetni. Ismételten kapott anyjától is vérátömlesztést. 6 éves korában szülei elváltak s ekkor a gyermek nevelőszülőkhöz került. Ekkor a gyermek bal térde fájdalmas és duzzadt volt. Panaszai nem javultak, Mantoux próbája pedig positiv volt s tuberculosis szakintézetbe került, ahol bal térdéből próbaexcisiót végeztek specificitás gyanúja miatt. E műtétnél nagy és csillapíthatatlan vérzés következett be, ezért transfusiot adtak „A" csoportú Rh positiv citratos vérrel. Ezt követően hidegrázás következett be. Anaemiája miatt a transfusiot ugyancsak Rh positiv vérrel másnap megismételték. Ezt követő súlyos shock állapotában szállítják be a gyermeket klinikánkra 1957. X. 10-én.

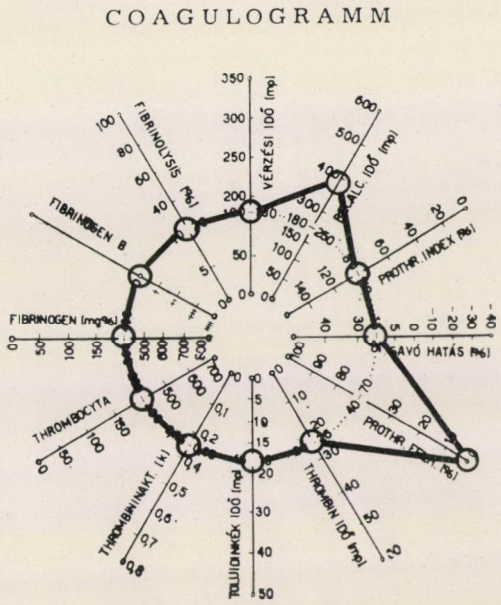
Hibernatiós eljárás alkalmazására állapota javul. Kiderült, hogy vércsoportja „A", Rh negatív. A serológiai vizsgálat D. C. E. elleni sensibilizálást mutat. Indirekt Coombs-próbával kikeresett compatibilis vérrel végzett transfusiok hatására állapota rendeződik.

A gyermek négy évvel később, 11 éves korában rángógörcs miatt került klinikánkra. A coagulogramm haemophiliára jellemző.

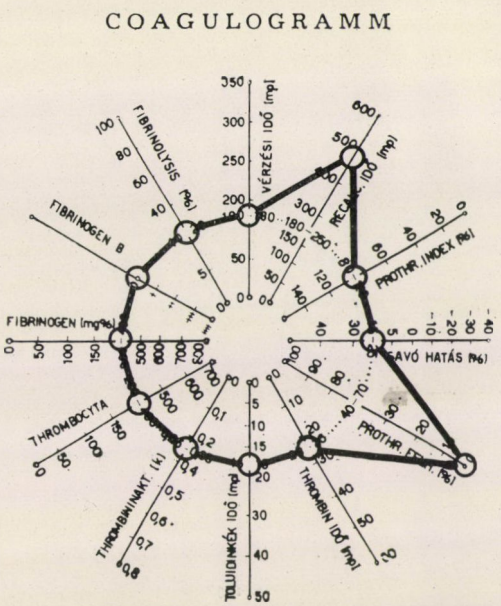
12 éves korában rángógörcse alatt a bal szemöldök felett 1 cm hosszú repedésből erősen vérezni kezdett. Klinikánkon a sebszélek egyesítése után vérzése megszűnik. A coagulogramm típusos haemophiliás képet ad. Az alvadási idő *10* perc. A gyermeknek 14 napon át napi 200 mg tocopherolt adtunk. A coagulogramm nem változott, az alvadási idő 9 perc. 5 évvel a shock állapot után a serológiai vizsgálat még mindig magas titerű sensibilizáltságot mutat (D elleni sensibilizáltság titere 1:1024).

5.) P. L. 1956-tól, 2 éves korától 1966-ig, 12 éves koráig 18 alkalommal állott klinikánkon kezelés alatt. Családi anamnézise jellegzetes. Az apa nővérének fia 4 éves korában szájpad sérülésben elvérzett. 2 éves korától nemcsak klinikánkon feküdt 18 ízben, hanem más, lakóhelyükhöz közel eső kórházban is 5-ször (súlyos haematomák, melaena, térd- és könyökizületi bevérzések miatt). Ismételten volt gingiva és fogínyvérzése is. Klinikánkon minden alkalommal részletes coagulogrammot készítettünk. Három ízben adagoltunk E-vitamint 6, 14, illetve 42 napon át, napi 400 mg-os adagban. Az E-vitamin adagolás előtt, alatt és után meghatároztuk az alvadási időt, coagulogrammot készítettünk és 5 ízben thrombelastogrammot is. (A coagulogrammot egyébként valamennyi alkalommal meghatároztuk.)

Sem a rövid, sem a hosszabb (6 hetes) ideig tartó E-vitamin adagolás alatt, illetve adagolás után az alvadási idő, a coagulogramm (1/a, 1/b ábra), a thrombelastogramm (3/a, 3/b ábra) változást nem mutatott, illetve az érté-



1/a ábra. P. L. coagulogrammja (1962. IV. 26.) E-vitamin adás előtt



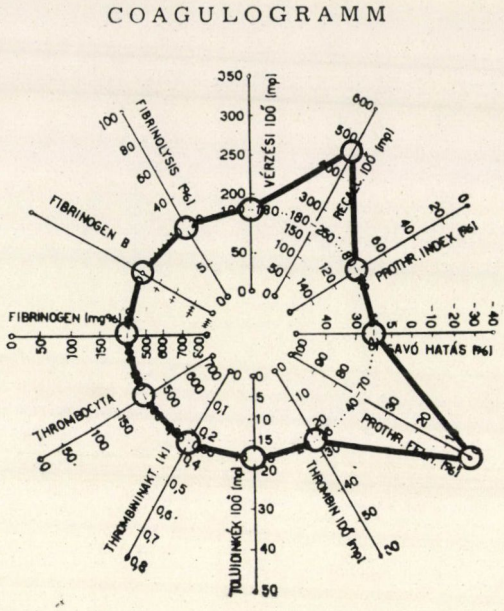
1/b ábra. Előző beteg coagulogrammja (1962. V. 23.) 4 hetes E-vitamin szedése után. Az alvadási idő nem javult, sőt meghosszabbodott, a prothrombin felhasználás pedig változatlanul alacsony

kek között nem volt nagyobb ingadozás, mint az E-vitamin alkalmazása előtti időszakban.

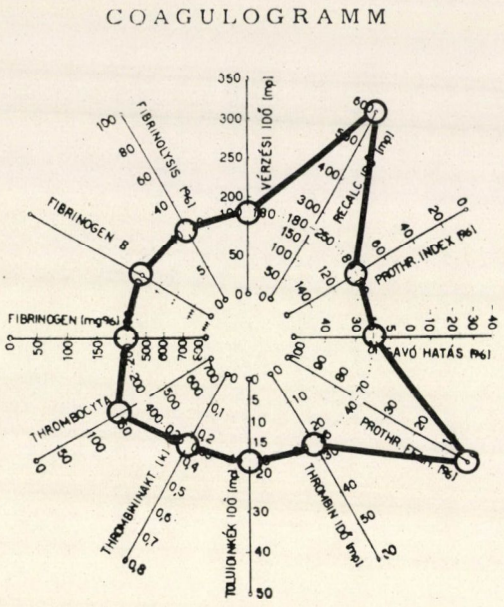
6.) P. T. 1958-tól, 2 éves korától 1966-ig, 10 éves koráig 13 alkalommal feküdt klinikánkon. Az 5.) alatt ismertetett P. L. beteg öccse. Mint bátyjánál, nála is 2 éves korban jelentkezett az első nagyobb vérömleny a bal combon, amely rövidesen kétszeresére duzzadt. Klinikánkon nagykiterjedésű haematomák, bal térd-, illetve könyökizületi bevérzések, foghúzás utáni vérzés, valamint intracranialis haemorrhagia miatt állott kezelés alatt. Az E-vitamin kezelést 1960 őszén kíséreltük meg első ízben. 6, 10, 18, 42 napig adtunk 200 mg, illetve 400 mg E-vitamint. A kezelés hasonlóképpen, mint bátyjánál, sem az alvadási időben, sem a coagulogrammban (2/a, 2/b ábra), valamint thrombelastogrammon (4/a, 4/b ábra) nem eredményezett változást.

5.) és 6.) betegnél a szülők subiectiv megfigyelése szerint a gyermekeknél az E-vitamin kezelések után 6—8 héten át kisebb traumákra nem jöttek létre vérzések, illetve a vérzések kisebb kiterjedésűek voltak, mint eddig évek alatt.

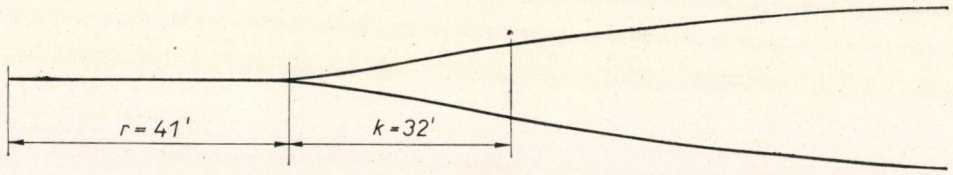
10.) R. B. 1963-tól, 9 éves korától 1964-ig, 10 éves koráig állott ambuláns ellenőrzésünk alatt. Súlyosabb vérzések eddig sohasem jelentkeztek. Felte-



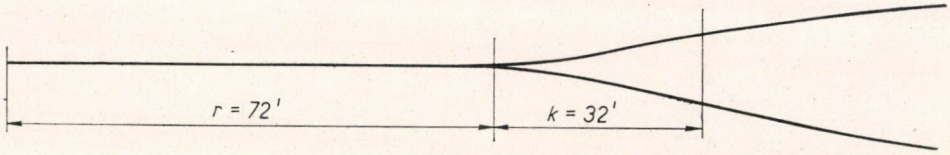
2/a ábra. P. T. coagulogrammja (1962. IV. 26.) E-vitamin adás előtt



2/b ábra. Előző beteg coagulogrammja (1962. V. 23.) 4 hetes E-vitamin szedése után. Az alvadási idő kissé meghosszabbodott, a prothrombin felhasználás változatlanul alacsony

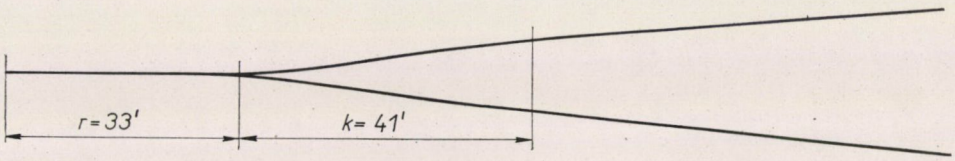


3/a ábra. P. L. thrombelastogrammja (1961. IV. 19) E-vitamin kezelés előtt.

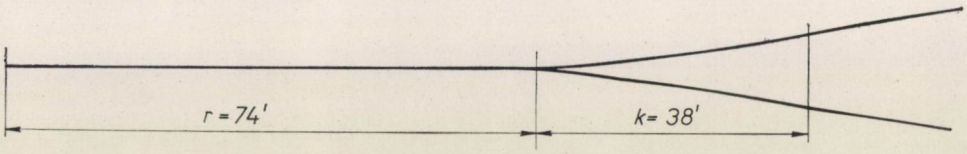


3/b ábra. Ugyanazon beteg thrombelastogrammja 6 hetes E-vitamin kezelés után. Javulás nincs, sőt az r-érték közel kétszeresére növekedett, k-érték változatlanul hosszú

hetően a szülők nagyfokú óvatosságának lehetett része abban, hogy csak traumák következtében léptek fel kisebb haematomák. Az alvadás vizsgálata, valamint a coagulogramm azonban típusos „A" típusú haemophiliát mutatott. Az alvadási viszonyok nem változtak. A három alkalommal 14, illetve 20 napig adott 200 mg E-vitamin kezelés befejezésétől számított 2 hónapon át a szülőknek és mi magunknak is az volt a benyomása, hogy a traumák után kisebb volt a vérzések kiterjedése, mint évek alatt, az E-vitamin kezelés előtti időben.



4/a ábra. P. T. thrombelastogrammja (1961. IV. 19.) E-vitamin kezelés előtt



4/b ábra. Ugyanazon beteg thrombelastogrammja 6 hetes E-vitamin kezelés után. Javulás nincs, r-érték erősen növekedett, k-érték változatlanul hosszú

ÖSSZEFOGLALÁS

Öt esztendő alatt gyűjtött megfigyeléseink alapján azt mondhatjuk, hogy az „A" típusú haemophiliában szenvedő 10, 2—12 éves fiúgyermekben a haemophiliás alvadászavart még nagymennyiségű alfa tocopherol acetát sem befolyásolta, mégpedig sem rövidebb, sem hosszabb ideig adva. A coagulogrammban vizsgált egyes faktorok a szokásos szóráson belül ingadoztak, a thrombelastogrammban sem találtunk értékelhető változást (lásd Táblázatot). Vizsgálatainkkal nem tudtuk megerősíteni azon szerzők állításait, akik E-vitamin adását követően a haemophiliás alvadászavar javulásáról adnak számot.

Ennek ellenére a gyermekek szüleinek benyomása az volt, hogy a vérzések gyakoriságát és kiterjedését a tocopherol adagolása kedvezően befolyásolta 3 esetben (5., 6. és 10. eset). E subiectiv véleményeket azonban placebo, vagy az E-vitaminnak az erek, elsősorban a capillarisok resistenciájára gyakorolt kedvező hatásával magyarázhatjuk, nem pedig az E-vitamin alvadásra gyakorolt befolyásával.

IRODALOM

Aghina, A. és *Cerra, R.:* Gazz. intern. med. e. chir. **60,** 444 (1955).
Bauer, R.: Wien. Klin. Wochschr. **63,** 552 (1951).
Bottiglioni, E. és *Facchini, G.:* 3° Congr. Intern. Vitamin E (Venice) **1,** 27 (1955).
Clin. terap. **10,** 571 (1956).

Costantini, A. és *Alterocca, D.:* Boll. soc. ital. biol. sper. **27,** 994 (1951).
Costantini, A. és *Ricci, C.:* La Chirurgie Generale **1,** 1300 (1951).
Cottafavi, M.: Gazz. med. ital. **115,** 317 (1956).
Dotti, F. és *Leoni, R.:* Giorn. clin. med. **35,** 179 (1954).
Faust, F. B.: Med. Times **81,** 386 (1953).
Feissly, R.: Acta Haematol. **6,** 267 (1951).
Galletti, F., Gelli, C. és *Giungi, F.:* Acta Vitaminol. **9,** 71 (1955).
Gerendás, M.: Véralvadás és vérzéscsillapítás. Medicina, Budapest, 1960.
Gerendás, M.: Therap. Hung. **4,** 3 (1956).
Gerendás, M.: Zeitschr. f. d. ges. Inn. Med. u. Grenzgeb. **20,** 332 (1965).
Gerlóczy, F., Bencze, B. és *Kassai, S.:* The Summary **2,** 13 (1961).
Gerlóczy, F., Bencze, B., Kassai, S. és *Barta, L.:* Gyermekgyógyászat **8,** 225 (1963).
Gerlóczy, F., Bencze, B., Kassai, S. és *Barta, L.:* Acta paediat. hung. **2,** 217 (1961).
Gomirato-Sandrucci, M.: Minerva Pediat. **5,** 903—6 (1953).
Heyman, A. és *Stamm, O.:* Gynaecologia **140,** 224 (1955).
Kay, J. H., Hutton, S. B., Weiss, G. N. és *Ochsner, A.:* Surgery **28,** 24 (1950).
Kay, J. H., Balla, G. A., Hutton, S. B. és *Ochsner, A.:* New Orleans Med. Surg. J. **103,** 116 (1950).
Kraus, H. H.: Zentr. Gynäkol. **75,** 1249 (1953).
Marcacci, M. és *Camera, A.:* Clin. terap. **6,** 377 (1954). 3° Congr. Intern. Vitamin E (Venice) **1,** 25 (1955).
Marcacci, M.: 3° Congr. Intern. Vitamin E (Venice) **1,** 25 (1955).
Masure, R. és *Ruyssevelt, J.:* Rev. belge. pathol. et med. exptl. **22,** 73 (1952).
Masure, R., de Stoop, P. és *Solvay, H.:* Rev. belg. pathol. et med. exptl. **23,** 102 (1953).
Masure, R.: 3° Congr. Intern. Vitamin E (Venice) **1,** 64 (1955).
De Matteis, F. és *Marenzana, C.:* Minerva med. **43,** 1152 (1952).
Mazzetti, G. M.: Acta Vitaminol. **10,** 213 (1956).
Marcacci, M.: Quaderni clin. obstet. e ginecol. **9,** 93 (1954).
3° Congr. Intern. Vitamin E (Venice) **1,** 26 (1955).
Messina, U.: Vitaminologia **14,** 87 (1956).
De Nicola, P.: Vitamina E Atti 3° Congr. Intern. (Venice, 1955) 287—301 (1956).
Ochsner, A.: Surgery **26,** 969 (1949).
Ochsner, A., Kay, J. H., DeCamp, P. T., Hutton, S. B. és *Balla, G. A.:* Ann. Surg. **131,** 652 (1950).
Ochsner, A., De Bakey, M. E. és *DeCamp, P. T.:* Surgery **29,** 24—43 (1951).
de Oliviera, D.: Sep. de O. Hopital, July, 1949.
Prosperi, P.: Boll. soc. ital. biol. sper. **25,** 1376 (1949).
Prosperi, P. és *Lottini, A.:* Riv. clin. pediat. **49,** 731 (1949).
Prosperi, P. és *Lottini, A.:* Rend. adunanze accad. med. fis. Fiorentina, Sperimentale **100,** 258 (1950).
Prosperi, P. és *Lottini, A.:* Riv. clin. pediat. **49,** 738, 808 (1951).
Prosperi, P.: Summary **4,** 1 (1952).
Prosperi, P.: Riv. clin. pediat. **56,** 532 (1955).
Prosperi, P. és *Lottini,* A.: 3° Congr. Intern. Vitamin E (Venice) **1,** 63 (1955).
Prosperi, P. és *Borselli, L.:* 3° Congr. Intern. Vitamin E (Venice) **1,** 27 (1955).
Prosperi, P.: Vitaminą E, Atti 3° Congr. Intern. (Venice, 1955) 275 (1956).
Salvini, L. és *Scardigli, G.:* Clin, terap. **2,** 357 (1952).
Scevola, G.: Boll. e. mem. soc. piemontese chir. **24,** 173 (1954).
Scevola, G.: Boll. della Soc. Piemontese di Chir. **24,** 159 (1954).
Seegers, W. H.: Pharmacol. Revs. **3,** 278 (1951).
Seegers, W. H.: Blood Clotting and Allied Problems, Trans. 4th Conf. 157 (1951).
Segagni, E.: Minerva pediat. **7,** 770 (1955).
Shute, E. V.: Urol. and Cutaneous Rev. **50,** 732 (1946).
Shute, E. V.: J. Obstet. Gynec. brit. Emp. **58,** 842 (1951).
Shute, E. V. és *Shute, W. E.:* Amer. J. Surg. **84,** 187 (1952).
Stürup, H.: Nord. Med. **43,** 721 (1950).
Tropeano, L.: Progr. Med. Napoli **5,** 439 (1948).
Tropeano, L.: Progr. Med. Napoli **4,** 169 (1948).
Vannas, S. és *Orma, H.:* A. M. A. Arch. Ophthalmol. **58,** 812 (1957).
Vogelsang, A. B., Shute, E. V. és *Shute, W. E.:* Med. Record **161,** 8, 155 (1948).
Wagner, H.: Arztl. Wochschr. **7,** 248 (1952).
Zierler, K. L., Grob, D. és *Lilienthal, J. L. Jr.:* Am. J. Physiol. **153,** 127 (1948).
Zierler, K. L., Grob, D. és *Lilienthal, J. L. Jr.:* Lancet **1,** 233 (1950).

Szegedi Orvostudományi Egyetem Kórbonctani Intézete és I. sz. Belklinikája

ISCHAEMIÁS EREDETŰ MELLÉKVESEKÉREG-ELVÁLTOZÁSOK HISTOCHEMIAI VIZSGÁLATA PATKÁNYBAN

HORVÁTH ÉVA, a biológiai tudományok kandidátusa, VARGA GYULA és KOVÁCS KÁLMÁN, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1966. XI. 30.

Patkányok mellékvese-ereinek időleges leszorítása — az ischaemia időtartamától függően — a kéregállományban gócos vagy kiterjedt elhalásokat eredményez (*Kovács* és munkatársai 1966). A mellékvese ischaemiás károsodásának histochemiai vonatkozásai kevéssé ismertek, ezért a histologiai kép és a kapillárisrendszer tus-módszerrel történő vizsgálata mellett részletesen tanulmányoztuk az átmeneti hypoxia után kialakuló infarktusok, valamint a túlélő parenchyma histochemiáját, majd — hasonló módszerekkel — az elhalást követő regeneratio folyamatát.

Módszer

A kísérleteket 86 vegyesnemű, átlagban 200 g súlyú, azonos törzsből származó, standard étrendben tartott fehér patkányon végeztük. Az állatok ivóvizet ad libitum kaptak. Hat patkány kezeletlen kontrolként szolgált. 80 patkányon steril körülmények között aether-narcosisban műtétet végeztünk: paracostalis behatolás után a bal mellékvese ereit egy, e célra szerkesztett gyűrűalakú eszközzel leszorítottuk, majd a sebet zártuk. A leszorítót egy második műtét során 60, 90, illetve 120 perccel később eltávolítottuk. A vérellátásuktól 60 percig megfosztott mellékveséket a leszorítás megszüntetése után 1, 2, 4, 6, 12 és 24 órával vizsgáltuk (összesen 30 állat). A 90 és 120 percig tartó ischaemia után az állatokat későbbi időpontokban: 4, 7, 10, 14, 21 és 28 nap múlva öltük meg (összesen 50 állat). A nyúltvelőroncsolással megölt állatok bal mellékveséjét részben Carnoy-rögzítés után paraffinba ágyaztuk, részben fixálatlanul kryostat segítségével dolgoztuk fel. A paraffinmetszeteket haematoxylin-eosin festés, PAS-reakció, methylzöld-pyronin Y festés (*Kurnick*, 1955), és Mallory-haematoxylin festés (PTAH-módszer) után vizsgáltuk. A fixálatlan kryostat-metszeteken a következő enzymek aktivitását tanulmányoztuk: *Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase* (*Levy* és munkatársai, 1959), *succindehydrogenase* (*Nachlas* és munkatársai, 1957) (e két reakciót elvégeztük —20 C°-on 10 percig acetonnal extrahált parallel metszeteken is), *savanyú phosphatase* (*Burstone*, 1958 a), substratum: Naphtol AS—SW phos-

phat, kapcsoló agens: hexaazotizált p-rosanilin (*Barka*, 1960), *nem-specifikus esterase* (*Burstone*, 1957), substratum: Naphtol AS—AM acetat, kapcsoló agens: Brentamin Fast Blue BB Salt, *alkalikus phosphatase* (*Burstone*, 1958 b), substratum: Naphtol-AS—SW phosphat, stabil diazotát: Brentamin Fast Blue BB Salt.

Emellett még vizsgáltuk a lipoidok eloszlását Oil red O festés segítségével. A morfológiai elváltozások és az enzymhistochemiai eltérések összevetése céljából egy-egy szériametszetet haematoxylin-eosinnal is megfestettünk.

Néhány állatban vizsgáltuk a leszorított bal mellékvese kapillárisainak tus-festődését is: 60 perces leszorítást alkalmaztunk, majd a leszorítás megszüntetésekor, illetve 1, 3 és 5 óra múlva az állatok farokvénájába 0,1 ml/100 g testsúly mennyiségben tust (Günther Wagner, Pelikan, Spezialtusche, C_{11} /1431 a) injiciáltunk. Az állatokat a tus beadása után egy órával öltük meg.

Eredmények

Az elhalás kialakulásának histologiája. A mellékvese különböző ideig tartó ischaemiája után létrejövő morfológiai elváltozásokkal egy korábbi munkában (*Kovács* és munkatársai, 1966) részletesen foglalkoztunk, ezért a histologiai eltéréseket itt csak röviden ismertetjük. Megállapítható, hogy 60 perces ischaemia a kéregállományban változó nagyságú, gócos elhalásokat eredményez, 90 perces leszorítás esetén kiterjedt, a mirigy jelentős részét elpusztító nekrosis jön létre, 120 perces leszorítás esetén vagy elhal az egész mirigy, vagy csak a zona glomerulosa keskeny széli szegélye marad életben. A szöveti károsodás első histologiai jelei a mellékvesekéregben az átmeneti ischaemia után 1—2 órával kialakuló — általában gócos — vérbőség, s a vérbő területeken a parenchyma-sejtek egymástól való eltávolodása *(1. kép)*. Négy óra múlva a makroszkóposan is sötétvörös, megnagyobbodott mirigy állományában az infarktusoknak megfelelő vérzéses területek, s ugyanitt festődési különbségek (a cytoplasma eosinophillé válása) figyelhetők meg. Hat óra múlva az infarcerálódott kéregrészek histologiailag épen maradó környezetüktől élesen elkülönülnek. Bennük a nekrosis jelenségek (piknosis, karyolysis, karyorhexis) igen kifejezettek. A típusos, anaemiás infarktusra jellemző kép

1. kép. Korai vérbőség és oedema 60 perces ischaemia után 2 órával megölt patkány mellékveséjében. A zona glomerulosa tágult kapillárisai tussal „jelzettek". H.—Eo. + tusmethodus, 110×

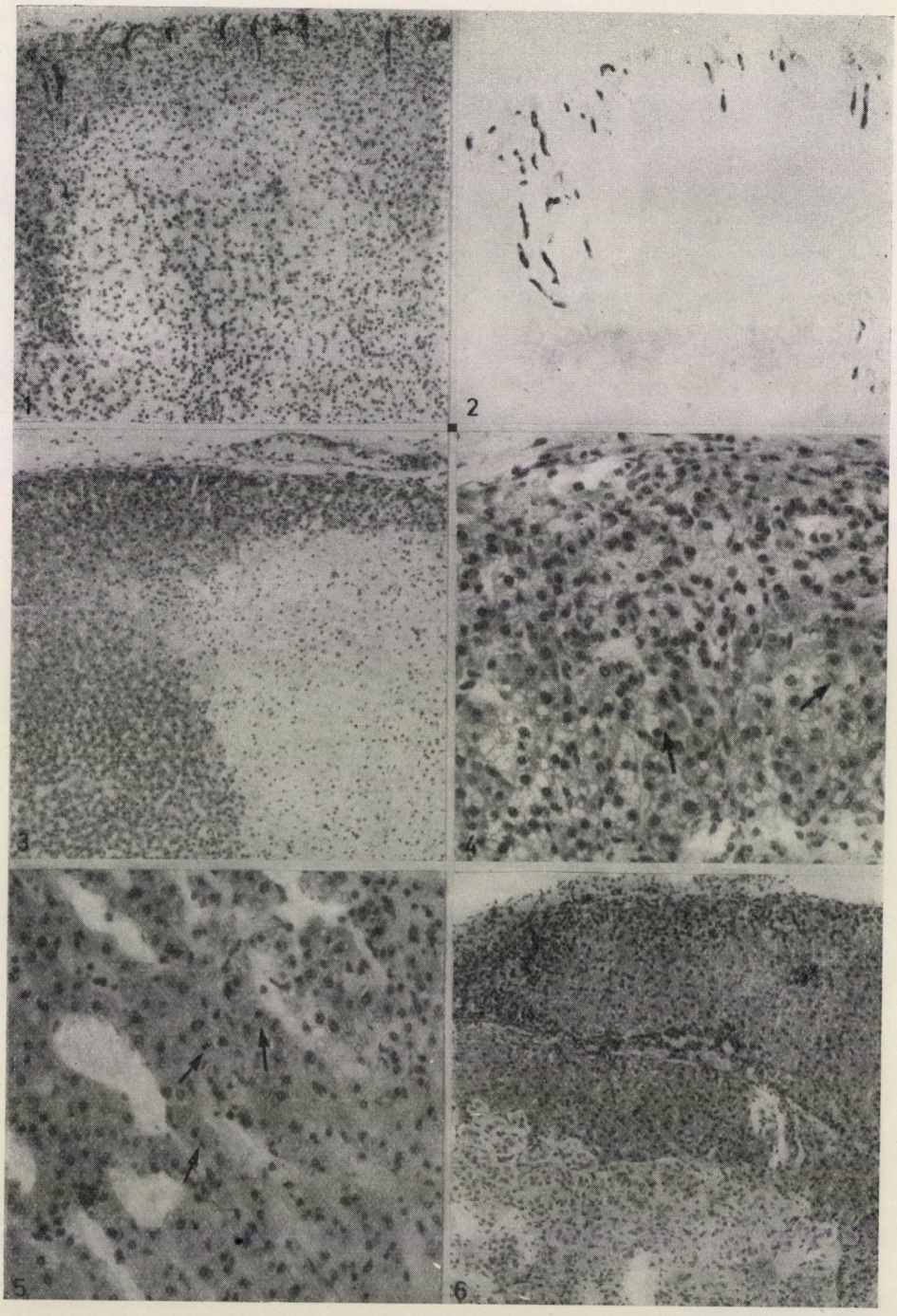
2. kép. „Vascular labeling" az infarktussal határos túlélő parenchyma kapillárisaiban 60 perces leszorítás után 2 órával. Tusmethodus, festetlen készítmény. 110 ×

3. kép. A túlélő parenchymától élesen elhatárolódó mellékvesekéreg-infarktus 60 perces érleszorítás után 12 órával megölt patkányban. H.—Eo., 110×

4. kép. Magoszlások a külső zona fasciculatában 4 nappal az elhalás kialakulása után. H.—Eo., 280 ×

5. kép. Magoszlások a zona reticularis egy túlélő parenchyma-szigetében 4 nappal az átmeneti ischaemia után. H.—Eo., 280 ×

6. kép. Regenerálódott mellékvesekéreg 1 hónappal a nekrosis kialakulása után. Az infarktus helyét keskeny heg jelzi. H.—Eo., 110 ×



1—6. kép

12—24 óra között alakul ki *(3. kép)*. A károsodott területek centrális részein a parenchyma pusztulása mellett a kapillárisok nekrosisa is megfigyelhető. Megemlítjük, hogy 120 perces leszorítás következményeként több esetben a velőállomány is elpusztult. Jelen munkánkban a velőállomány elváltozásaival nem foglalkozunk.

Kapillárisrendszer. Histochemiai észleléseink ismertetése előtt röviden megemlítjük a *Majno* és munkatársainak (1961) tus-módszerével kapott eredményeinket. Ez a módszer az alkalmazott körülmények között a kapillárisfal permeabilitására vonatkozóan ad felvilágosítást. Ép kapillárisrendszer esetében a tus az intravénás beadás után egy órával a mellékvese ereiben nem mutatható ki. Ha viszont a kapillárisok károsodást szenvednek, a vérrel odajutó tusszemcsék a laedált endothelsejtek nyúlványai között a subendothelialis térbe kerülnek. Ezáltal a kapillárisok tussal „jelzett"-é válnak („vascular labeling"), és ez histologiailag igen jól vizsgálható. A mellékvese ereinek 60 perces leszorítása esetén a hypoxia megszüntetése után egy órával a mirigy kapillárisai általában nagyobb gócokban „jelzett"-é válnak. A 2. és 4. óra után vizsgált állatok mellékveséiben már az is jól látszik, hogy a „jelzett" kapillárisok a kezdeti infarcerációra utaló, nagy vérbőséget mutató területek körül, s elsősorban az ezek feletti zona glomerulosa-szakaszokon jelentkeznek *(2. kép)*. Magukban a vérbő területekben kevés jelzett kapilláris található. Ez ebben az esetben nyilvánvalóan nem a kapillárisok ép voltára utal, hanem arra, hogy ezeken a részeken a keringés nem rendeződött, s a tus nem jutott be az erekbe. Az infarktusokkal közvetlenül nem határos, histologiailag és histochemiailag is ép részekben tus-jelzettség nem észlelhető. A leszorítás megszüntetése után 6 órával az infarktusokban tus-jelzettség már nem mutatható ki, s azok környezetében is csökkenő tendenciát mutat.

Az elhalás kialakulásának histochemiája. (Leszorítás időtartama 60 perc.) Rögzített és beágyazott anyagon vizsgálva a PAS-reakcióval, kontroll patkány mellékvesekéreg-sejtjei gyakorlatilag negatív eredményt adnak. A mellékvese ereinek 60 percig tartó leszorítását követően, az egyetlen figyelemre méltó eltérés az, hogy 12—24 óra között a zona glomerulosa és néha a fasciculata sejtjeinek cytoplasmájában kismennyiségű, közepesen PAS-pozitív, durvaszemcsés anyag jelenik meg; ez a későbbi időpontokban már nem mutatható ki. A PAS-pozitív szemcsék lokalizációja jellemző: általában a mélyebb kéregrétegekben kialakuló, illetve kialakult infarktusok feletti ép parenchymarészekben láthatók. A szemcsék eredete nem tisztázott. Véleményünk szerint nem azonos azzal a PAS-pozitív anyaggal, melyet *Selye* és *Salgado* (1955) patkányok mellékvesekéreg-sejtjeiben különböző steroidokkal történő kezelés kapcsán észleltek.

Methylzöld-pyronin Y festéssel a kontroll patkányok mellékvesekérgében a sejtmag kifejezett methylzöld festődése mellett a cytoplasma pyroninophiliája igen enyhe. Az általában finomszemcsés basophil anyag mennyisége a zona

reticularis területén valamivel nagyobb, mint a külső rétegekben. Ezt a képet az erek 60 perces leszorítása a túlélő részeken az első 24 órában nem befolyásolja. Az erősen vérbő területeken — a majdani infarktusokban — viszont a pyroninophilia a nekrosis jelenségeket megelőzve, már 2 óra múlva alig mutatható ki, s néhány órán belül teljesen eltűnik.

A *PTAH-módszerrel* kapott eredményeink közül említésre méltó, hogy a leszorítás utáni első órákban a károsodott területeken, a kapillárisok sokszor tágult lumenében halvány barnásvörös színű, homogen anyag van jelen, amely festődése alapján plasmaproteineknek felel meg. Később, 12—24 óra között, az infarktusokban, s esetleg a kötőszövetes tok kisebb ereiben ritkán fibrin-thrombusok is kimutathatók.

Oil red O festéssel megállapítható, hogy a leszorítást követően az épen maradt parenchymában a lipoidtartalom változása a normális szórás határain belül van; nagyobb fokú lipoid-depletio nem észlelhető. Az infarktusok területén viszont az átmeneti ischaemia utáni néhány órán belül jellegzetes kép alakul ki: a károsodott, majd 24 órán belül elhalt sejtek cytoplasmáját a nagy, sokszor összefolyó cseppekből álló zsír szinte teljesen kitölti.

A *Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase* aktivítása, illetve annak lokalizációja, különösen az aceton-extractio után reagáltatott készítményeken tanulmányozható jól. Megállapítható, hogy — dehydroepiandrosteron substratumként való alkalmazása esetén — az aktivitás normális patkánymellékvese zona glomerulosájában mérsékelt fokú, de *jól regisztrálható*. A zona fasciculata legkülső, néhány sejtsoros rétegének (az ún. intermedier zónának) aktivitása rendkívül nagy, a zona fasciculata többi részének és a zona reticularisnak aktivitása ennél valamivel kisebb. A cytoplasmában a sötétkék, finomszemcsés formazán egyenletes eloszlást mutat *(7. kép)*. A vizsgált fermentek közül a Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase bizonyult a legérzékenyebbnek. A vérellátásuktól időlegesen megfosztott mellékvesében a leszorítás megszüntetése után már 1 órával egyes gócokban — nyilván a károsodott területeken — diszkrét aktivitáscsökkenés észlelhető. Ez 2 óra után kifejezettebbé válik; a károsodott sejtekben a normálisnál kevesebb, durvább szemcsékből álló, kissé barnás árnyalatú formazán található *(9. kép)*. Gyors aktivitásesés után az infarktusokban 6 óra múlva a ferment aktivitása már nem mutatható ki. Szükségesnek tartjuk megjegyezni, hogy az aceton-extractio nélkül, illetve az után reagáltatott parallel készítményekben a kép lényegében minden időpontban azonos, csupán az aktivitás *lokalizációja jobb* az acetonnal kezelt metszetekben. A túlélő parenchyma aktivitása a normálistól nem tér el.

A *succindehydrogenase* aktivitása normális patkánymellékvesekéregben jellegzetes eloszlást mutat: a zona glomerulosa aktivitása közepes mértékű, a keskeny intermedier zónáé rendkívül alacsony, a belső kéregrétegeké viszont igen magas *(8. kép)*. Az időleges hypoxia után létrejövő eltéréseket vizsgálva megállapíthattuk, hogy az aceton-extractio után, illetve anélkül reagáltatott

paralell készítmények teljesen eltérő képet adnak. Az acetonnal extrahált metszetekben kapott reakció alapján a succindehydrogenase-aktivitás csökkenése az infarktusokban a leszorítás felengedése után kb. 4 órával válik kifejezetté. Az aktivitás további csökkenése nem olyan gyors, mint a Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase esetében, de a károsodott részeken 12 óra múlva már csak nyomokban, 24 óra múlva pedig már egyáltalán nem mutatható ki formazánképződés. A túlélő parenchyma aktivitása a normálisnak felel meg. Az acetonnal nem extrahált készítmények vizsgálata alapján úgy látszik, mintha az ischaemia utáni első 6 órában az infarcerálódó területeken az enzymaktivitás nem csökkenne, hanem fokozódnék. A károsodott sejtekben ugyanis a normálisnál jóval nagyobb mennyiségű formazán mutatható ki. A 12. óra körül a formazánképződés már csökken, de kis mértékben még 24 óra múlva is kimutatható. Kétségtelen, hogy a valódi viszonyokat az aceton-extractio után kapott kép tükrözi; elképzelhetetlen ugyanis, hogy e nagyon érzékeny oxydatív ferment aktivitása az ischaemia miatt nekrotizáló szövetben fokozódnék. Nyilvánvaló, hogy „pseudo-dehydrogenase"-reakcióról van szó, melynek pontosabb mibenlétét további vizsgálatok hivatottak tisztázni.

A *savanyú phosphatase* aktivitása normális patkánymellékvesekéreg mélyebb rétegeiben, a sejtek cytoplasmájában — az alkalmazott módszerrel vizsgálva — igen alacsony, néhol alig kimutatható. A zona glomerulosa ennél valamivel kifejezettebb aktivitását a cytoplasmában finom, nagyobb nagyítással jól látható azofesték-szemcsék jelzik. Az ischaemia következtében károsodott területeken az enzymaktivitás a 4—12. óra között teljesen kiesik.

A másik hydrolytikus ferment, a *nem-specifikus esterase* mérsékelt fokú aktivitását ép mellékvesekéreg sejtjeinek cytoplasmájában kisszámú, de jól kimutatható festékszemcse jelzi. A zona fasciculata és reticularis aktivitása valamivel nagyobb, mint a zona glomerulosáé. A ferment időleges ischaemia esetén ugyanúgy viselkedik, mint a savanyú phosphatase: aktivitása az infarktusokban a hypoxia után 4—12 órával eltűnik. Egyes esetekben úgy látszik, hogy 24 óra múlva az elhalt területekkel határos ép parenchyma aktivitása a normálisnál valamivel nagyobb.

A normális mellékvesekéreg sejtjei az általunk alkalmazott módszerrel *alkalikus phosphatase*-aktivitást nem mutatnak, a reakció viszont igen jól

7. kép. Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase aktivitás kontroll patkány mellékvesekérgében. 176 ×

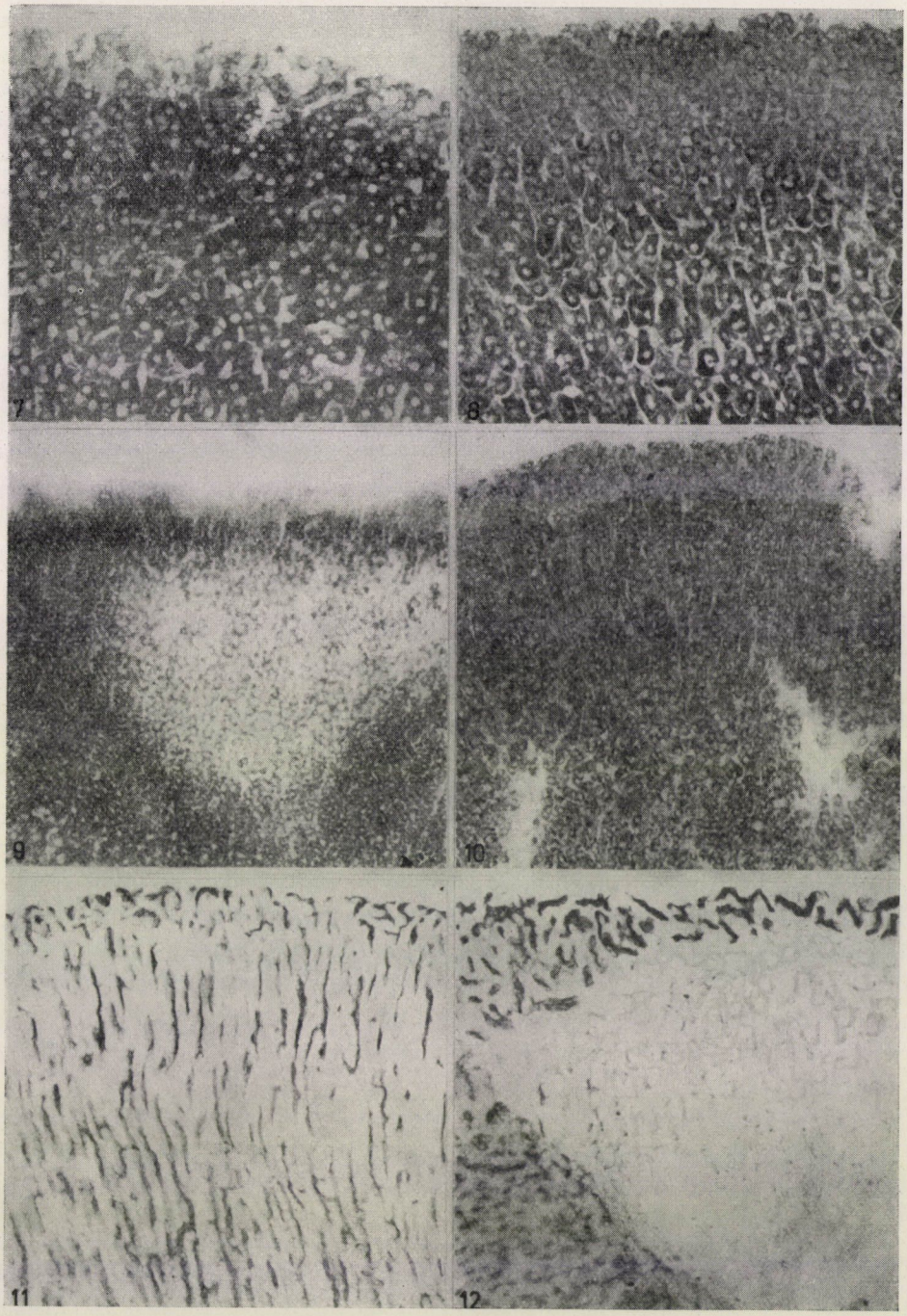
8. kép. Normális mellékvesekéreg succindehydrogenase aktivitása. 176 ×

9. kép. Csökkent Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase aktivitás infarktusban, 2 órával az átmeneti ischaemia után. 70 ×

10. kép. Regenerálódott mellékvesekéreg. A zonatio és enzym-aktivitás normális, a hegeknek megfelelően negatív területek láthatók. Succindehydrogenase-reakció. 110 ×

11. kép. Alkalikus phosphatase-aktivitás normális patkánymellékvesében. 176 ×

12. kép. Regenerálódó mellékvesekéreg 10 nappal az elhalás kialakulása után. A kapillárisok a túlélő parenchymából belenőnek a nekrotikus területekbe. Alkalikus phosphatase-reakció. 176 ×



7—12. kép

feltünteti a mirigy kapillárishálózatát *(11. kép)*. Megfigyelhető, hogy az átmeneti hypoxia után 2 órával a haematoxylin-eosinnal nagy vérbőséget mutató területeken a kapillárisok alkalikus phosphatase-aktivitása a normálisnál alacsonyabb. Az aktivitáscsökkenés a károsodott gócokban 4 óra múlva sokkal kifejezettebb, s emellett ebben az időben már megfigyelhető a magas alkalikus phosphatase-aktivitást mutató leukocyták immigratiója is. Az infarktusok területén 6 óra után — a leukocyták pozitív reakcióját kivéve — alkalikus phosphatase-aktivitás már nem mutatható ki. Ugyanakkor a túlélő területeken a kapillárishálózat aktivitása normális.

A regeneratio histologiája. (A leszorítás időtartama 90, illetve 120 perc.) A kéreg regeneratiója az elhalás után néhány nappal, az épen maradt parenchymából indul ki. Ez általában a zona glomerulosa néhány külső sejtsora, azonban nem egyszer — főként 90 perces leszorítás esetén — a belső rétegekben is maradhatnak túlélő parenchyma-szigetek. Ezekben — hasonlóan a zona glomerulosához — már a 4. napon láthatók magosztódások *(4—5. kép)*. Az elhalt kéreg restauratiója eléggé lassú folyamat. Kicsiny, gócos infarktusok regeneratiója ugyan néhány nap alatt megtörténik, kiterjedt, a mirigy nagy részét kitevő parenchyma-veszteség viszont csak több hét alatt pótlódik. Egy hónap után az újraképződött kéreg morfológiája és zonatiója normálisnak látszik *(6. kép)*.

A regeneratio histochemiai vonatkozásai. A regeneratiós folyamatra histochemiailag jellemző, hogy az elhalás után 4 nappal az épen maradt kéregrészekben a cytoplasma pyroninophiliája erősen fokozott. Az elhalásokkal szomszédos területeken a magvacskák jelentős megnagyobbodása és intenzív pyronin-festődése is kimutatható. Ez a fokozott nukleolus-aktivitás a regeneratio kezdeti szakaszán (4—7 nap) kifejezett, s ebben az időben észlelhető a legtöbb magoszlás is az elhalásokkal szomszédos ép parenchymában. A cytoplasma fokozott pyroninophiliája a regeneratio egész ideje alatt kimutatható, bár a 4. héten már kevéssé szembetűnő. A 3. héttől viszont — késői regeneratív jelenségként — néhány nagy, hyperchromatikus sejtmag is megfigyelhető.

Az újonnan képződött parenchyma-sejtek *lipoid*-szegények: cytoplasmájukban a normálisnál jóval kevesebb, és sokkal finomabb eloszlású zsír mutatható ki.

A *Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase és succindehydrogenase* aktivitását vizsgálva, s a képet a haematoxylin-eosinnal festett készítményekkel összehasonlítva megállapítható, hogy az újraképződött sejtek aktivitása a normálistól értékelhető módon nem tér el *(10. kép)*. A regenerálódott részek *savanyú phosphatase* és *nem-specifikus esterase* aktivitása szintén normálisnak látszik. Az *alkalikus phosphatase*-reakcióval jól követhető a kapillárisoknak a túlélő parenchymából az elpusztult területekbe történő belenövése *(12. kép)*. Az is jól megfigyelhető, hogy a revascularisatio mind a külső (zona glomerulosa), mind a belső rétegek túlélő szigeteiből kiindulhat. A szöveti restauratio

során az újraképződött kapillárisok rajzolata sokszor nem olyan szabályos, mint az ép kéregben. A torzulás az épen maradt és regenerálódott területek határán a legkifejezettebb. Így az alkalikus phosphatase-reakcióval kapott kép némi felvilágosítást adhat az elhalt terület határaira vonatkozóan még akkor is, amikor a regeneratio már lényegében befejeződött, és a sejtek között histologiai vagy histochemiai különbség nem állapítható meg.

Megbeszélés

Vizsgálataink alapján megállapítható, hogy patkánymellékvese ereinek átmeneti teljes leszorítása a kéregállomány súlyos károsodását eredményezi. Az elváltozás 60 percig tartó leszorítás esetén mindig gócos infarktus, míg 90, illetve 120 perces leszorítás után a nekrosis az esetek nagy részében csaknem az egész kéregre kiterjed, s a hypoxiát csupán a zona glomerulosa néhány külső sejtrétege éli túl. Az időleges ischaemia után kifejlődő nekrosis-jelenségeket az infarktusok területén histochemiai változások — a cytoplasma basophil anyagának eltűnése, a Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase, succindehydrogenase, savanyú phosphatase és nem-specifikus esterase aktivitásának, továbbá a kapillárisok alkalikus phosphatase-aktivitásának csökkenése és 6—24 órán belüli teljes eltűnése — kísérik. Az infarktusok a morfológiailag és histochemiailag egyaránt normálisnak látszó túlélő parenchymától élesen elhatárolódnak.

Eredményeink arra utalnak, hogy a mellékvesekéreg sejtjei az oxygenhiánnyal szemben eléggé resistensek, mivel a mirigy teljes vagy csaknem teljes elhalásához 90—120 perces érleszorítás szükséges. Ez az észlelésünk ellentétben áll *Schneppenheim* és *Huhn* (1955) adataival. E szerzők szerint ugyanis öt percnél hosszabb ideig tartó oxygen-hiány a mellékvesekéreg sejtjeinek pusztulását eredményezi.

Figyelemre méltó, hogy a mellékvese ereinek 60 perces leszorítása a kéregállomány gócos elhalását hozza létre. Egyikünk korábbi vizsgálataiban (*Kovács* és munkatársai, 1966) kimutatta, hogy alkalmazott módszerünk minden esetben teljes ischaemiát eredményez. A hasi aortába adott tus ugyanis a leszorítás alatt álló bal mellékvesébe nem jut be, ugyanakkor a jobb mellékvese erei jól telődnek. Így kizárható az a lehetőség, hogy a leszorítás ideje alatt egyes területek vérellátása részben megmarad. Szükségszerűen tehát azt kell feltételeznünk, hogy a leszorítás megszüntetése után a kialakuló infarktusoknak megfelelő érterületeken a keringés nem rendeződik, s a hypoxia tovább tart. E „másodlagos ischaemiá"-t thrombosis, vasospasmus vagy stasis egyaránt előidézheti. A leszorítás utáni első órákban a mellékvesében vagy a tokban thrombosist nem észleltünk. A leszorítás után 12—24 órával az infarktusokban vagy a tokban, nyilván a hypoxia miatt fellépő érfalkárosodás következtében, több helyen thrombosisok láthatók. Ezek azonban kóroki tényezőként aligha tekinthetők, mivel ebben az időben a nekrosis már létrejött. A vasospasmus kérdésében — megfelelő módszer hiányában —

állást foglalni nem tudunk. A tusmódszerrel kapott eredményeink arra utalnak, hogy az időleges ischaemia egyes területeken a kapillárisok permeabilitásának fokozódásához vezet. Ez — ha a kapillárisfalon keresztül történő permeatio eléggé nagyfokú — stasist eredményezhet, amely a hypoxiát a leszorítás megszüntetése után is fenntarthatja. A kérdés eldöntéséhez azonban további vizsgálatokra van szükség.

A kéregállomány elhalást követő regeneratiója — a nekrotikus terület nagyságától függően — néhány nap — egy hónap alatt következik be. Az újonnan képződött kéreg sejtjeinek basophil anyag-tartalma talán nagyobb, lipoidtartalma pedig jóval kisebb mint a kontrollokban. A vizsgált fermentek aktivitásának mértéke viszont ugyanolyan, mint normális mellékvesekéreg sejtjeiben. Eredményeinkből kitűnik, hogy az átmeneti ischaemia után elhalt mellékvese regeneratiója morfológiai szempontból lényegileg ugyanúgy játszódik le, amint azt *Greep* és *Deane* (1949) és más szerzők (*de Groot* és *Fortier*, 1959; *Haeuber*, 1965) a mirigy enukleációja esetén találták. Az egyetlen lényeges különbség az, hogy ischaemiás nekrosis esetén a zona glomerulosa néhány sejtsora mellett néha a zona fasciculata és reticularis területén is maradhat élő parenchyma. Ezekben a szigetekben a regeneratio során éppenúgy találhatók osztódások, mint a kéreg legkülső épen maradt részében. Ez a tény arra utal, hogy a jórészt elhalt mellékvesekéreg szöveti restauratiója — szemben az irodalom korábbi álláspontjával — (*Greep* és *Deane*, 1949; *Schaberg*, 1955) — nemcsak a zona glomerulosából indulhat ki, hanem a kéreg mélyebb rétegeiből is.

Histochemiai eredményeink közül elsősorban az a figyelemre méltó, hogy a regenerálódó, illetve regenerálódott kéreg sejtjeiben a vizsgált enzymek, s elsősorban a Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase aktivitása a normálisnak megfelelő. E megfigyelés összhangban van azokkal az irodalmi adatokkal, melyek szerint a mellékvesekéreg nagy részének enucleatiója után már néhány nap múlva kimutatható a corticoid-produkció, az újraképződő mirigyszövet ugyanis nagy mennyiségű hormon termelésére képes (*Fortier* és *de Groot*, 1959). Több szerző (*Hyde* és *Skelton*, 1961; *Birmingham* és munkatársai, 1965; *Vecsei* és munkatársai, 1965) azt találta, hogy a regenerálódott mellékvesekéreg hormonprodukciója, illetve terhelésre adott válasza quantitative vagy qualitative eltér a normálistól. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy ezek a vizsgálatok unilateralisan adrenalektomizált, és konyhasó-oldattal itatott, ún. Skelton-patkányokon történtek, s így saját kísérleteinkkel nem hasonlíthatók össze. Eredményeinkből minden esetre levonható az a következtetés, hogy az egyik mellékvese nagy részének ischaemiás eredetű pusztulása után a mirigynek az épen maradt parenchymából történő regeneratiója — ha lassan is, de — bekövetkezik, s az újraképződött kéreg képe az elhalást követő egy hónap múlva mind histologiailag, mind histochemiailag normálisnak tekinthető.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a patkányok bal mellékveséjének ereit 60, 90, ill. 120 percre leszorították, majd a létrejövő morfológiai és histochemiai eltéréseket a leszorítás megszüntetése után 1, 2, 4, 6, 12 és 24 órával, továbbá 4, 7, 10, 14, 21 és 28 nap múlva vizsgálták.

A károsodott területeken az első histologiai elváltozások (vérbőség, oedema) a leszorítás megszüntetése után 1—2 órával jelentkeznek. A nekrosis-jelenségek (piknosis, karyorhexis, lysis) 4—6 óra után válnak kifejezetté. A típusos, ischaemiás infarktusra jellemző kép 12—24 óra között alakul ki. A túlélő mellékvesekéreg-szövet morfológiailag épnek látszik.

A regeneratio az elhalás után néhány nappal kezdődik meg. A folyamat a zona glomerulosa és a mélyebb rétegek területén megmaradt túlélő parenchymából indul ki. A szövetveszteség — az infarktus nagyságától függően — néhány nap — 1 hónap alatt pótlódik.

A leszorítás megszüntetése után 2 órával az infarktusok területén histochemiailag kimutatható a cytoplasma basophil anyagának jelentős megkevesbedése, valamint a Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase és a kapillárisok alkalikus phosphatase-aktivitásának csökkenése. Ezt 4 órán belül követi a többi vizsgált ferment — succindehydrogenase, savanyú phosphatase, nem-specifikus esterase — aktivitásának csökkenése, majd 12 órán belül teljes kiesése. A túlélő parenchyma histochemiai képe a kontrolltól értékelhetően nem tér el.

A regeneratio histochemiai jellemzője, hogy az újonnan keletkezett sejtekben a vizsgált fermentek aktivitása ugyanolyan mértékű, mint az ép mellékvese sejtjeiben.

IRODALOM

Barka, T.: Nature **187,** 248 (1960).
Birmingham, M. K., Rochefort, G. és *Traikov, H.:* Endocrinology, **76,** 819 (1965).
Burstone, M. S.: J. nat. Cancer Inst. **18,** 167 (1957).
Burstone, M. S.: J. nat. Cancer Inst. **21,** 523 (1958 a).
Burstone, M. S.: J. nat. Cancer Inst. **21,** 601 (1958 b).
Fortier, C. és *Groot, de J.:* Amer. J. Physiol. **196,** 589 (1959).
Greep, R. O. és *Deane, H. W.:* Endocrinology, **45,** 42 (1949).
de Groot, J. és *Fortier, C.:* Anat. Rec. **133,** 565 (1959).
Haeuber, H.—D.: Endokrinologie, **48,** 255 (1965).
Hyde, P. M. és *Skelton, F. R.:* Endocrinology, **69,** 250 (1961).
Kovács, K., Carroll, R. és *Tapp, E.:* J. Path. Bact. **91,** 235 (1966).
Kurnick, N. B.: Stain Technol. **30,** 213 (1955).
Levy, H., Deane, H. W. és *Rubin, B. L.:* Endocrinology, **65,** 932 (1959).
Majno, G., Palade, G. E. és *Schoefl, G. I.:* J. biophys. biochem. Cytol. **11,** 607 (1961).
Nachlas, M. M., Tsou, K. C., Souza, E. De. és *Chang, C. S.:* J. Histochem. Cytochem. **5,** 420 (1957).
Schaberg, A.: Anat. Rec. **122,** 205 (1955).
Schneppenheim, P. és *Huhn, A.:* Beitr. path. Anat. **115,** 119 (1955).
Selye, H. és *Salgado, E.:* Acta. anat. **24,** 197 (1955).
Vecsei, P., Lommer, D., Kemeny, V., Farkas, K. és *Wolff, A. P.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71. Kongr. S. 366 (1965).

Budapesti Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermekklinikája

NEUROFIBROMATOSIS (RECKLINGHAUSEN-KÓR) A GYERMEKKORBAN

CSERHÁTI ENDRE és SCHÖNGUT LÁSZLÓ

Közlésre érkezett: 1966. XII. 14.

A neurofibromatosis a phacomatosisok csoportjába tartozik. A kifejezés szabad fordításban, foltokkal járó daganatos megbetegedést jelent. Ide tartoznak: a sclerosis tuberosa, (Bourneville—Pringle) a retino-cerebellaris angiomatosis (Hippel—Lindau), az encephalo-trigeminalis angiomatosis (Sturge—Weber) és a neurofibromatosis generalisata (Recklinghausen). E megbetegedések közös csoportba sorolását indokolja, hogy közös a congenitalis szövetfejlődési zavar, többségükben genetikailag determináltak, továbbá, hogy elég gyakran észlelhetők a különböző phacomatosisok közötti átmeneti formák és gyakran előfordul egy betegnél több phacomatosis is.

A neurofibromatosis generalisata (nf. g.) klinikai képét a rendkívül változatos megjelenési formák jellemzik. Egy francia orvos, *Charleux* (1960) a neurofibromatosisról írt tanulmányában erről a következőket írja: „Maga Proteus, a tenger változékony, mindenféle alakot felvevő istene is megirigyelhetné a neurofibromatosis különféle megjelenési formáinak elképesztő változatosságát. Hiszen ez a betegség egyaránt mutathatja a benignitás derűs arcát, vagy a malignitás iszonyatos képét. Hatalmában áll bármely szervet egyszerre megtámadni mindkét fegyverével — a malformatioval és a tumorozus elváltozásával."

A Budapesti Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermekklinikáján az elmúlt években 13 nf. g.-s beteget észleltünk. A kórkép a mi beteganyagunkban is nagyon változatos volt.

Eseteink

I. eset (R. M. 13 éves leány) amb. beteg.

A neurofibromatosisos bőrelváltozásokat csak kozmetikai hibának tekintik. A testén észlelhető 7 tejeskávéfolton kívül semmiféle panasza nincsen, egyéb kóros elváltozást nem észlelünk. 39 éves édesanyja testén 12 café-au-lait folt észlelhető. Ezt leszámítva panasz és tünetmentes. A családban hasonló betegségről nem tudnak; sem az anyának, sem a gyermeknek, testvérei nincsenek. A diagnózis felállítását a foltok száma és a családi előfordulás tette lehetővé.

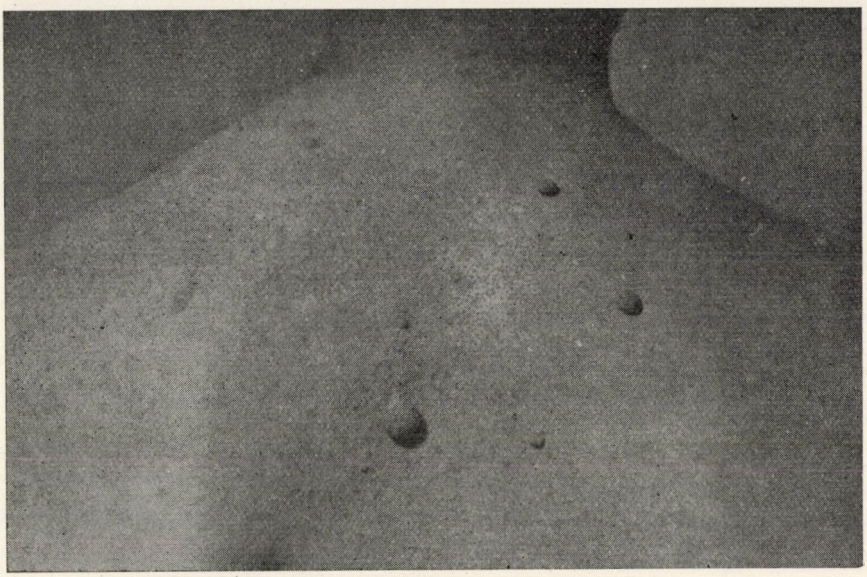
II. eset (H. F. 10 éves fiú) 2346/65 kórlapszám.

Hat hetes kora óta észlelik a bal arcfélen és a tarkótájon elhelyezkedő pigmentfoltokat. A jobb oldalhoz viszonyítva a bal arcfél kisebb, az arc kifejezetten asymmetriás. A gyer-

mek kortársaihoz viszonyítva súlyban és hossznövekedésben mérsékelten elmaradt. Ezért került felvételre, a pigmentzavart a szülők nem tekintik betegségnek.

III. eset (B. M. 14 éves leány) amb. beteg.

A 11. sorszám alatt szereplő beteg testvére. Évek óta észlelik a testszerte elhelyezkedő számos tejeskávé foltot. A gyermek értelmi színvonala a korának megfelelő alsó határt is alig éri el, a falusi általános iskolát is nehezen, évismétléssel végzi. Betegsége panaszt nem okoz, a bőrelváltozást csak kozmetikai hibának tekintik. Apján csomók és tejeskávéfoltok vannak, lábán (j. alszár) Jaffe—Lichtenstein-féle deformitása van (monosticus fibrosus dysplasia).



1. ábra (III. és XI. eset apja). Bőrből kiemelkedő csomók a háton

IV. eset (Sz. Zs. 6 éves fiú) 233/66 kórlapszám.

Állami gondozott gyermek, régebbi anamnézist, családi körülményeket nem ismerjük. A testszerte elhelyezkedő tejeskávéfoltok mellett scaphocephaliát, femora et coxa varat találunk. Rossz körülményeit is figyelembe véve, szellemi téren kifejezetten elmaradottnak kell tekinteni.

V. eset (J. J. 13 éves fiú) 1999/66 kórlapszám.

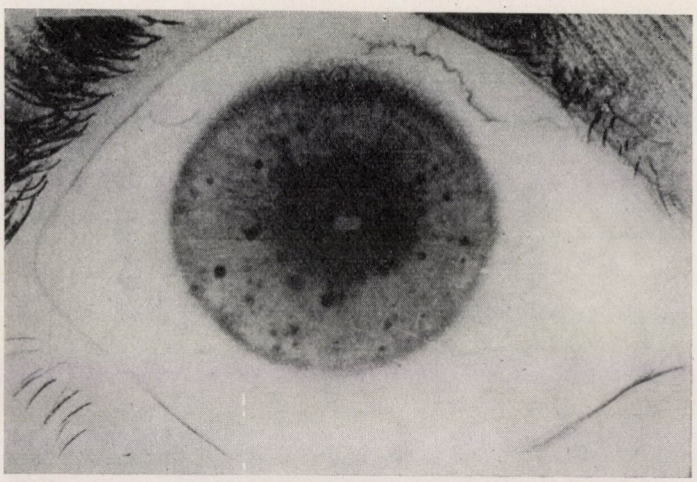
A dg. alapja a testszerte elhelyezkedő tejeskávéfoltok és színes gombostűfejnyi-lencsényi bőrből kiemelkedő csomók. Az elváltozások szaporodnak. A mérsékelt orthopaediai elváltozások panaszt nem okoznak. A psychológiai vizsgálat norm. szellemi színvonal mellett súlyos betegségtudatot és halálfélelmet mutat. Az egyik bőrcsomó kimetszése után elvégzett szövettani vizsgálat fibromának megfelelő szöveti képre utalt. A réslámpás vizsgálat b. o.-t az irisben 2 neurofibromatosisos csomót talált.

VI. eset (B. G. 3 éves leány) 2034/65 kórlapszám.

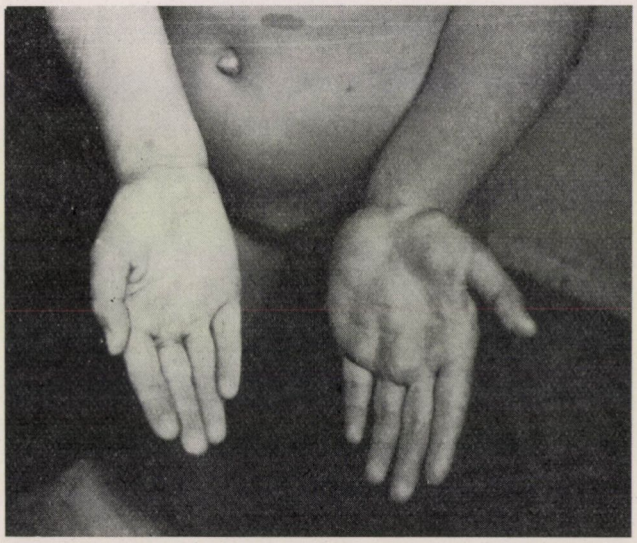
A gyermeknél fiatal csecsemőkora óta észlelik a testszerte elhelyezkedő barna pigmentfoltokat. Járása rendkívül bizonytalan, gyakran elesik, menés közben tántorog, j-ra, b-ra ingadozik. A neurológiai vizsgálat kifejezett törzsataxiát, enyhe b. o.-i hemiparesist talált. Szellemi fejlődése korának megfelelő.

VII. eset (Cs. T. 12 éves fiú) 523/66 kórlapszám.

Ingerlékenység, fáradékonyság, kötekedő magatartás miatt került felvételre. A testszerte elhelyezkedő tejeskávéfoltokon kívül számos kölesnyi, babnyi bőralatti csomót találunk, ezek a végtagok nagy idegtörzsei mentén olvasószerű láncolat formájában helyezkednek el. Organikus neurológiai eltérést nem találunk, azonban az EEG vizsgálat főleg temporoparietalisan mutat lassult hullámokat. Intellectualisan alig éri el a korának megfelelő alsó



2. ábra. (VIII. eset). Neurofibromatosisos csomók az irisben (réslámpás vizsgálat)



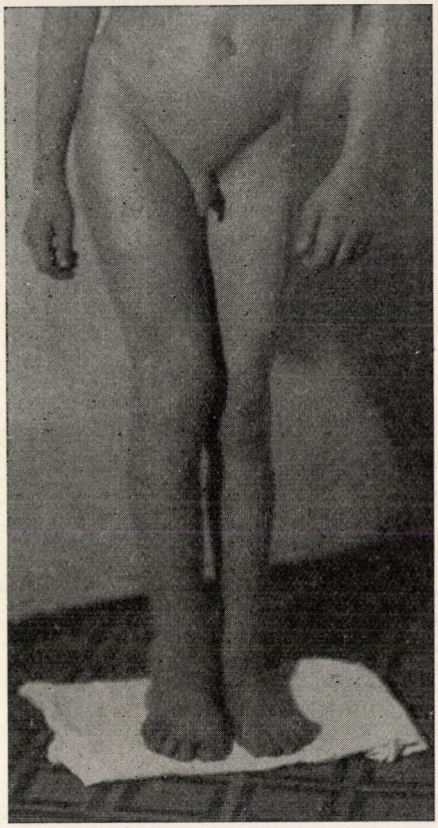
3. ábra (X. eset). A bal felső végtag hosszabb és nagyobb, felszínéből csomók emelkednek ki, a bőr barna színű

szintet. Megfigyelési ideje óta egy alkalommal trauma (?) hatására a j. tibián csontos szerkezetet mutató terimenagyobbodás lépett fel. Felmerült a malignus degeneratio lehetősége, azonban a további megfigyelés során lassan, hónapok alatt, az elváltozás visszafejlődött. Ennek alapján az észlelteket nem specificus, nagymértékű periostealis reactionak tartjuk. A réslámpás vizsgálat m. k. o.-t az irisben neurofibromatosis csomókat mutat.

VIII. eset (B. I. 7 éves leány) 1721/65 kórlapszám.

A b. o.-i supraclavicularis árokban észlelhető gyermekökölnyi tumor miatt került felvételre. Testszerte észlelünk tejeskávéfoltokat, kicsiny bőralatti csomókat. A gyermek a korának megfelelő legalsó intellectualis szintet is alig éri el. A nyaki tumor annyira kifejezett és növekvő (?) tendentiát mutat, hogy a feltételezett alapbetegség ellenére műtéti fel-

tárásra került. A műtét során észleljük, hogy a tumort a környező idegek annyira szorosan befonják, vele oly mértékben összekapaszkodnak, hogy a radikális műtét a teljes bal felső végtag paralysisének veszélye nélkül nem végezhető el. Próbaexcisiót végzünk, a kórszövettani vizsgálat megerősíti a neurofibromatosis dg.-t. Az óvatos műtéti technika ellenére baloldali plexus laesio (C_4—T_1) lép fel, ez fizikotherapia hatására lényegesen javul. Az irisben m. k. oldalt neurofibromatosisos csomók.



4. ábra (XI. eset). A j. alsó végtag hosszabb és vastagabb, mint az ellenoldali

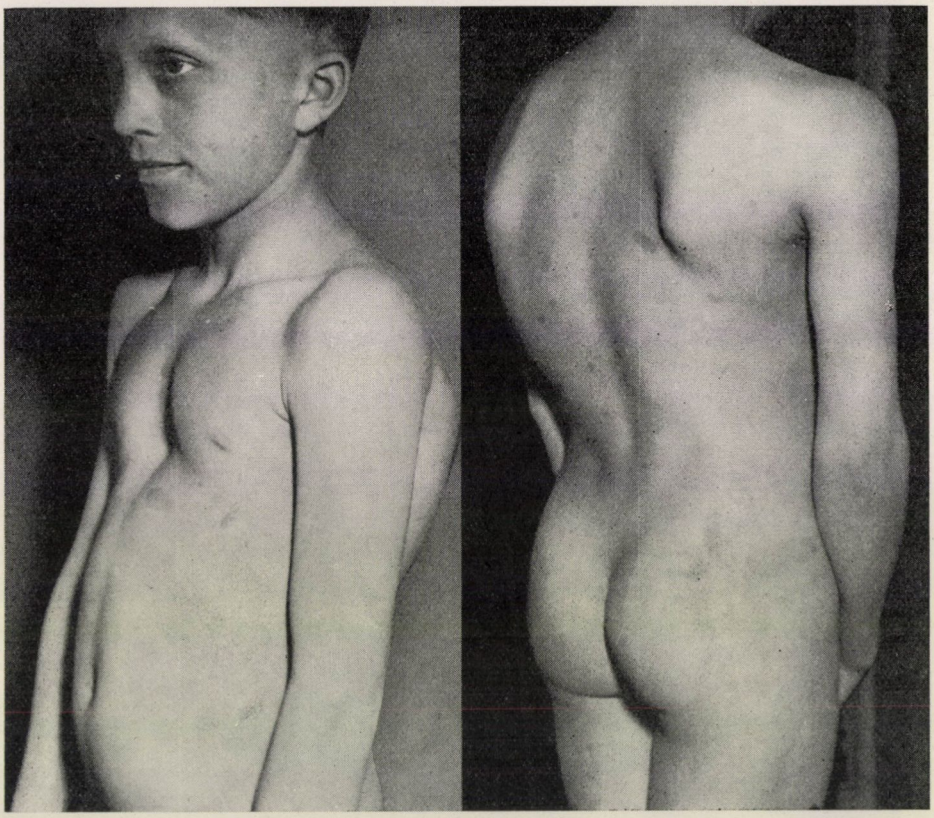
IX. eset (L. T. 14 éves fiú) 2824/65 kórlapszám.

A gyermeket a nyak középvonalában észlelhető, körülírt, jól elmozdítható duzzanat miatt vesszük fel. A családi anamnézisből kiderül, hogy anyai dédanyja tele volt barna foltokkal: az édesanyán már születésekor is voltak barna foltok, azóta újabbak nem keletkeztek, j. szemöldöke felett mandulányi cavernosus haemangioma helyezkedik el. 16 éves kora óta észlel bőralatti csomókat, amelyek terhessége alatt és után növekedtek, ill. szaporodtak. Két csomót eltávolítottak, ezek szövettanilag neurofibromatosisnak bizonyultak. Betegsége panaszokat nem okoz.

A gyermeken már születésekor is észlelnek számos barna foltot, a foltok nem szaporodtak. A bal glutealis tájon 20 × 5 cm-es sötétbarna, szőrzettel borított naevus észlelhető. Neurológiai eltérést nem találunk, az EEG vizsgálat centrencephalicus működészavart mutat. Réslámpás vizsgálat m. k. irisben pigmentált csomókat talál. Intellectualis szintje a korának megfelelőtől egy évvel marad el, alteralt külseje és kifejezett betegségtudata komoly érzelmi problémát okoz. — A pajzsmirigyben észlelt elváltozás göbös strumának felel meg. Műtétnél (végzi prof. dr. Stefanics János) a göböt egészében eltávolítjuk. Kórszövettan: colloid adenoma.

X. eset (I. É. 9 éves leány) 2301/64 kórlapszám.

Másféléves korában vették észre, hogy a bal felső végtag vastagabb és hosszabb, mint a jobboldali, a végtag bőre megbarnul, a bőr alatt egyre szaporodó számú csomó tapintható. 5 éves kora óta testszerte kávébarna foltok jelentkeznek. Vizsgálva az elváltozásokat azt észleljük, hogy a pigmentáltság a vállövnek megfelelően éles határral végződik. A mogyorónyi bőralatti csomókat ezen a végtagon mindenütt megtaláljuk, de a testfelület egyéb ré-



5. ábra (XII. eset). Testszerte tejeskávéfoltok; mellkas deformált, bordapúp és scoliosis

szein nem. Röntgenvizsgálat: a csontok a bal felső végtagon hosszabbak és valamivel vastagabbak a másik oldalhoz viszonyítva. A hemihypertrophizált végtag bőrhőmérséklete, vénás O_2-telítettsége és oscillometriás kitérései némileg alacsonyabbak a másik oldalhoz viszonyítva. A phlebographia vénás elfolyási zavart nem mutat. A psychologiai vizsgálat jó értelmi képességekre, rendezett érzelmi életre utal. A tenyéren észlelt egyik csomóból biopsiát végzünk, a kórszövettani dg.: neurofibroma.

XI. eset (B. H. 13 éves fiú) 539/66 kórlapszám.

Évek óta tudnak a testszerte elhelyezkedő pigmentfoltokról és bőrcsomókról. A j. alsó végtag hosszabb és vastagabb az ellenoldalinál, ezért jelentkeztek vizsgálatra.

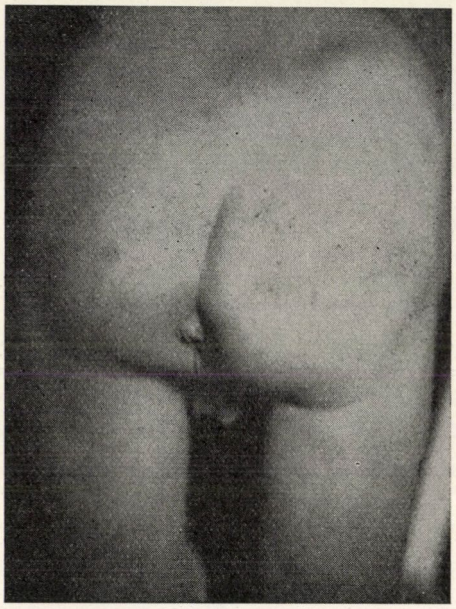
A gyermek apai nagyanyja évtizedek óta tud a testén elhelyezkedő barna foltokról és csomókról. A gyermek édesapja kisgyermekkora óta észleli a testszerte elhelyezkedő barna foltokat és csomókat, j. lábszára 4—5 éves korában fokozatosan, fájdalmatlanul elgörbült. Az elváltozás megfelel a Jaffe—Lichtenstein-féle deformitásnak. A gyermek anyja panasz és tünetmentes; egy leánytestvére van, jelen összeállításban a 3. sorszám alatt szerepel.

A j. alsó végtag hypertrophiája miatt kissé bicegve jár (a hosszkülönbség 4 cm), csak orthopaed cipőt tud hordani, fáradékony. Értelmi szintje 1—1 1/2 évvel marad el a korának

megfelelőtől, EEG vizsgálat aktív centrencephalicus működészavarra utal. Réslámpás vizsgálat m. k. irisben neurofibromás csomókat mutat.

XII. eset (K. J. 13 éves fiú) 1293/65 kórlapszám.

Két és fél év óta fokozódó hátgerinc deformitás miatt került felvételre. Bőrén testszerte tejeskávéfoltok. Mindkét hónaljárokban és a sulcus bicipitalis medialisnak megfelelően számos bőralatti csomó tapintható. A gyermeknél mérsékelt pectus cavum, bal oldalt hátul bordapúp a balra convex scoliosisnak megfelelően. A háti gerincoszlopról készült röntgenfelvételen is feltűnik a nagyfokú scoliosis és rétegfelvételeken a VI. háti csigolya előrefelé megkeskenyedett teste. A IV. és V. háti csigolyák zárólemezei egyenetlenek. Organikus neurológiai tünet nem észlelhető, EEG görbén a jobb occipitalis tájon kisfokú izgalmi jelek. A korának megfelelő szellemi szint alsó határát eléri, súlyos betegségtudata van. Szemészeti vizsgálat: réslámpával mindkét oldalt az iris lapján neurofibromatosisos csomók észlelhetők. A gyermek állandó corsette viselésre szorul.



6. ábra (XIII. eset). Tejeskávéfoltok, asymmetriás medence, az anus nyílás mellett csomó

XIII. eset (L. T. 13 éves fiú) 2359/65 kórlapszám.

7 éves kora óta áll megfigyelésünk alatt. Bőrén számos tejeskávéfolt mellett a bal farpofán kiterjedt vitiligo észlelhető. Testszerte találunk a bőrből kiemelkedő csomókat. A jobboldali sacroiliacalis izületnek megfelelő területen kb. zölddiónyi, a csonttal összefüggő, csontkeménységű terimenagyobbodást találtunk, mely a hat éves megfigyelési idő alatt két férfiökölnyi nagyságúra nőtt meg. Az alsó végtag saját reflexei élénkek, az Achilles reflex polycloniás hajlamot mutat. A medencéről készült röntgenfelvételen erősen asymmetriás medencét, kifejezetten befelé fordult jobb csípőtányért találunk. A csípő izület mozgásai általában szabadok, de az abductio különösen jobboldalt korlátozott. Normális EEG görbe, intellectusa nem éri el a korának megfelelő alsó szintet, évhalasztás után azonban némi nehézségekkel, de normál iskolába jár. Szemészeti vizsgálat: mindkét szivárványhártyán neurofibromatosisos csomók. Az egyik mellkason elhelyezkedő tumor szövettani vizsgálatának eredménye: neurofibroma. A hat éves megfigyelési idő alatt a folyamat progrediál, az elváltozások egyre több panaszt okoztak, az elnyomorodás egyre fokozódott.

Sorszám	Név	Kor	Neme	Családi előfordulás	Testvérek	Foltok és megjelenésük	Egyéb bőrtünetek	Csomók	Csont deformitas	Csont structuralis eltérés	Orthopaediai eltérés	Neurologiai tünetek	EEG elváltozások	Psychologia	Szemészet
I.	R. M.	13 év	leány	anyján számos tejeskávéfolt	nincsen	+ ?	—	—	—	—	—	—	nem történt	eltérés ∅	∅
II.	H. F.	10 év	fiú	—	1 egészséges	+ újszülött korban	—	—	bal arcfél kisebb	—	—	—	nem történt	eltérés ∅	∅
III.	B. M.	14 év	leány	nagyanyja, apja, testvére	1 neurofibroma-tosisos	+ ?	—	—	—	—	—	—	nem történt	kora alsó határán	nem történt
IV.	Sz. Zs.	6 év	fiú	—	nincsen	+ ?	—	—	scaphocephalia	—	femora et coxa vara	—	korának megfelelő görbe	1—1½ év elmaradás	∅
V.	J. J.	13 év	fiú	—	1 egészséges	+ 5 éves korban	—	+	—	térdízületben szabálytalan structura	mérsékelt háti kyphosis	—	korának megfelelő görbe	eltérés ∅	irisben nf. csomó
VI.	B. G.	3 év	leány	—	nincsen	+ újszülött korban	—	—	—	os pubisban éles határú ritkulás	—	b. o. hemiparesis, törzsataxia	korának megfelelő görbe	eltérés ∅	∅
VII.	Cs. T.	12 év	fiú	—	1 egészséges	+ ?	—	+	jobb tibián csontos szerkezetet mutató tumor	szabálytalan distalis ulna epiphysisek	—	—	mérs. centrencephalicus zavar	kora alsó határán	irisben nf. csomó
VIII.	B. I.	7 év	leány	—	1 egészséges	+ ?	Naevus pigmen-tosus pilosus	+	fixalt nyaki lordosis	—	műtét után vállöv izom bénulás	műtét után C_4—T_1 laesio	gen. kóros görbe	kora alsó határán	irisben nf. csomó
IX.	L. T.	14 év	fiú	dédanyja, anyja	nincsen	+ újszülött korban	Naevus pigmen-tosus pilosus	—	—	egyenetlen szerkezetű calvarium	—	—	centrencephalicus műk. zavar	1 év elmaradás	irisben nf. csomó
X.	I. É.	9 év	leány	—	nincsen	+ 2 éves korban	—	+	b. felső végtag csontjai hypertrophiásak	—	két testfél között motoros asymmetria	—	centrencephalicus műk. zavar	eltérés ∅	∅
XI.	B. H.	13 év	fiú	nagyanyja, apja, testvére	1 neurofibro-matosisos	+ ?	—	+	j. alsó végtag csontjai hypertrophiásak	átmeneti lumbosacralis csigolya	bicegve jár	—	centrencephalicus műk. zavar	1—1½ év elmaradás	irisben nf. csomó
XII.	K. J.	13 év	fiú	—	4 egészséges	+ ?	—	+	dorsal scoliosis pectus cavum borda gibbus	IV—V—VI. háti csigolya alaki eltérése	corsette viselését igénylő deform. mellkas	—	kisfokú izg. jelek j. o. occipitalisan	kora alsó határán	irisben nf. csomó
XIII.	L. T.	13 év	fiú	—	1 egészséges	+ ?	bal farpofán vitiligo	+	erősen asymmetriás medence	szabálytalan ulna epiphysisek	csípőízületi abductio korlátozott, nehezen ül	élénk saját refl. Achilles polyclon	korának megf. görbe	1—1½ év elmaradás	irisben nf. csomó

A beteganyag megbeszélése

Az előző felsorolásban szereplő 13 gyermek vizsgálati eredményeinek összehasonlítása és feldolgozása alapján, a következő adatokhoz jutunk (1. táblázat):

A betegek megoszlása: 8 fiú, 5 leány. A betegség egyazon család több tagját 3 esetben érintette. Az I. beteg édesanyján panaszok nélkül, számos tejeskávéfoltot észlelünk. A III. és XI. betegek testvérek, apjuk számos „café-au-lait" folt és bőrcsomó mellett, a Jaffe—Lichtenstein-féle csont deformitásban is szenved. Ezenkívül, az apa édesanyja — akit megvizsgálni nem állt módunkban — foltokkal és csomókkal rendelkezik. A IX. beteg édesanyja és anyai dédanyja szenved a betegségben. Áttekintve a betegek testvéreire vonatkozó adatokat, azt látjuk, hogy öt gyermeknek nincsen testvére, hat gyermeknek összesen 9 egészséges testvére van, ketten pedig (III., XI.) Recklinghausen kóros testvérek. A több generáción keresztül neurofibromatosisos családoknál egészséges gyermeket nem találtunk.

A diagnózis alapját képező tejeskávéfoltokat természetesen mindegyik betegnél megtaláltuk. A rendelkezésünkre álló adatok alapján három esetben, a foltokat már az újszülöttkorban észlelték, egy esetben kettő, egy esetben pedig ötéves korban jelentkeztek — a többi betegnél pontos megfigyelések nem történtek. Több esetben találtunk egyéb bőrelváltozásokat is: naevus pigmentosus pilosus: (VIII., IX.) vitiligo: (XIII.) cavernosus haemangioma: (IX. beteg anyja). Neurofibromatosisos csomókat 7 betegnél találtunk, részben izoláltan a bőrből kiemelkedően, vagy a bőr alatt tapinthatóan (V., XI., XIII.), részben a végtagok nagy idegtörzsei mentén láncolatban elhelyezkedve (VII., X., XII.), végül tumorozus (VIII.) képletet alkotva.

A kórképhez gyakran csatlakoznak a csontrendszer alaki és structuralis elváltozásai. Mindössze két betegnél (I., III.) nem találtunk ilyen természetű elváltozást. Másoknál a kóros elváltozások mérsékeltek (II., IV., V., VI., VIII., IX.), csupán röntgennel kimutatható kisebb csontstructura változások, vagy lényegtelen deformitások észlelhetők. Két betegünknél (X., XI.) a hemihypertrophiás felső, ill. alsó végtag súlyos, functionalis és psychologiai problémát okoz. A XII. és XIII. sz. betegnél, a csontrendszer súlyos deformitásai a mozgásképesség beszűkülését, nagy fájdalmakat és a szó szoros értelmében vett nyomorék állapotot okoztak.

A betegség belső szervi és endocrin megjelenési formáját beteganyagunkban nem találtuk. A IX. betegnél műtétileg eltávolított göbös struma szövettani vizsgálata banális kolloid adenomát mutatott. A két esetben (V., XII.) észlelt mérsékelt hepatomegalia és az alapbetegség közötti összefüggésre utaló adatunk nincs.

A betegek neurológiai vizsgálata általában góctünetet nem mutatott. A VI. sz. gyermeknél a hemiparesis és törzs-ataxia összefügghet a neurofibro-

matosis központi idegrendszeri manifesztációjával. A VIII. és XIII. betegnél talált idegrendszeri tünetek, a tumorosus elváltozás, ill. a műtéti beavatkozás lokális következményeinek látszik. EEG vizsgálat tíz betegnél történt. Ezek közül hatnál mérsékelt, ill. középsúlyos, általában centrencephalicus típusú működési zavart észleltünk. Az EEG elváltozásokat egy beteg (XIII.) kivételével a súlyosabb tüneteket mutatóknál találtuk.

Betegeinknél, kivétel nélkül, elvégeztük a részletes psychológiai vizsgálatot, felmértük intellectualis szintjüket. Súlyos oligophrént vagy idiótát nem találtunk. Négy gyermeknél az intellectualis elmaradás meghaladta az egy évet, ezek általában kifejezett iskolai problémákkal küzdenek, osztályt ismételnek, évet halasztanak. Négy másik gyermek az életkornak megfelelő szellemi szint legalsó határán van. Öt betegnél intellectualis elmaradást nem találtunk. A psychológiai vizsgálat gyakran világított rá az alterált megjelenés következményes beilleszkedési nehézségeire, más esetekben a betegségokozta halálfélelemre, szorongásos állapotokra hívta fel a figyelmet.

Betegeinknél egy eset kivételével (III.) elvégeztük a részletes szemészeti vizsgálatot és a réslámpás megfigyelés — feltűnően gyakran — hét gyermeknél a szivárványhártyában elhelyezkedő apró neurofibromatosisos csomókat talált.

Fülészeti eltérést, hallászcsökkenést nem találtunk.

Bőrcsomó kimetszés utáni kórszövettani vizsgálat öt gyermeknél történt. Három esetben teljesen típusos neurofibromatososus szerkezetet, két esetben a fibroma histologiai képét mutatta. A IX. sz. beteg édesanyjánál is történt szövettani vizsgálat, eredmény: neurofibromatosis.

Beteganyagunkban malignus degenerációt nem találtunk.

A kórkép megbeszélése

Pathomechanismus — genetika

Tekintettel a phacomatosisok és így a neurofibromatosis kóros elváltozásainak szisztematizáltságára, kiterjedtségére, el kell fogadjuk azt a feltételezést, hogy a betegséget determináló ok már az intrauterin élet legkoraibb időszakában hat, hiszen az 5. intrauterin hét után a szervek már igen differenciáltak és alapvető structuralis elváltozásokon már nem mennek keresztül. A folyamat azonban, ami így determinálódik nemcsak az intrauterin életben, hanem később a gyermekkorban és a felnőttkorban is megtartja evolutív jellegét. Ez a betegség összes megjelenési formájára vonatkozik és ez adja a neurofibromatosisnak is az egész életen át tartó, oly sok veszéllyel járó jellegét. Nagy beteganyagon vizsgálva a családi előfordulást, az esetek egyharmadában-felében észlelték a szerzők [*Crowe* és *Schull* (1953)]. Tekintettel arra, hogy egy aránylag ritka megbetegedésről van szó, ilyen gyakori családi előfordulás esetén a genetikai eredetet lehetetlen figyelmen kívül hagyni.

Crowe 71 olyan neurofibromatosisos betegnek, akiknek családjában eddig hasonló megbetegedés nem fordult elő, 35 gyermekét vizsgálta meg. E gyermekek közül 18-nak volt neurofibromatosisa. Ez megfelel a várt elméleti aránynak, amely feltételezi, hogy az összes isolált esetek egy örökölhető genmutationak következményei. A neurofibromatosis öröklődési módja domináns, penetrálását — tehát a gyakoriságot, mellyel egy domináns pathologiás gen egy heterozygotánál manifesztálódik — 95%-ra becsülik [*Crowe* és *Schull* (1953)]. *Cuendet* szerint (1961):

a) ha a szülők egészségesek és a családban sem fordult elő neurofibromatosis, akkor R (százalékban kifejezett kockázat, hogy a következő gyermeknek neurofibromatosisa legyen) = mutatio = 1 : 20.000;

b) ha a szülők valamelyike beteg, de a szülők között nincs vérrokonság, akkor $R = \frac{P}{2}$ (P a gen penetrálása heterozygotákban) $R = \frac{95}{2} = 47{,}5\%$;

c) ha a szülők egyikének neurofibromatosisa van és a szülők vérrokonok, akkor $R = \frac{P}{2} + 0{,}4$. A kockázat tehát nem lényegesen nagyobb. Feltehető azonban, hogy érintett — valószínűleg súlyosan érintett — homozygoták születnek és betegségük sokkal súlyosabb lesz, mint a heterozygotáknál. $\left(R = \frac{95}{2} + 0{,}4 = 47{,}9\%\right)$;

d) ha mind a két szülő beteg, akkor $R = 25\% + \frac{P}{2}$

$$\left(R = 25 + \frac{95}{2} = 72{,}5\%\right).$$

Nincsenek adataink arra vonatkozóan, hogy milyen gyakran fordul elő Magyarországon neurofibromatosis. *Crowe* (1953) szerint az Egyesült Államokban minden 2500—3300 szülésre esik egy eset. A neurofibromatosisos betegnek kevesebb gyermeke születik, mint a normális embereknek, mivel:

a) egyesek közülük korán, sarcomatosisban, myelitis transversában, stb. meghalnak, vagy

b) a túlélők házassága időnként akadályokba ütközik, ill.

c) a házasságot kötötteknek — éppen az ismert kockázat miatt — kevesebb gyermekük van, mint a normális átlagnak.

Tünettan

A betegekre leggyakrabban a *bőrtünetek* hívják fel a figyelmet.

Az eseteknek közel 90%-ában észlelhető a „tejeskávéfolt"-nak nevezett pigmentzavar, mely melanin lerakódásból áll. Ezeket a foltokat általában

már születéskor észlelik, de kifejlődhetnek később is, számuk szaporodhat az élet folyamán, különösen a pubertas és terhesség alatt [*Sima* (1962)]. Alakjuk és nagyságuk erősen különbözhet, szemben a szeplőkkel, inkább a bőr ruhával fedett részein helyezkednek el. Conventio alapján azokat a foltokat használjuk fel a betegség diagnózisában, amelyeknek valamelyik átmérője meghaladja a 1,5 cm-t [*Crowe* és *Schull* (1953)]. A foltok önmagukban tüneteket nem okoznak, rosszindulatú elfajulásukat nem észlelték.

Felvetődik a kérdés, hogy az egyébként panasz és tünetmentes egyéneken észlelhető tejeskávéfolt elváltozások, hogyan különíthetők el a „forme-fruste" megbetegedésben szenvedők hasonló elváltozásaitól. A kérdés eldöntésére *Crowe* és munkatársai végeztek kiterjedt felméréseket. Megvizsgáltak közel 7000 normál egyént és ezeknél — adataikat kissé kikerekítve — azt találták, hogy 90%-nak nincsen foltja, 9%-nál 1 foltot találtak és végül a maradék 1%-nál 2—5 „café-au-lait" folt észlelhető. Hat vagy ennél több foltot egyetlen esetben sem találtak.

98 bizonyított neurofibromatosisos beteg közül — ismét kikerekítve az eredményeket — 70%-nál a foltok száma meghaladja a 6-ot és 90%-nak volt tejeskávéfoltja.

A megfigyelésekből háromféle következtetés vonható le:

1. 6-nál több tejeskávéfolt (legalább 1,5 cm átmérővel) neurofibromatosisnak tekintendő.

2. 6-nál kevesebb tejeskávéfolt negatív családi anamnézis mellett azt jelenti, hogy a megbetegedés valószínűsége a meglevő foltok számával arányos, tehát pl. 5 folttal nagyobb a valószínűsége a betegségnek, mint eggyel.

3. Ha a foltok száma alatta marad a 6-nak, de a betegség a családban előfordult, akkor a megbetegedés valószínűsége olyan jellegű, mint az előző pontban említett esetben, de a gyakoriság jóval magasabb.

Ezeknél a betegeknél gyakoriak az egyéb bőrelváltozások, mint pl. angiomák, vitiligok és naevusok is. A betegség bőrön észlelhető tünetei közé tartoznak a bőrben vagy a bőr alatt elhelyezkedő *csomók*.

Miután a megbetegedésben a leglényegesebb elváltozások az *idegrendszerben* vannak, majdnem minden esetben találunk idegrendszeri tüneteket is. Az idegrendszeri burkok és hüvelyek proliferatioja csomókat hoz létre a központi és perifériás idegrendszerben. A központi idegrendszer proliferatív elváltozásai jelentkezhetnek térszűkítő folyamat képében, okozhatnak görcsrohamokat, melyek anticonvulsiv therápiával csak alig befolyásolhatóak: a genopathia diffus károsodást is okozhat, mely szellemi elmaradottságban, beszédzavarban, magatartási panaszokban nyilvánul meg. A perifériás idegrendszer érintettsége plexiform neuromában, a nagy idegtörzsek lefutása mellett elhelyezkedő csomókban vagy a perifériás idegvégződéseknek megfelelő kis csomócskákban nyilvánulhat meg. Ezek az elváltozások lehetnek panaszt nem okozó tapintási leletek, de megnyilvánulhatnak bénulások,

érzészavarok vagy a lokális vérkeringést gátló tényezők formájában [*Chao* (1959), *Preston* (1952)].

A *csontelváltozások* különböző gyakorisággal fordulnak elő. 7—45% között adják meg a megjelenési arányszámot a különböző szerzők. A csonttünetek háromféle formában jelenhetnek meg: 1. Scoliosis, 2. Csontnövekedési zavarok és elefantiásis, 3. Subperiostealis cysták formájában. A pathogenesist figyelembe vevő beosztás szerint létrejöttüket illetően az elváltozások lehetnek: *a)* a periostealisan, intraossealisan vagy intramedullárisan burjánzó neurofibromák, *b)* az általában egy végtagra szorítkozó displasiás csontelváltozások, melyek hypertrophiát vagy hypoplasiát okozhatnak, *c)* osteoporosison vagy osteomalatián alapuló generalisált csontelváltozások [*Friedman* (1944), *Heard* és mt. (1962), *Lenson* (1956), *Végh* (1959)].

Különösen a csigolyák megbetegedése okozhat súlyos, az életet is veszélyeztető neurológiai elváltozásokat. Az alsó háti kyphoscoliosis is gyakori, annyira, hogy minden egyéb okokból meg nem magyarázható ilyen jellegű elváltozásnál keresnünk kell a neurofibromatosis egyéb tüneteit [*Heard* és mt. (1962), *Holt* (1948), *Preston* és mt. (1952)].

A phacomatosisokhoz és különösen a Recklinghausen-kórhoz társuló részleges *óriásnövésnek* pathogenesise korántsem tisztázott. Egyes szerzők idegrendszeri tényezők szerepét hangsúlyozzák, mások a lokalis gigantizmust teratológiai eredetűnek tartják. Az idegrendszeri elváltozások különböző elképzelések alapján hozhatnak létre óriásnövést. Egyrészt a sympathicus idegrendszer neurofibromatosisos elváltozásai vasomotor, trophikus és sudoralis hatásokon keresztül idéznék elő a túlnövekedést. *Parkes—Weber* véleménye szerint a tumor periostealis hyperaemiát és csonttúlnövekedést okoz, a vascularis zavar megváltoztatja a végtag hosszát [*Heard* és mt. (1962)].

Más elképzelések szerint az alapbetegséget okozó genetikai faktor determinálja hyperinductio révén a növekedési zavart [*Kissel* és mt. (1961)].

Bármi is legyen a kiváltó ok, az elváltozás valódi hypertrophiának felel meg, ezen azt értjük, hogy az érintett testrész valamennyi szövete érintve van [*Gerlóczy* és *Pap* (1960)].

Neurofibromatosis zsigeri és endokrin tünetei a gyermekkorban ritkábbak, mint a felnőttkori esetekben. Viszonylag gyakoribbak a nyelv makroglossiát okozó tumorozus elváltozásai. A húgyutakban főleg a hólyagot érintő megbetegedést észleltek. A gyomor-bél-traktusban elhelyezkedő tumorok kifekélyesedhetnek és súlyos vérzést okozhatnak. Ilyenkor a vérzés tünetei mellett észlelt neurofibromatosisos tünetek segítenek hozzá az etiológiai dg. kialakításához [*Perea* (1962), *Preston* és mt. (1952)]. Leírták már a lehető legkülönbözőbb zsigerek neurofibromatosisos tumorait; a szívben észlelt csomók cardiomegaliát okoznak, a mellkasi elváltozások komprimálhatják a légutakat, a pharynxban levők légzési és nyelési nehézséget okozhatnak.

Bármelyik belső secretios mirigy érintve lehet. Az elváltozás leggyakrabban a mellékvesét érinti [*Schmitt* (1961)], de a hypophysis-hypothalamusrendszert is ledálhatja [*Barta* (1948)]. Az elváltozás jelentkezhet az egész mirigyet érintő infiltratio, vagy körülírt tumor képében. A mellékvese daganatos jellegű elváltozásai szövettanilag phaeochromocytomának felelnek meg [*Schmitt* (1961)].

A neurofibromatosis vascularis formái. A megbetegedés a kis artériákat is megtámadja. *Reubi* (1960) szerint az érelváltozások kórszövettanilag 3 jellegzetes formát mutathatnak: 1. Endotheliális burjánzás és következményes lumenszűkülés. 2. Az intima hyalinos elfajulása és a rugalmas rostok, valamint az izomréteg következményes pusztulása kicsiny pseudoaneurismákat hoz létre. 3. Az adventitiában elhelyezkedő csomók. Mindezek az elváltozások végül is a keringés megromlásához, a perifériás ellenállás fokozódásához, thrombosishajlamhoz vezetnek.

Az erek diffus megbetegedése az arteriosclerosishoz hasonló mechanizmussal magas vérnyomást hozhat létre. Ha az elváltozások az arteria renalisra lokalizálódnak, a hypertonia Goldblatt-típusú mechanizmussal jöhet létre. Végül ismeretes, hogy neurofibromatosis és phaeochromocytoma együttesen is előfordul és ez a harmadik lehetőség arra, hogy magas vérnyomást találjunk. A két megbetegedés együttes előfordulását embryologiai megfontolások alapján is megmagyarázhatjuk. Az eddig diagnosztizált phaeochromocytomáknak 5%-át neurofibromatosisos egyéneknél írták le [*Cambier* (1962), *Reubi* (1960)].

Nem lehet feladatunk a neurofibromatosis *szemtüneteinek* részletes tárgyalása, hiszen a neurofibromatosis a szem bármelyik összetevőjét érintheti. Különös kórformát alkot a már gyermekkorban észlelhető triász, mely exophtalmusból, a szemhéj plexiformájú neurinomájából és az arc hemihypertrophiájából áll. Okozhat még pulsaló exophtalmust és rendkívül súlyos — vaksághoz vezető — nervus opticus atrophiát. Csak az iris elváltozásaira szeretnénk felhívni a figyelmet, melyet mi 13 esetünkből 7 esetben is észleltünk. Bár eseteink száma nem elég magas, mégis az a benyomásunk, hogy ezek az elváltozások

1. ha módszeresen keressük őket gyakrabban észlelhetők, mint ahogyan ezt az irodalomban jelezték,

2. másrészt — legalábbis a mi eseteinkben — ezeket leginkább akkor észleltük, amikor a betegség idegrendszeri tünetekkel és szellemi retardatioval társult.

Az újszülöttkori neurofibromatosis. Ez a forma nagyon ritka. A közölt esetek száma nem haladja meg a 15-öt. Az újszülöttkori esetek általában tünetszegények, csak bőrdaganatokat és csonttüneteket találnak. A későbbi életkorban ismert csontelváltozásokon kívül spondylolisthesist és mellorheostosist észleltek ezeknél a csecsemőknél. Eltérően a későbbi életkorban észlelt

esetektől ezek az újszülöttkori megbetegedések visszafejlődhetnek és néhány olyan esetet is ismertetnek, ahol a gyermekek 5—8 éves korukban teljesen tünetmentesekké váltak. [*McCarrol* (1950)].

A betegség *kórszövettani* képét az idegrendszer dysplasiája jellemzi. A bőrön észlelhető „tejeskávéfoltok" melanin felszaporodást mutatnak. A tumorozus elváltozásoknál az endo-, epi- és perineurium kötőszövete szaporodik fel, ami orsó alakú sejtekből és kötőszöveti rostokból áll. A kötőszövet az idegrostokat széttolja, azokat a daganat állományában ki lehet mutatni. Az idegek elváltozása állhat orsószerű megvastagodásokból is, amelyek tengelykörüli csavarodásokat mutatnak. Ez az elváltozás a neuroma plexiforme [*Baló* (1948)].

Prognosis

A betegség megmaradhat az egész életen keresztül egyszerű kozmetikai problémának, azonban a progressio, a malignus elfajulás veszélye állandóan fenyegeti ezeket a betegeket. Különösen gyakori, hogy a tünetek a pubertás alatt vagy terhesség alatt jelentkeznek vagy lényegesen súlyosbodnak [*Fairbank* (1950)]. Nagymértékben rontják a betegek állapotát azok a nagyméretű vagy „rossz helyen" levő tumorok, amelyek fájdalmat, nyomási tüneteket okoznak. Azok a csomók, amelyek a központi idegrendszerben nyomásfokozódást hoznak létre, vagy a csigolyák összeroppantása révén gerincvelő harántlaesiohoz vezetnek — az életet fenyegetik [*Heard* és mt. (1962)]. A csontrendszer elváltozásai nyomorékságra vezetnek.

A legsúlyosabb szövődmény a daganatok rosszindulatú, sarcomatosus elfajulása. [*Richter* és *Rutkai* (1966), *Simko* és mt. (1966)]. Nem tudjuk előre megmondani, hogy melyik betegnél lép fel a malignus degeneratio, a klinikai tünetek és a későbbi blastomatosis között egyelőre nem ismerjük az összefüggéseket. Általában egyszerre csak egy csomó mutat elfajulást, de leírták 7 csomó egyidejű sarcomatosisát [*Herrmann* (1950)]. A rosszindulatú elfajulások arányszámát 5,5—16%-ban adják meg a szerzők [*Holt* és *Wright* (1948), *Monod* és mt. (1951), *Preston* és mt. (1952), *Vogel* és *Dorn* (1964)].

Preventio

A preventio lehetőségei rendkívül korlátozottak. Mégis ezeknél a betegeknél genetikai tanácsadás formájában fel kell hívni a figyelmet a kórkép öröklődő jellegére, családon belüli többszörös előfordulás lehetőségére. Különösen fokozza e geneticus eredetű betegség veszélyét, ha Recklinghausen-kóros beteg valamilyen phacomatosisban szenvedő egyénnel köt házasságot. *Siemens* (1929) számol be egy neurofibromatosisos férfi és egy epidermolysis bullosa dystrophica-s nő házasságáról (ez utóbbi betegséget egyesek degradált phacomatosisnak tartják). Ebből a házasságból 6 gyermek született. Ezek

közül négynek neurofibromatosis generalisata-ja és epidermolysis bullosa dystrophica-ja is volt. Egy gyermeknek csak neurofibromatosis generalisata-ja és egynek csak epidermolysis-e volt.

Therapia

A megbetegedés kezelésénél többféle szempontra kell figyelemmel lenni. Természetesen nincsen olyan gyógyeljárásunk, mely a multiplex, olykor az egész szervezetre kiterjedő elváltozásokat meggyógyítaná vagy az alapvető gén defectust kedvezően befolyásolná. Mégis ezeknek a betegeknek vannak olyan problémáik, amelyek orvosi felügyeletet, gondozást, támogatást igényelnek.

A bőr pigmentzavarai panaszt nem okoznak, önmagukban kezelést nem igényelnek. A tumorozus elváltozások általában nem szorulnak sebészeti beavatkozásra, különösen nem, mert az incomplett, nem eléggé radikális műtéti beavatkozás a rosszindulatú elfajulást indíthatja meg. Ennek ellenére időnként a súlyos helyi panaszokat okozó csomókat műtéti úton el kell távolítani. Különösen az intracraniális nyomásfokozódás jelei vagy a canalis opticusban elhelyezkedő daganat igényel radikális műtéti beavatkozást vagy palliatív dekompressziós műtétet. Sugártherapia az idegrendszerből kiinduló neoformatiot természetesen nem befolyásolja. Az óriásnövekedés extrem fokánál szóba jöhet a növekedési porc ismételt megfúrása a további hossznövekedés megakadályozására. Szemelváltozás esetén fellépő glaucoma műtéti beavatkozást igényel [*Schwab* (1962)].

Gondos megfontolást igényel a Recklinghausen-kóros betegek egyéb okokból elvégzendő műtéte is. Gondolnunk kell arra, hogy az ilyen betegnél a latens phaeochromocytomának valószínűsége fokozott és műtét közben hypertoniás krízisek léphetnek fel; ezeknek kezelésére és ellenőrzésére fel kell készülni [*Glushien* és mt. (1953), *Shocket* és *Teloh* (1957)].

A mozgásszerveket érintő elváltozások gyakran igényelnek orthopaediai beavatkozást, fűzők, támasztókészülékek használatának elrendelését.

A zsigeri, ill. endocrin megbetegedések individuális elbírálást és az adott tünetek kezelését igénylik.

Ennél is lényegesebb ezeknek a beteg gyermekeknek az állandó orvosi támogatása. Ha alapvető problémáikat megoldani nem is tudjuk, segítséget nyújthatunk a defektállapot elfogadásához és elviseléséhez. Klinikánkon mindezeket a gyermekeket rendszeres psychologiai ellenőrzés alatt tartjuk, a szülőket ismételten berendeljük és aktuális problémáikat megtárgyaljuk. Segítséget nyújtunk a szellemileg elmaradott gyermeknek a megfelelő iskola kiválasztásához, támogatást az esetleges iskolai felmentéshez.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 13 Recklinghausen-kóros (neurofibromatosis generalisata) betegük megfigyelése alapján foglalkoznak a kórképpel. Három családi előfordulást ismertetnek és kitérnek a betegséggel kapcsolatos genetikai ismeretekre. Betegeiknél a minden esetben észlelhető „tejeskávéfoltokon" kívül hét gyermeknél csomókat is találtak. A betegség az esetek többségében a csontrendszert is érintette, két esetben végtag hemihypertrophiát, két esetben pedig súlyos deformitást okozó egyéb csontelváltozásokat észleltek. Beteganyagukban feltűnően gyakran (7 esetben) észleltek az irisben neurofibromatosisos csomókat, ezért javasolják e vizsgálat rendszeres elvégzését minden neurofibromatosis generalisata-ra gyanús esetben. A beteganyag 2/3-ánál a szellemi szint nem érte el a kornak megfelelő átlagszintet. Gyakran észleltek — elsősorban centrencephalicus típusú — EEG eltérést. Malignus degeneratiot eddig nem észleltek. Öt esetben kimetszett csomóból kórszövettani vizsgálat történt, a szöveti szerkezet fibromának, illetve neurofibromának felelt meg.

Végül ismertetik a neurofibromatosis generalisata-ra vonatkozó főbb irodalmi adatokat.

Köszönetnyilvánítás. A szemészeti vizsgálatok elvégzéséért dr. Medgyaszay Attila főorvos úrnak tartozunk köszönettel.

IRODALOM

Baló, J.: Kórbonctan. Szikra, Budapest, 237. o. (1948).
Barta, L.: Paediat. Danubiana **3,** 310 (1948).
Cambier, J.: Presse méd. **70,** 84 (1962).
Chao, Dora Hsi—Chih: J. Pediat. **55,** 189 (1959).
Charleux, J.: Ann. Oculist. **193,** 930 (1960).
Crowe, F. W. és *Schull, W. J.:* Arch. intern. Med. **91,** 758 (1953).
Cuendet, J. F.: XVIII[e] Congres Ass. Pédiatres lang. franc. Geneve, **2,** 253 (1961).
Fairbank, H. A. T.: J. Bone Jt Surg. **32,** 266 (1950).
Friedman, M. M.: Amer. J. Roentgenol. **51,** 623 (1944).
Gerlóczy, F. és *Pap, K.:* Gyermekgyógy. **11,** 225 (1960).
Glushien, A. S., Mansuy, M. M. és *Littman, D. S.:* Amer. J. Med. **14,** 318 (1953).
Heard, G. E., Holt, J. F. és *Naylor, B.:* J. Bone Jt Surg. **44/B,** 880 (1962).
Herrmann, J.: Ann. Surg. **131,** 206 (1950).
Holt, J. F. és *Wright, E. M.:* Radiology **51,** 647 (1948).
Kissel, P., Tridon, P. és *Laxenaire, M.:* XVIII[e] Congres Ass. Pédiatres lang. franc. Geneve, **2,** 292 (1961).
Lenson, N.: Arch. Surg. **73,** 279 (1956).
McCarrol, H. R.: J. Bone Jt Surg. **32/A,** 601 (1950).
Monod, O., Paillas, P. és *Pesle, G.:* J. franc. Méd. Chir. thor. **5,** 121 (1951).
Perea, V. D. és *Gregory, L. J.:* J. Amer. med. Ass. **182,** 259 (1962).
Preston, F. W., Walsh, W. S. és *Clarke, T. W.:* Arch. Surg. **64,** 813 (1952).
Reubi, F.: Nierenkrankheiten. Huber, Bern, 663. o. (1960).
Richter, R. és *Rutkai, P.:* Orv. Hetil. **107,** 846 (1966).
Schmitt, J., Tridon, P. és *Kissel, P.:* XVIII[e] Congres Ass. Pédiatres lang. franc. Geneve, **2,** 272 (1961).
Schwab, F.: Wien. med. Wschr. **112,** 995 (1962).
Shocket, E. és *Teloh, H. A.:* Amer. J. Dis. Child. **94,** 185 (1957).
Siemens, H. W.: Vererbungspathologie. Hdb. der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. III. Jadassohn, J. J. Springer, Berlin, (1929).
Sima, A.: Zbl. Gynäk. **84/II.** 1051 (1962).
Simko, I., Keszler, P. és *Kollár, L.:* Orv. Hetil. **107,** 1975 (1966).
Végh, J.: Magy. Radiol. **11,** 241 (1959).
Vogel, F. és *Dorn, H.:* Krankheiten der Haut und ihrer Anhanggebilde. Humangenetik, Bd. IV. Becker, P. E. Thieme, Stuttgart, 356. o. (1964).

Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerhatástani Intézete

GYÓGYHATÁSÚ FLAVON-SZÁRMAZÉKOK ÉS GYÓGYSZER KOMBINÁCIÓK*

GÁBOR MIKLÓS, a biológiai tudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1966. XII. 27.

Az utóbbi évtizedek nagy fejlődést hoztak a flavonoid kutatás területén [*Böhm* (1959, 1960), *Gábor* (1960), *Shils*, *Goodhart* (1956)]. E fejlődés a gyógyszerkutatás vonalán különösen megnyilvánult. Munkánk célja — a ma már beláthatatlan nagyszámú adat miatt — csupán e téren elért fontosabb eredmények ismertetése lehet, természetesen a teljességre való törekvés nélkül. A gyógyhatású flavonszármazékokat az alábbi csoportosításban tárgyaljuk: I. Gyógyhatású, *természetes* előfordulású flavonoidok; II. Gyógyhatású *syntheticus* flavon-származékok; III. Flavonoidokat tartalmazó *gyógyszerkombinációk.*

I. Gyógyhatású, természetes előfordulású flavonoidok

Citrin

A flavonoidok therápiás felhasználásáról első ízben *Armentánó*, *Béres*, *Bentsáth*, *Rusznyák* és *Szent-Györgyi* (1936) számoltak be. Vizsgálataikban az általuk izolált s flavont (hesperidin és eriodictyol) tartalmazó készítmény, a Citrin, vascularis purpurában szenvedő betegek kezelésében különösen hatásosnak bizonyult. Ezt az észlelést *Hámori* (1947) is megerősítette. A Citrin capillaris resistentiát növelő hatása haemorrhagiás diathesisben (*Vacek*, 1941), purpurás betegek esetében (*Kugelmass*, 1940; *Jersild*, 1938) s rheumás betegekben (*Kaether*, *Slany*, 1940) is kimutatható volt.

Citrus Vitamin P

A citrus gyümölcsből izolált anyag *Sokoloff*, *Redd*, *Dutcher* (1950) szerint hesperidin chalcont, glucose hesperidin chalcont, eriodictyolt és quercitrinszerű flavon-származékot tartalmaz. Therápiásan alkalmazható elsősorban a capillaris ártalmakkal járó megbetegedésekben a fokozott értörékenység csökkentésére, de felhasználható a légutak fertőzésében, vérzéses duodenalis fekélyben, vérzéses fekélyes cystitisben, besugárzásos erythemában. (*Sokoloff*, *Biskind*, *Martin*, *Saelhof* 1955.)

* Az MTA Flavonoid Munkabizottsága felkérésére írt tanulmány.

Rutin

A rutin physiologiai hatásáról, klinikai alkalmazásáról számtalan közleményben számoltak be. Hatásainak összefoglaló ismertetése *Griffith* és mtsainak (1955) munkájában található meg. A rutin felhasználásának egyik igen fontos problémája az oldékonyság kérdése volt. Ma már számos vízoldékony formája ismeretes és forgalomban is megtalálható. Így pl. a „Solurutine" (Labor. Dausse, Paris) morpholinaethyl-rutint, a „Venoruton P_4" (Zyma AG, Nyon) trihydroxy-aethylrutint, a „Birutan" (Merck, Darmstadt) a rutinsulfat natriumsóját tartalmazza. Elsősorban fokozott értörékenységgel és a capillaris permeabilitás növekedésével járó megbetegedésekben alkalmazzák. Javallatai: hypertonia, diabetes mellitus, purpurás megbetegedések, arteriosclerosis, fertőző betegségek, retina- és üvegtest vérzések, postoperatív vérzések stb.

Quercetin

A quercetin therápiás alkalmazására vonatkozó ismeretünk elég csekély. *Griffith* (1953) szerint hypertoniában szenvedő betegek capillaris bántalmaiban a quercetin jobban hatott, mint a rutin. Érdemes megemlíteni, hogy Griffith a rutinra nem reagáló esetekben is, a rutinnál alacsonyabb dózisban alkalmazott quercetin therápia sikeréről számol be.

Hesperidin

A hesperidin gyógyszeres felhasználásáról számos adat áll rendelkezésre. *Horoschak* (1954) összefoglaló munkájában a hesperidin therápia eredményeit ismerteti különböző megbetegedésekben (vascularis purpura, rheumás láz és rheumatoid arthritis, diabetes és diabeticus retinopatia, hypertensio stb.). Többen nagy jelentőséget tulajdonítanak a hesperidin és C-vitaminnak, mint synergistáknak, együttes adagolásához.

Leucocyanidin

A földi mogyoró (Arachis hypogaea) mag hártyájából nyert „chromogen" egy flavan-diol származék (leucoanthocyan-chromogen). Gyakorlati alkalmazása: magas vérnyomásban szenvedő egyénekben vérzések megelőzése, diabeticus retinitis, vérző szájgyulladások, capillaris resistentia növelése stb. (Résivit, Labor. Oberlin, Paris).

Anthocyanok

A növényi anthocyan festékek közül a fekete áfonya (Vaccinium myrtillus L.) extractuma gyógyászati alkalmazást is nyert (Difrarel, Labor. Chibret, Paris). *Terrasse* és *Moinade* (1964) e festék permeabilitáscsökkentő hatását

állatkísérletekben mutatta ki. Therápiásan felhasználható a capillaris permeabilitás zavaraiban, fokozott értörékenység esetén, a retina ereinek kóros elváltozásaiban, diabeticus érzavarokban, purpurákban stb. [*Terrasse* és *Moinade* (1964)].

Aesculin

Általában a bioflavonoidok közé sorolt aesculin a természetben rendkívül elterjedt. Ma már számos pharmacologiai hatását ismerjük: megrövidíti a vérzési időt, csökkenti a vér-csarnokvíz gát áteresztő képességét stb. Már 0,1 μg mennyiségben emeli a tengerimalacok capillaris resistentiáját [*Lavollay* (1945)]. A therápiában az aesculin felhasználási területe *Lecoq* (1959) szerint a következő: zsigeri haemorrhagiák, vascularis purpurák s különösen a koraszülöttek vérzékenységi állapota, hypertoniában szenvedők haemorrhagiájában a retina vérzések megelőzése. Alkalmazható továbbá nedvező ekcémában, urticariában, radiodermatitisben, serozus hártyák izzadmányos gyulladásaiban, Quincke oedemában. Itt említem meg, hogy számos syntheticus aesculetin-származék is jelentős pharmacologiai hatással rendelkezik.

II.

Gyógyhatású syntheticus flavon-származékok

a) *Recordil*

Setnikar és *Zanolini* (1956) vizsgálatai szerint a Recordil (flavon-7-aethyl-oxyacetat) Langendorff-módszerrel perfundált izolált nyúlszíven a coronáriákat tágítja. Többen kedvező klinikai hatásáról számoltak be, mások viszont alkalmazásától nem észleltek javulást. Újabban *Morin*, *Roux*, *Jachiet* (1964) állatkísérletekben ismét megerősítették coronária tágító és görcsoldó hatását. A khellinnel összehasonlítva e flavon-származék 20-szor kisebb dózisban is hatásos a coronáriákra és a hatékonyság időtartama is sokkal elnyúltabb.

b) *Morpholinoaethyl-3-methyl-flavon-8-carboxylat*

Setnikar, *Murmann* és *Ravasi* (1961) egy másik flavon-származéknak a morpholinoaethyl-3-methyl-flavon-8-carboxylatnak is coronaria tágító hatását írták le.

c) *Dimeflin* (Remeflin)

Da Re, *Verlicchi*, *Setnikar* (1960) munkái hívták fel a figyelmet, hogy a chromonok és flavonok N-substitualt 6-amino-methyl-származékai, továbbá az N-substituált 7-methoxy-8-aminomethyl chromonok és flavonok a központi

idegrendszer izgatói. Az igen aktív 3-methyl-7-methoxy-8-dimethylaminomethyl-flavon (dimeflin) barbiturat mérgezésben is hatásosnak bizonyult [*Setnikar, Murmann, Magistretti, Da Re* (1960)]. Az analepticus tulajdonsággal kapcsolatban a hatás és vegyiszerkezet közötti összefüggéseket kutatva kiemelik, hogy az amino-aethyl-láncnak a 8-as helyzetben kell lennie. Therápiás indexe jóval kedvezőbb, mint más a gyógyászatban használt agytörzs stimulansoknak [*Setnikar, Murmann, Magistretti, Da Re, Verlicchi* (1961)].

Nyulakon, macskákon, kutyákon végzett kísérletek szerint a dimeflin légzést fokozó hatású, elsősorban a légzési térfogatot növeli [*Setnikar, Murmann, Magistretti* (1961)].

d) *Perflavon*

A Perflavont (1,3-dimethyl-xanthin-7-ecetsav 7-[β-dimethyl-aminoaethoxy]-flavon) *Szirmay* (1961), mint coronaria tágító gyógyszert angina pectoris, coronaria infarctus és coronaria-sclerosisban szenvedő betegek kezelésére és a szívinfarctus prophylacticumaként javasolja. *Keti* és *Schmidt* (1945) módszerrel végzett kutya kísérletekben a coronaria áramlás fokozódása volt kimutatható.

A kísérleti állatokon, ill. isolált szerveken végzett újabb vizsgálatok alapján *Szirmay* (1965) a Perflavon antiphlogisticus, choleretícus, spasmolyticus és antihistamin hatásáról is beszámol. Kis dózisokban a Perflavon pozitív inotrop hatású, csökkenti az érellenállást és fokozza a szívizom oxygén kihasználását.

e) *3-methyl-6-(N-diaethylaminomethyl)-flavon*

A 3-methyl-6-(N-diaethylaminomethyl)-flavonnak papaverin-szerű hatását és kifejezett antihistamin tulajdonságát *Setnikar, Ravasi* és *Da Re* (1959) írták le. A vegyület spasmolyticus hatása in vivo is kimutatható volt. A normális bélperistaltika — a papaverinnel összehasonlítva — kisebb mértékben befolyásolható. Perifériás értágító és coronariatágító hatása szintén kisebb a papaverinnél.

f) *Flavon-7-oxyecetsav-(γ-cyclohexylaminopropyl)-amid*

Grisk és *Scheler* (1965) újabb vizsgálatai szerint e flavon-származék különösen erősen hat a szív ingerképző és vezető rendszerére. Mind isolált szívkészítményen, mind egész állatban a chinidin, procainamid és ajmalinnál kifejezettebb bradycardisáló hatás volt kimutatható. A strophantinnal, akonitinnal, elektromos árammal előidézett szívremegés, valamint a coronária lekötése utáni ventricularis arrhytmia is kedvezően befolyásolható e flavonderivatummal.

g) *Flavon-magnésium-chelat*

Badin és mtsai (1961) szerint a flavon-magnésium-chelat („Flacitran", Labor. Franc., Thérap., Bordeaux) patkányok Guerin tumorjának növekedését csökkenti. *Labayle* (1962) gyulladásgátló hatását ismerteti s a rákos betegek kezelésében adjuvans szerként használja. A chemotherapiás eredetű leucopeniában kedvezően használható [*Gary-Bobo* és mtsai (1963)]. Arteriosclerosisban kedvező felhasználásáról *Cloarec* (1963) és *Noël* (1965) számolt be. *Ravina* (1964) szerint geriatriai alkalmazása is indokolt.

h) *Aminoflavan- és aminoflavanon-származékok*

Megemlítjük, hogy a *Bognár* és mtsai (1959) által előállított aminoflavan és aminoflavanon-készítmények *Kelentei* és *Daróczy* (1966) vizsgálatai alapján isolált bélen, Langendorff szíven, macska vérnyomás kísérletekben papaverin-szerű hatást mutattak, továbbá köhögéscsillapító tulajdonsággal rendelkeznek.

i) *Synthetikus izoflavon-származékok*

Gazave (1966) legújabb vizsgálatai szerint synthetikus izoflavon-származékokkal (7-hydroxy izoflavon, 7-aethoxy izoflavon, 5,7-dihydroxy-izoflavon-2-carbonsav-natrium) folytatott kezelés hatására scorbutogen diétán tartott tengerimalacok capillaris resistentiája nem csökken. Embergyógyászatban az 5,7-dihydroxy izoflavon-2-carbonsav natrium sója a capillaris resistentia megemelésére sikerrel volt alkalmazható a következő megbetegedésekben: arteria megbetegedések haemorrhagiával és haemorrhagia nélkül, vénás megbetegedések, Osler kór, diabeteses retinopathia, retinopathiák stb.

j) *Chalconok*

A bioflavonoidok közé sorolt chalconok közül a syntheticusan előállított 4,2', 4'-trimethoxy-chalcon („Vésidryl", Labor, Byla) therapiás jelentőségű. Különösen epe és vizelethajtó hatását emelik ki [*Brunaud* és *Brunaud* (1958); *Guilleman* (1958)]. Indikációs területe: májelégtelenség és hypercholesterinaemia, hepatitis, icterus és utókövetkezményei, cirrhozis icterussal és hepatomegaliaval, cholecystitis stb. [*Guilleman* és *Brunaud* (1958)].

III.

Gyógyszer kombinációk

A flavonoidoknak számos gyógyszerkombinációja ismeretes. A következőkben néhány ilyen készítményt kívánok megemlíteni.

Voelkel (1953) a capillar aktív P-faktorokkal folytatott kísérletei alapján hívta fel a figyelmet, hogy az általa vizsgált anyagok (rutin, hesperidin-

chalcon, hesperidin-methyl-chalcon, aesculin, C-vitamin, K-vitamin) együttes kombinációjának alkalmazásával érhető el a legerősebb hatás. „Az optimális hatás elérésére célszerűnek látszik a synergistikus hatásokat therapiásan is felhasználni."

A különböző haemorrhagiák kezelésére alkalmas „Cépévit K" (Labor. Fraysse) készítmény C-vitamint, hesperidin-methyl-chalcont, aesculint, methyl-rutint és K-vitamint tartalmaz.

A C-vitaminból, rutin és K_4-vitaminból álló „Styptobion" (Merck A. G., Darmstadt) indikációs területe: haemorrhagiás diathezis, belső szervek vérzése, toxikus capillaris károsodások, postoperatív vérzések, orr- és foghús vérzések, nőgyógyászati vérzések stb.

A „Vasorutin complex"-ben (Weil—Präparate AG., Bern) K-vitamin nem található. Összetétele: rutin, C-vitamin, hesperidin-methylchalcon és aesculin. Alkalmazása indokolt csökkent capillaris resistentiával és fokozott érfal permeabilitással társult betegségekben. (Arteriosclerosis, hypertonia, haemorrhagiás diathezis, gyógyszeresen előidézhető haemorrhagiák megelőzésére, különös tekintettel a synthetikus anticoagulansokkal folytatott kezelések alatt stb.)

A már előzőekben is említett „Solurutin"-nak több kombinációját is ismerjük, valamennyiben ascorbinsavval együtt szerepel (Labor.Dausse, Paris). Papaverines kombinációját az artériák és arteriolák spazmusában, chronikus elégtelen agyi keringés eseteiben, khellines kombinációját a coronária keringés zavaraiban, szívizom infarctusban stb., nikotinsavas kombinációját a retina erek betegségében, glaucomában, Raynaud- valamint Ménière-syndromában stb. javasolják. Aminophyllinnel és phenobarbitállal kombinálva különböző eredetű functionalis szívzavarokban stb., cholinnal kombinálva a máj rendellenes működésében, a máj parenchima megbetegedésében (a máj precirrhotikus és cirrhotikus állapotában) alkalmazzák.

A „Ruticalzon" (Wülfing, Düsseldorf) rutinon kívül C- és D_3-vitamint, valamint calciumot tartalmaz. A fokozott permeabilitással és csökkent capillaris resistentiával járó állapotokban, továbbá bőr-, nyálkahártya-, foghús-, orr-, retina- és üvegtest vérzésben javasolják. Hazánkban a rutinnak ascorbinsavas („Rutascorbin"), ill. theophyllines („Rutophyllin") kombinációja használatos. Javallatai: a hajszálerek fokozott áteresztőképessége, purpurák, vesevérzés, vese és májbetegség.

A legújabb kísérletek szerint a Ginkgo biloba leveléből isolált hatóanyag komplexum is flavonokat (quercetin, isorhamnetin, kempferol-3-rhamnoglukozid, rutin) tartalmaz [*Fisel*, *Geiger*, *Beckman* (1965)]. A hatóanyag-komplexumot tartalmazó készítmény (Tebonin, W. Schwabe) kedvező therápiás felhasználásáról többek között agyi átáramlási zavarokban [*Holzapfel*] (1966), *Böhm* (1966)], alsó végtag átáramlási zavarokban [*Sherz* (1966)] számoltak be.

A vérzéscsillapító „Querzofren" (Labor. Ferrer, Barcelona) adrenochrom-monosemicarbason és serotonin-creatinsulfát mellett quercetint tartalmaz. Klinikai alkalmazásáról *Tokunaga* (1959) számolt be. Haemorrhagiás diathezisekben prophylactikusan és therápiásan, sebészeti és traumás vérzésekben, tüdővérzésekben, purpurákban stb. javasolják.

ÖSSZEFOGLALÁS

A referátum első része a gyógyhatású, természetes előfordulású flavonoidok (citrin, citrus vitamin P, rutin, quercetin, hesperidin, leucocyanidin, anthocyanok, aesculin), a második rész a gyógyhatású syntheticus flavon-származékok (Recordil, Dimeflin, Perflavon, 3-methyl-6-(N-diaethylamino-methyl)-flavon, flavon-7-oxyecetsav-(γ-cyclohexylaminopropyl)-amid, flavon-magnezium-chelat, aminoflavon- és amonoflavanon-származékok, syntheticus izoflavon-származékok, chalconok) therapiás és pharmacologiai hatásaival foglalkozik. A harmadik rész flavonoidokat tartalmazó gyógyszerkombinációkat ismertet.

IRODALOM

Armentano, L., Bentsáth, A., Béres, T., Rusznyák, S. és *Szent-Györgyi, A.*: Dtsch. med. Wschr. **62,** 1325 (1936).
Babin, R., Beauvieux, J., Biraben, J., Coustou, F., Delmon, G. és *Léger, H.*: Thérapie **16,** 70 (1961).
Bognár, R., Rákosi, M., Fletcher, H., Philbin, E. M. és *Wheeler, T. S.*: Tetrahedron Letters **19,** 4 (1959).
Böhm, K.: Arzneim. Forsch. **9,** 539, 647, 778, (1959); **10,** 54, 139, 188, 468, 547 (1960).
Böhm, C.: Med. Welt. **17,** 55 (1966).
Brunaud, M. és *Brunaud, S.*: Thérapie **13,** 676 (1958).
Cloarec, M.: Vie Méd. **44,** (1963).
Da Re, P., Verlicchi, L. és *Setnikar, I.*: Boll. Chim. Farm. **99,** 3 (1960); Arzneim.—Forsch. **10,** 800 (1960).
Fisel, J., Geiger, H. és *Beckmann, S.*: Z. Naturforschg. **200,** 1139 (1965).
Gábor, M.: Die pharmakologische Beeinflussung der Kapillarresistenz und ihrer Regulationsmechanismen, Akadémiai Kiadó, Budapest (1960).
Gary-Bobo, J., Lamarque, J.-L., Pourquier, H. és *Belotte, J.*: Presse Méd. **71,** 865 (1963).
Gazave, J. M.: J. Physiol. **58,** Suppl. 14 (1966).
Griffith, J. Q. Jr.: J. Am. Pharm. Assoc. Sci. ed. **42,** 68 (1953).
Griffith, J. Q. Jr., Krewson, C. F. és *Naghsky, J.*: Rutin and related flavonoids. Chemistry, Pharmacology, Clinical applications. Mack Publishing Company. Easton (1955).
Grisk, A. és *Sheler, W.*: Acta biol. med. german. **14,** 355 (1965).
Guilleman, P.: Gazette Hôpit. N° 7, 215 (1958).
Guilleman, P. és *Brunaud, M.*: Thérapie **13,** 1042 (1958).
Hámori, A.: Orvosok Lapja. **3,** 1292 (1947).
Holzapfel, M.: Z. f. Thérapie, Heft 1, 27 (1966).
Horoschak, S.: Exp. Med. Surg. **12,** 570 (1954).
Jersild, T.: Lancet. **234,** 1445 (1938).
Kaether, H. és *Slany, P.*: Z. klin. Med. **137,** 702 (1940).
Kelentey, B. és *Daróczy, A.*: Kísérl. Orvostud. **18,** 225 (1966).
Keti, S. S. és *Schmidt, C. F.*: Am. J. Physiol. **143,** 53 (1945).
Kugelmass, I. N.: J. A. M. A. **115,** 519 (1940).
Labayle, J.: Presse Méd. **70,** 1289 (1962).
Lavollay, J.: C. R. Soc. Biol. **139,** 270 (1945).
Lecoq, R.: Les vitamines, le dépistage, de leur carence et leurs indications thérapéutiques. G. Doin et Cie Paris (1959).
Morin, H., Roux, M. és *Jachiet, M.-T.*: Thérapie **19,** 1555 (1964).
Noël, P.: Rev. L'Hôpital 119 (1965).

Peter, H., Fisel, J. és *Weisser, W.:* Arzneim.—Forsch. **16,** 719 (1966).
Ravina, A.: Presse Méd. **72,** 3185 (1964).
Setnikar, I., Murmann, W. és *Magistretti, M. J.:* Arzneim.—Forsch. **11,** 1109 (1961).
Setnikar, I., Murmann, W., Magistretti, M. J. és *Da Re, P.:* J. Pharmacol. exp. Ther. **128,** 176 (1960).
Setnikar, I., Murmann, W., Magistretti, M. J., Da Re, P. és *Verlicchi, L.:* J. Med. Pharm. Chem. **3,** 471 (1961).
Setnikar, I., Murmann, W. és *Ravasi, M. T.:* Arch. int. pharmacodyn. **131,** 187 (1961).
Setnikar, I., Ravasi, M. T. és *Da Re, P.:* Arzneim.—Forsch. **9,** 693 (1959).
Setnikar, I. és *Zanolini, T.:* Il Farmaco Ed. Sci. **11,** 855 (1956).
Sherz, F.: Ärztl. Praxis **18,** 1357 (1966).
Shils, M. E. és *Goodhart, R. S.:* The Flavonoids in Biology and Medicine. A Critical Rewiew. The National Vitamin Foundation, Incorporated, New York (1956).
Sokoloff, B., Biskind, M. S., Martin, W. C. és *Saelhof, C. C.:* Clin. Med. **2,** 787 (1955).
Sokoloff, B., Redd, B. I. és *Dutcher, R.:* Science **112,** 112 (1950)
Szirmay, E.: Hippokrates **32,** 491 (1961).
Szirmay, E.: Zschr. inn. Med. **20,** 755 (1965).
Terrasse, J. és *Moinade, S.:* Presse Méd. **72,** 397 (1964).
Vacek, V.: Schweiz. med. Wschr. **71,** 155 (1941).
Voelkel, A.: Ärztl. Forsch. **7,** 228 (1953).

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1967. III. 21. — Terjedelem: 9,75 (A/5) ív, 39 ábra, 1 melléklet

67.63606 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

21,— Ft

TARTALOMJEGYZÉK

Varga Ervin: Depressiós betegek kezelésének összehasonlító elemzése budapesti psychiatriai intézetekben 125

Varga Ervin és *Haits Géza:* Az endogen psychosisok kimenetelének változása az elmúlt 30 év alatt 137

Barta Lajos, Vándorné Szobotka Viola és *Vedresné Tóth Márta:* Zsírterheléses vizsgálatok gyermekkori diabetesben 147

Kajtor Ferenc és *Kaszás Tibor:* Az EEG epileptiform rendellenességei periodikus hasi fájdalom syndroma eseteiben 159

Kajtor Ferenc, Óvári Imre és *Zsadányi Ottó:* A cerebralis eredetű enuresis nocturna pathomechanismusának elemzése EEG és cystometria segítségével 175

Gerlóczy Ferenc, Gerendás Mihály és *Láncos Ferenc:* Az alfa tocopherol hatása a haemophiliás alvadászavarra 191

Horváth Éva, Varga Gyula és *Kovács Kálmán:* Ischaemiás eredetű mellékvesekéreg-elváltozások histochemiai vizsgálata patkányban 199

Cserháti Endre és *Schöngut László:* Neurofibromatosis (Recklinghausen-kór) a gyermekkorban 211

Gábor Miklós: Gyógyhatású flavon-származékok és gyógyszer kombinációk 227

Megjelent 1967. VII. 8.

Index: 26.501

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVIII. KÖTET 3–4. SZÁM

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1967

V. OSZT. KÖZL.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

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

FŐSZERKESZTŐ

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVIII. KÖTET 3—4. SZÁM

SZERKESZTŐSÉG: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 26.

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V., ALKOTMÁNY UTCA 21.

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

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

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

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

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

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

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

E lapok hivatottak a magyar 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

GÖMÖRI PÁL

A NAGY OKTÓBERI SZOCIALISTA FORRADALOM 50. ÉVFORDULÓJA

A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya a haladó világgal együtt ünnepli és szeretettel üdvözli a Nagy Októberi Szocialista Forradalom 50. évfordulóját. Hazánk csak felszabadulása után ismerhette meg a szovjet orvostudományt lényegében. Az első lépés Pavlov fiziológiájának részletes megismerése, methodikájának elsajátítása, koncepciójának megtanulása volt, bár Pavlov munkásságát hazánkban addig is ismertük, de annak igazi jelentőségét csak a felszabadulás után tanultuk meg. Tanai nyomán nálunk is fellendült a központi idegrendszer, illetőleg felső idegműködés kutatása és ma már nyugodtan hangsúlyozhatjuk, hogy ezen a téren is iskolák alakultak ki, amelyek nemzetközi szinten is jelentős eredményeket értek el.

A Szovjetunió orvostudományával kapcsolataink a felszabadulás után gyors ütemben alakultak ki. A Magyar Tudományos Akadémia 1957-ben a Szovjetunió Tudományos Akadémiájával tudományos együttműködési egyezményt kötött, amelyet 1959-ben a Szovjetunió Orvostudományi Akadémiájával megkötött együttműködési szerződés követett. Ezen együttműködés során számos közös téma alakult ki, amelyeknek jelentősége és száma évről-évre növekedett. Így a Szovjetunió Tudományos Akadémiájával az 1966—67. évre megkötött együttműködési tervekben öt közös téma szerepel, amelyek elsősorban az idegrendszeri, illetve a neuro-endokrin kutatásokra vonatkoznak. A Szovjetunió Orvostudományi Akadémiájával megkötött egyezmény keretén belül 1967—68-ra kialakított tervekben 16 téma szerepel, amelyek már nemcsak az idegrendszer kérdéseinek a kutatására vonatkoznak, hanem más témákat is magukba ölelnek. Így szerepelnek köztük, a jelentős számú idegrendszeri kutatások mellett, a víruskutatás, a biokémia, a farmakológiai kutatások, a szívinfarctus és a shock-kutatások, újabb antibiotikumok kutatása, molekulár-biológiai kutatások, az intracellularis parazitizmus problémái is többek között.

Ezen egyezményben kutatóintézeteink nagy része vesz részt, így a Magyar Tudományos Akadémia Kísérletes Orvostudományi Kutató Intézete, Mikrobiológiai Kutatócsoportja, Biokémiai Intézete, a Budapesti Orvostudo-

mányi Egyetem Gyógyszertani Intézete, Mikrobiológiai Intézete, Kísérleti Kutató Laboratóriuma, II. Kórbonctani Intézete, a pécsi és a debreceni sebészeti műtéttani intézetek, a debreceni Szerveskémiai Intézet és Gyógyszertani Intézet, a Pécsi Orvostudományi Egyetem Élettani és Anatómiai Intézete.

Nem vitás, hogy ez az együttműködés fokozatosan igen széleskörűvé alakult és reméljük, hogy a jövőben ezek a szakmailag rendkívül hasznos, messzemenően baráti kapcsolatok még tovább fognak fejlődni.

Az együttműködés élénk jele, hogy hazánkban a felszabadulás után a kiváló szovjet biológusok, orvoskutatók nagy száma tett látogatást. Ezek teljes felsorolása ehelyütt szinte lehetetlen. Legyen szabad néhány nevet kiragadva megemlíteni, így: Bikov, Csaklin, Csumakov, Judajev, Kosztojanc, Palladin, Petrovszkij, Szarkiszov, Szergejev, Terján, Timakov, Tur nevét. Ezek közül különösen nagy szeretettel emlékezünk vissza Kosztojanc ismételt látogatására és rendkívül hasznos konzultációira; Terjánra, aki 1953—55-ben az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet megalakításában és irányításában nyújtott nagy segítséget, és nem kevésbé a magyar orvosok nagy barátjának, Petrovszkijnak hazánkban eltöltött két évére, amelyet nemcsak mint a III. sz. Sebészeti Klinika professzora töltött el, hanem ezen idő alatt az egész magyar orvostudománynak is nagy segítséget nyújtott. Valamennyien visszaemlékezünk még arra a lelkes munkára, amit 1949—50 táján az orvosi oktatási reform során is végzett. Azóta is mindig nagy örömmel vettük látogatását hazánkban. És ugyanúgy mindig nagy szeretettel látogattuk meg őt moszkvai klinikáján. Igen nagy elfoglaltsága mellett mindig tudott időt szakítani magyar barátai számára. A Budapesti Orvostudományi Egyetem elismerése jeléül ez évben avatta díszdoktorává.

Külön megtisztelő örömünkre szolgált, hogy a Szovjetunió Tudományos Akadémiája magyar orvost, Akadémiánk elnökét: Rusznyák Istvánt külső tagnak, a Szovjetunió Orvostudományi Akadémiája pedig Babics Antal akadémikust külföldi tagjává választotta. A mi Akadémiánk Palladin, Petrovszkij és Szergejev szovjet tudósokat választotta tiszteletbeli tagjává.

A két ország orvosai közötti kapcsolatot tovább mélyítette, hogy fiataljaink közül sokan a Szovjetunióban szerezték meg orvosi diplomájukat és mások már közvetlenül a felszabadulás utáni időben a Szovjetunióban voltak aspiránsok. Ezek közül nem egy ma már vezető pozíciót tölt be.

Hazánk orvostudománya a szovjet orvostudománytól az eltelt idő alatt minden területen sokat tanult. Ez vonatkozik a konkrét kutatási feladatokra, a tudomány és az egészségügy szervezésére, az egészségügyi ellátásra egyaránt. A szervezés terén mindjárt az első időben Szaposkov nyújtott komoly segítséget. Alig van a szovjet orvostudománynak olyan területe, ahol kapcsolataink ne hatottak volna a magyar orvostudományra és egészségügyünkre egyaránt.

Nagy örömünkre szolgált, amikor arról értesültünk, hogy hazánk régi barátja, Petrovszkij Borisz lett a Szovjetunió egészségügyi minisztere. Ma

hazánkban újra merülnek fel konkrét orvosi és egészségügyi problémák. Egy ilyen kérdés például, ami a világot ma mindenütt foglalkoztatja, és amelyet hazánkban is rövidesen meg kell oldani, az idült vesebajosok gyógyításának a kérdése. A megoldás útja világviszonylatban a vesetransplantatio tudományos és szervezeti megoldása. Nagy örömmel értesültünk arról, hogy Petrovszkij klinikáján ma már nemzetközi színvonalon végzik a modern orvostudománynak ezt az elvileg és gyakorlatilag is nagy fontosságú eljárását. Petrovszkij tapasztalatai is arról győznek meg minket, hogy a vesetransplantatio ma már nem utópia, hanem reális valóság.

De — sok más jellel együtt — mutatja azt is, hogy a Szovjetunió orvostudománya újabb lendülettel, a munkalehetőségek fokozott kiterjesztésével, a minőségi és mennyiségi műszerezettség gyors fejlesztésével, a kutatási feladatok mind nagyobb fokú célszerűsítésével, fokozódó igényességével tör nemzetközi szinten is a legmagasabb fokra. Mindebben a céltudatos irányítás, a kiváló szervezés és a modern tudományos szemlélet kialakulása mellett a bázistudományok világszerte elismert igen magas színvonalának is messzemenő szerepe van. A matematika, a fizika, a kémia és az experimentális biológia fejlődése alapvető feltétele az „alkalmazott tudomány"-nak, a medicinának a fejlődésében.

Mindez és az elmúlt 50 év tapasztalata bizonyítja, hogy a Szovjetunió példája az orvostudományban, mint ahogy minden más téren is, példamutató a világ haladó népei számára.

Human Oltóanyagtermelő és Kutató Intézet, Országos Közegészségügyi Intézet, István-kórház Bőrosztálya, Kun-utcai Kórház II. Bőrosztálya Budapest

ERYSIPELAS-KÉRDÉS. II. ORBÁNCOS ÉS MÁS BŐRBETEGEKBŐL KITENYÉSZTETT STREPTOCOCCUS-TÖRZSEK TULAJDONSÁGAI ÉS SZEREPÜK A BETEGSÉG PATHOMECHANIZMUSÁBAN

BÖSZÖRMÉNYI JÓZSEF, SZITA JÓZSEF, RAJKA ÖDÖN, az MTA lev. tagja, KOROSSY SÁNDOR, kandidátus és GÓZONY MARIANNA

Közlésére érkezett: 1966 XII. 22.

Cikksorozatunk I. részében (*Rajka*, 1966) különféle streptococcus (str.)-antigenekkel végzett késői típusú bőrpróbák alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy erysipelasban a késői típusú reaktivitás tekintetében bizonyos fokú immungyengeség áll fenn. Ez a következtetés összhangban van azzal a régóta ismert ténnyel, hogy orbánc átvészelése után nem marad hátra immunitás, valamint a szövettani képpel, mely szerint a gyulladásos területen szinte teljesen hiányoznak a leukocyták, köztük a késői sensibilisatióért felelős kis lymphocyták (*Grunke*, 1962). Az orbánc pathomechanizmusának további tisztázásához szükségesnek tartottuk a kórokozó str.-törzsek típusmegoszlásának és virulenciájának vizsgálatát. Erre annál is inkább szükség volt, mert erysipelasból való str.-tenyésztésről utoljára *Bartels* és *Riskaer* számolt be 1944-ben. Virulencia-vizsgálatot azonban erysipelasból kitenyésztett str.-törzsekkel tudomásunk szerint még senki sem végzett.

Vizsgálati anyagok és módszerek

Vizsgálati anyag: 115 orbáncos és 214 mikrobás ekzemás, ill. pyodermás beteg bőrgyulladásának szövetnedvéből sterilen váladékot vettünk baktériumtenyésztésre, orbáncosoknál a primaer és sekundaer gócokból egyaránt, és egyidejűleg vért vettünk serológiai vizsgálat céljára, 1—2 héttel a betegség kezdete után (l. I. cikket).

Tenyésztési módszer: A szövetnedvet, ill. váladékot közvetlenül húsos bouillonba (Szita-Bartha-féle táptalaj) ojtottuk és a kitenyésztett β-haemolyzáló streptococcusokat véres agaron (marhavér) izoláltuk.

Csoport- és típusmeghatározás: A str.-törzsek csoportmeghatározását a törzs Lancefield-féle kivonatával végeztük. Kétes eredmény esetében a meghatározást Fuller-féle kivonattal megismételtük. A típusmeghatározást a T-antigen alapján a Griffith-féle agglutinatiós technikával és az M-antigen alapján a Lancefield-féle praecipitatiós eljárással is beállítottuk (*Szita*, 1963, 1966).

Virulenciameghatározás: A Kalbak-táptalajba ojtott törzs 6 órás tenyészetéből 1:10-től 1:10 millióig tízszerező hígításokat készítettünk és ezeknek a higításoknak 1—1 ml-évei 4—4 drb 18—20 gr-os fehéregeret ojtottunk intraperitoneálisan. Az egerek elhullását 5 napon át figyelve, virulensnek tekintettük azt a törzset, amely legalább 1:1000 vagy ennél magasabb hígításig legalább 2 egeret megölt a 4 közül.

Antitest-titrálás: Az antistreptolysin-0 (ASO) és az antistreptokinase (ASK) meghatározást Böszörményi módszereivel (*Böszörményi*, 1957, 1962) végeztük. Az egészséges felnőttek átlagos normális titere mindkét antitestnél kb. 125 egység, az egészségeseken előforduló legmagasabb titer határértéke magyarországi viszonylatban 250 E-nek tekinthető (*Böszörményi*, 1961, 1965).

Eredmények

329 bőrbeteg gyulladásos laesióinak területéről végzett bakteriológiai tenyésztés eredményeit összefoglalóan az I. táblázat tünteti fel. Mivel a jelen munka csak a str.-ok szerepével kíván foglalkozni, a továbbiakban csupán az ezekre vonatkozó eredményeket ismertetjük. A két betegségcsoportból összesen 66 str.haemolyticust tenyésztettünk ki, ezek *csoport- és típusmegoszlását* a II. táblázat mutatja. A csoportmegoszlás adataiban feltűnő, hogy mindhárom betegcsoportból viszonylag jelentős arányban izoláltunk C és G csoportú str.-okat. Ez utóbbiak, valamint az A csoportúak *százalékos arányát*

I. táblázat

Baktérium-tenyésztési eredmények

Diagnózis	Tenyésztési eredmény		Esetszám	%
Erysipelas	β-haemolyzáló streptococcus		21	18.3
	Fakultatív pathogen		51	44.2
	Nem kórokozó baktériumok		31	27.0
	Steril		12	10.4
		Összesen	115	100.0
Mikróbás ekzema és pyoderma	β-haemolyzáló sretptococcus		45	21.0
	Fakultatív pathogen		126	58.8
	Nem kórokozó baktériumok		33	15.4
	Steril		10	4.6
		Összesen	214	100.0

Fakultatív pathogenek: staphylococcusok, nem haemolyzáló streptococcusok, proteusok, klebsiellák, pseudomonasok.

a III. tábla külön is feltünteti. Az A csoporton belül a 25 izolált törzs 12 különböző típus között oszlott meg, tehát — másokhoz hasonlóan — mi sem észleltük valamely típus kiemelkedő halmozódását egyik vagy másik betegcsoportban, vagyis az általunk vizsgált streptogen betegségek sincsenek kapcsolatban különleges serotípusokkal.

Közvetlenül a kitenyésztés után 66 közül 64 esetben elvégeztük a törzsek *egérvirulenciájának* vizsgálatát. Elsődleges célunk az volt, hogy megállapítsuk a betegek savóinak védő antitest-titerét a saját kórokozó törzseikkel szemben. Ez a tervünk azonban nem sikerült, mivel az első kitenyésztett törzsek virulenciája olyan alacsony volt, hogy nem is lehetett velük szemben passzív védési vizsgálatot beállítani. Az eredmények ilyen alakulása folytán fokozottabb figyelmet fordítottunk a kitenyésztett törzsek virulenciájának vizsgálatára, azonban ez a továbbiak során is a kezdetiekhez hasonló eredményt adott és végül is a törzsek között egyetlen egyet sem találtunk, amelynek tenyészete legalább 1 : 10 000 hígításig ölte volna a fehéregereket.

II. táblázat

Különféle bőrbetegekből kitenyésztett β-haemolyzáló streptococcustörzsek serológiai megoszlása

Csoportok	Orbánc	Mikróbás ekzema	Pyodermák	Összesen	%
A	8	14	3	25	38%
C	8	9	5	22	33%
G	5	9	5	19	28.7%
Összesen	21	32 (45)	13	66	99.7%

Típusok az A csoportban	Az egyes típusok száma			
3				1
3, 13	1	2	1	4
5		1		1
5, 11, 12		3		3
8		1		1
8, 25	2	3		5
9			1	1
12	1			1
15			1	1
24	1	1		2
25		2		2
Nem tipizálható	2	1		3
				Össz. 25

III. táblázat

Az A és C + G csoportú streptococcusok %-os aránya a három bőrbetegcsoportban

	Orbánc	Mikróbás ekzema	Pyodermák
A csoport	38	44	24
C + G csoport	62	56	76
	100	100	100

Tenyésztési és virulenciavizsgálati technikánk ellenőrzése céljából beállítottuk 13 olyan A csoportú str.-törzs virulenciavizsgálatát is, amelyeket a közelmúltban skarlátból, tonsillitisből, otitisből tenyésztettünk ki. Virulenciavizsgálati eredményeinket a IV. tábla ismerteti. Látható, hogy amíg a 64 bőrbetegből kitenyésztett törzs közül 44 *teljesen avirulens* volt és a további 20 is legfeljebb 100-as hígításig ölte a fehéregereket, addig a 13 kontroll törzs közül csak 3 volt avirulens, viszont 5 még 1 : 10 000-es hígításban is ölte a kísérleti állatokat.

IV. táblázat

Virulenciavizsgálat.
Az egyes streptococcustörzsek hígításaival 4 egér közül elölt állatok száma

Diagnózis	Str. A csoport							Str. C csoport				Str. G csoport			
	No*	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	No	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	No	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
	Elölt egerek száma							Elölt egerek sz.				Elölt egerek sz.			
	1	2						9	1			17	1		
	2	4	3					10				18	2		
	3	4	1					11	3			19			
Orbánc	4	2						12	1			20	3	1	
	5	3	2					13				21			
	6	1	1					14							
	7 és 8 nem vizsgálva							15	2						
								16							
	22							36	2			45			
	23	1						37	2	1		46	2	2	
	24	1						38	3	2		47	3	2	
	25	2	1					39	4	2		48	1		
	26							40	1			49	1		
	27							41	2	1		50	4	3	2
Mikróbás Ekzema	28	1						42	1			51	2	1	
	29							43				52	2	1	
	30	2						44	1			53	3		
	31														
	32	1													
	33														
	34														
	35														
	54	4	4	1				55	2			58	1		
Pyodermák	60	1						56	2			59	1		
	61	1						57	2	2		64			
								62	4	2		65	1	1	
								63	1			66	4	3	2
	67	4	4	3	3	2	1								
	68	2	2												
Skarlát	69	4	3	3	2										
	70														
	71	4	4	3	2	2	2								
	72														
Tonsillitis	73	3	1												
	74	4	3												
	75	4	4	1											
Otitis	76	4	4	3	2										
	77	4	3	2	1										
Meningitis	78														
Postoperat. suppuratio	79	1	1												

* No. Törzsek sorszáma

V. táblázat

Streptococcus-pozitív bőrbetegek antistreptolysin-O és antistreptokinase titerei

Titer	Esetek száma			
	Erysipelas		Mikróbás ekzema és pyodermák	
	ASO	ASK	ASO	ASK
15— 25 E		2		2
30— 50 E		1		1
60— 100 E	1	2		2
120— 200 E	7	3	2	5
240— 400 E	6	7	12	3
480— 800 E	3	1	6	4
960—1600 E	3	1	4	1
1920—3200 E			1	1
3840—6400 E				2
Összes eset	20	17	25	21
Átlag titer:	340	175	420	262 E

Annak a kérdésnek megközelítésére, hogy a bőrelváltozásokból kitenyésztett str.-ok egyáltalán képeztek-e antigeningert a szervezet számára, a 66. str.-pozitív eset közül 45-ben megvizsgáltuk a savók *ASO*- és 38-ban az *ASK-titerét*. Ezeket az eredményeket, valamint a kiszámított átlagtitereket az V. tábla tünteti fel. Megállapítható, hogy bár az esetek többségében mindkét antitestből 250 E feletti értékeket találunk, azonban ezt a normális felső határt csak kevéssel lépték túl. Említésre méltó, hogy az orbáncosok átlagtitere mindkét antitestből alacsonyabb, mint a str.-pozitív ekzemások és pyodermások átlagtiterei.

Megbeszélés

Vizsgálati anyagunkból kitenyésztett str.-törzsek közt viszonylag magas arányban: 33—29%-ban találtunk C és G csoportú törzseket; ehhez hasonló arány mások munkáiban nem szerepel. Az utóbbi 20 évben nem is foglalkozott senki orbáncból kitenyésztett törzsek vizsgálatával. A hazai (*Szita*, 1963, 1966) és külföldi (*Rotta*, 1964, *Zahrednicky*, 1964, *Ciuca*, 1961) str. tenyésztési statisztikák szerint skarlátból, tonsillitisből és szeptikus folyamatokból izolált str.-ok közül 70—95% A csoportú és csak 3—15% a C és G csoportú. Említésre méltó, hogy ugyanezen statisztikák szerint a C és G csoportú str.-ok nagyobb százalékban fordulnak elő az egészséges baktériumhordozókon, mint a heveny betegeken. A C és és G csoportú törzsek mérsékeltebb pathogenitása is régóta ismert.

Nagy százalékban való előfordulásuk anyagunkban felveti a kérdést, hogy ezek a törzsek — szemben az A csoportú törzsekkel, melyek feltétlen

kórokozók és kitenyésztésük nem tekinthető véletlennek — valóban betegséghordozók-e, vagy csak mellékes leletként szerepeltek a kóros elváltozás váladékában. Feltűnő és újszerű adatainkban az, hogy a kitenyésztett A csoportú törzsek egérvirulenciája szintén olyan alacsony fokú, mint a C és G csoportúaké. Felmerül a probléma, hogy az egérre avirulens törzsek képesek-e emberi megbetegedést okozni? A jelenleg uralkodó elmélet szerint ugyanis, melynek kidolgozása főleg Lancefield érdeme *(Lancefield*, 1962), a str.-ok virulencia-faktora és „védő" antitestképző antigenje azonos a típusspecifikus M-proteinnel. Valódi immunitást csak a típusspecifikus anti-M ellenanyagok biztosítanak. Ha az ember virulens str-törzzsel fertőződött, akkor az átvészelés következtében típusspecifikus védettségre tesz szert, ami több évtizedekig is fennmaradhat *(Lancefield*, 1959).

Str. eredetű betegség többszöri ismétlődése a fenti elmélet értelmében csak úgy képzelhető el, hogy az újabb fertőzéseket mindig más-más típus idézi elő. Ezzel szemben ismeretes, hogy egyes betegeken az erysipelas 50-nél többször is recidivál, tehát többször, mint ahány str.-típus egyáltalán ismeretes. Nyilvánvaló, hogy ezekben az ismétlődő esetekben némely típusnak ugyanabban a személyben legalább kétszer vagy többször is kórokozóként kellett szerepelnie. De túl a valószínűsítésen, *Bartels* és *Riskaer* (1944) 2 esetben, *Köhler* (1964) pedig 3 esetben izolálta ugyanazt a str.-típust hosszabb idő elteltével ugyanabból a személyből, mégpedig előbbi szerzők orbáncból, utóbbi tonsillitisből.

Bizonyítottnak tekinthető tehát, hogy még ugyanazzal a str.-típussal szemben sem feltétlenül alakul ki klinikai védettség, amely már egyszer manifest betegséget okozott. Ez a tény elméletileg legalább kétféle módon magyarázható: vagy a kórokozó törzs nem fejtett ki elég intenzív antigeningert, vagy pedig a szervezet immunapparátusa renyhén reagált, de mindkét körülmény együttesen is előfordulhat.

Elméleti megfontolások alapján is reálisnak tartható tehát az a feltételezésünk, hogy *egérre avirulens str.-törzsek képesek erysipelast* és más betegségeket *okozni*, amint ezt elsősorban a klinikai észlelés igazolja. A virulenciavizsgálatok és az orbánc klinikai tünetei közt ezek szerint kifejezett *discrepantia* van, amennyiben az erysipelasból kitenyésztett egér-avirulens törzsek emberre erősen pathogenek: magas lázzal, rosszulléttel, intenzív hyperaemiás-ödémás gyulladással járó súlyos kórformát tudnak előidézni. Ezt a koncepciót: állati avirulencia mellett emberi pathogenitás, megerősítik *Cayeuxnek* és mtsainak (1966) vizsgálatai: egérre avirulens str.-törzsekkel egereken súlyos szív- és ízületi elváltozásokat idéztek elő, ha a fertőzéssel egyidejűleg a fehérvérsejteket leukocyta-ellenes szérummal bénították. Az analogia Cayeux avirulens laboratóriumi törzsei és a mi kitenyésztett avirulens törzseink közt kézenfekvő, csupán ők mesterségesen károsították az egerek immunapparátusát, az orbáncos esetekben pedig a szervezet *immunrendsze-*

rének eddig közelebbről meg nem határozott okból (mikróbák toxikus hatása?) keletkező *defektusa* állhat fenn *(Rajka*, 1966).

Utóbbi lehetőségre utal az az adat is, hogy a vizsgált orbáncos betegeink ASO és ASK antitest-titerei alacsonyabbak voltak, mint a str.-pozitív ekzemás és pyodermás betegekéi, és jóval alacsonyabbak, mint pl. a rheumás lázas, choreás és egyéb str.-os betegekéi *(Böszörményi*, 1965).

Ugyancsak az immunapparátus gyenge reaktivitásának jele, hogy a késői típusú allergiás bőrpróbák positivitásának aránya csupán az első ízben jelentkező orbánc eseteiben volt magasabb a kontrollokhoz képest, viszont a recidiváló esetekben a pozitívak aránya a kontrollnál is alacsonyabb volt és mindössze az esetek 1/3-ában mutatható ki, akárcsak a kontrolloknál, akiknek hasonló arányú sensibilizáltsága az élet folyamán többször is átvészelt str.-fertőzésnek tulajdonítható *(Rajka*, 1966). Az immunrendszer gyenge reaktivitását jelenti továbbá az orbánc szövettani képének az a jellegzetessége is, hogy a gyulladásos területen feltűnően kevés a fehérvérsejtek, köztük a kis lymphocyták, azaz immunocyták száma *(Delbanco*, 1929, *Grunke*, 1962).

Éppen ez *az immungyengeség lehet az oka annak, hogy az adott praedisponáló körülmények között a kevésbé, ill. avirulens str.-ok is pathogenné válhatnak az emberre*, különösen akkor, ha a makroorganizmusban megtalálhatják az elszaporodásuknak megfelelő feltételeket, mégpedig konkréten az orbáncnál főleg a nyirokutakban, ami végül súlyos és sajátos tünetek fellépésében nyilvánulhat meg. Az egérre avirulens, tehát M-antigent nem termelő str.-törzsek ugyanis semmilyen egyéb tekintetben nem deficiens variánsok, mert szaporodó képességük és számos toxikus extracellularis termékük képződése teljesen független az M-antigen képződésétől. Nyúlkísérletekből pedig kitűnt, hogy M-antigent nem tartalmazó egyes str.-frakciók is erős késői típusú sensibilisatiót idézhetnek elő (*Wahl*, 1964, 1965). Nyilvánvaló, hogy ezek a faktorok: elsősorban a szervezet immungyengesége és a típusfajlagos (védő) antitestek hiánya együttesen, az M-antigen nélkül is elegendőek lehetnek súlyos kórtünetek kiváltásához.

ÖSSZEFOGLALÁS

115 orbáncos és 214 mikróbás ekzemás, ill. pyodermás betegből 66 β-haemolyticus str. törzset tenyésztettünk ki. A törzsek közül 25 A, 22 C és 19 G csoportú volt. Az A csoportúak 12 különböző típushoz tartoztak. A kitenyésztett törzsek közül 64-nek vizsgáltuk egérölő képességét és azokat túlnyomórészt teljesen avirulenseknek, kisebb részben mérsékelt virulenciájúaknak találtuk. Minthogy egyfelől ezek az egér-avirulens törzsek emberen súlyos kórképeket idéztek elő, másfelől a késői típusú cellularis reakció viselkedéséből, a szövettani képből és a valódi immunitás hiányából immundefektusra lehet következtetni, feltételezhető, hogy az avirulens törzsek emberi pathogenitása ennek az immungyengeségnek tulajdonítható.

IRODALOM

1. *Bartels, E. D.* and *Riskaer, N.:* Acta med. Scand. **118**, 489 (1944).
2. *Böszörményi J.:* Orvosi Hetilap **98**, 1401 (1957); Zschr. Immforschg. **124**, 411 (1962); Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. **8**, 243 (1961), **12**, 157 (1965).

3. *Böszörményi J., Baranyai P.:* Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. **12,** 163 (1965).
4. *Cayeux, P., Panijel, J., Clusan, R.* and *Levillain, R.:* Nature **212,** 688 (1966).
5. *Ciuca, M., Baldovin-Agapi, C., Mihalcoco, F., Gheorghiu, M.* et *Borsai, L.:* J. Hyg. Epid. Microbiol. a. Immun. **1,** 257 (1961).
6. *Delbanco, E.* und *Callomon, F.:* Erysipel, in Jadassohns Hb. d. Hautkrkh. Springer, Berlin (1929). Bd. IX/1,1—92.
7. *Grunke, W.:* Erysipelas, in „Klinik der einheimischen Infektionskrankheiten", II. Aufl. Thieme, Leipzig (1962) 541.
8. *Köhler, W.:* Zbl. Bakt. I. Ref. **196,** 702 (1964).
9. *Lancefield, R. C.:* J. exper. Med. **110,** 271 (1959); J. Immunol. **89,** 307 (1962).
10. *Rajka, Ö., Korossy S., Böszörményi J., Gőzony M.:* a) Acta Dermato-ven. Hellerström-ünnepi szám (1966) 128; b) MTA Orvosi Oszt. Közl. **17,** 397 (1966)
11. *Rotta, J.:* Zbl. Bakt. I. Ref. **196,** 688 (1964).
12. *Szita J.* és *Hegyessy Gy.:* Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. **8,** 23 (1963); **13,** 151 (1966).
13. *Wahl, R.* et coll.: Ann. Inst. Pasteur **106,** 58 (1964); **108,** 736, **109,** 479 (1965).
14. *Zahrednicky, J.:* Zbl. Bakt. I. Ref. **196,** 686 (1964).

Szegedi Orvostudományi Egyetem II. sz. Belklinikája

GENERALIZÁLT PHLEBOHYPERTONIA HATÁSA A NYIROKÁRAMLÁSRA ÉS AZ OEDEMA KELETKEZÉSÉRE MODELLKÍSÉRLETBEN

FÖLDI MIHÁLY, az orvostudományok doktora,
LAKOS ANTAL., LEHOTAI LAJOS és SONKODI SÁNDOR

Közlésre érkezett: 1967. I. 9.

Már *Starling* (1909) világosan látta, hogy *generalizált* phlebohypertonia a *peripherián* a capillaris nyomás, így a filtratiós erő növekedésére, a capillaris filtratio és a nyiroktermelődés fokozódására, ugyanakkor azonban *centrálisan* a nyirok beömlésének megnehezülésére vezet. Ennek az akadálynak azonban *nem* tulajdonított nagyobb functionális jelentőséget.

Földi, Rusznyák és *Szabó* (1957) kutyában kísérletesen bebizonyította, hogy a vena cava superiorban uralkodó nyomás *acut* emelését a ductus thoraciusban azonnal lymphohypertonia követi; megállapította továbbá, hogy súlyos vizenyővel járó kísérletes centrális keringési elégtelenségben a *megnyitott* ductus thoracicisból a normális nyirokmennyiség sokszorosa folyik ki; az *intact* nyirokérrendszerben a nyirokáramlás *sebessége* nem gyorsul meg.

Később *Földi* és *Papp* (1961) „bubble-flow-meter" technikával, *Földi, Thuránszky* és *Varga* (1962) „Thermostromuhr" methodikával mutatta ki, hogy az izolált vena cava inferior phlebohypertonia okozta fokozott nyirokáramlást a vena cava superiorra is kiterjesztett nyomásfokozódás azonnal lefékezi. *Földi* és *Papp* (1961) vezette be az intact nyirokérrendszerben fennálló „*valódi nyirokáramlás*" és a megnyitott ductus thoracicus mellett talált „*canülözött nyirokáramlás*" fogalmát. Normális vénás nyomás esetén e két érték egyforma, *generalizált phlebohypertonia* mellett azonban a „*valódi nyirokáramlás*" a „*canülözött nyirokáramlás*" töredékét teszi ki csupán. *Wégria* és munkatársai (1963), ugyanavval a methodikával, mint *Földi* és *Papp* (1961) később ugyanerre az eredményre jutott. *Servelle* és munkatársai (1966) lymphographias vizsgálatok alapján arra a következtetésre jutottak, hogy nagyvérköri vizenyőkkel járó decompensatióban a nyirok erősen tágult nyirokerekben pang.

Leszögezhető tehát: *fokozott nyiroktermelődés és legjobb esetben normális nyirokáramlás*, más szóval a nyirokáramlás „*haemodynamikai elégtelensége*" a cardialis oedema létrejöttének fontos tényezője.

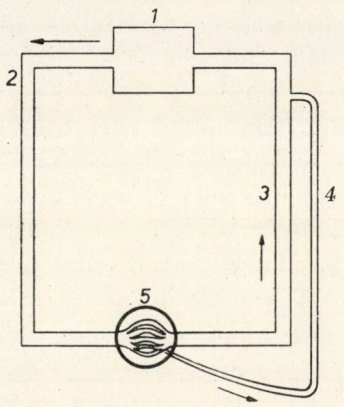
Ami miatt szükségesnek tartottuk a már lezártnak tűnő kérdést újból vizsgálat tárgyává tenni, az az, hogy J^{131} *albumin technika* alkalmazásával arra

a következtetésre jutottak, hogy a nyirokáramlás sebessége cardialis oedema esetén a normálisnál *nagyobb.*

E módszer *indirect.* Lényege, hogy J^{131}-albumint fecskendeznek be subcutan és vizsgálják a jelzett anyag felszívódásának sebességét. Ismeretes, hogy normális körülmények között a felszivódás útja a nyirokérrendszer és ezért feltételezik, hogy a normálisnál lassúbb, illetőleg gyorsabb felszívódás egyet jelent lassult, illetőleg gyorsult nyirokáramlással.

Módszer

A problémát *egyszerű*, a „haemo-lymphodynamika" lényegét (1. ábra) durván utánzó modellen kívántuk vizsgálat tárgyává tenni. E modelltől azt kívántuk meg, hogy a „generalizált phlebohypertonia", valamint a „va-



1. ábra. A „*haemo-lymphodynamika*" vázlata. 1. Szív. 2. Artériás rendszer. 3. Vénás rendszer. 4. Nyirokerek rendszere. 5. Interstitium vér- és nyirokkapillarisokkal

lódi és kanülözött nyirokáramlás" vizsgálatát tegye lehetővé. Minden egyéb komplikáló tényezőt — az áramlás szakaszossága az arteriákban; a csövek rugalmassága és tágulékonysága; a folyadék viscositása stb. stb. — tudatosan figyelmen kívül hagytunk.

Zárt csőrendszerben állandó nyomással állandó volumenű áramlást tartunk fenn (2. ábra).

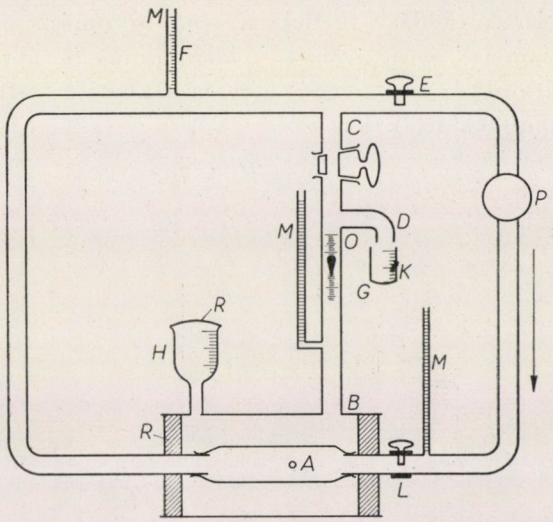
A capillaris filtratio modellezésére a cső egy helyen rugalmas falú hengerbe van beleépítve; ezen a területen a csövön kis nyílást készítettünk *(A)*. A rugalmas falú hengerből indul el egy mellékcső, mely *B* pontnál kilép a hengerből és *C* pontnál a fővezetékhez csatlakozik. A *C* pontnál a cső a fővezeték felé elzárható és ebben az esetben a benne áramló folyadék a szabadba vezethető ki *(D)*. Az *A* ponton az időegység alatt kiáramló folyadék mennyisége természetesen függeni fog a rendszerben uralkodó nyomástól, valamint a henger és bizonyos fokig a rugalmas edény falának rugalmasságától.

Az *L* pontnál a cső keresztmetszetét beszűkítettük a perifériás ellenállás reprezentálására.

A modellel lehetővé vált annak vizsgálata, hogy *E* pontnál létrehozott tetszőleges szűkület, ill. *F* pontnál mért rendszeren belöli nyomásemelkedés hogyan befolyásolja az áramlást a *G* csőben

a) zárt áramlást rotametriásan mérve,

b) *D* pontból szabadba kiáramló folyadék közvetlen mérése útján.



2. ábra. „*Haemo-lymphodynamikai*" modell. P = Pumpa; M = Manometer; R = Rugalmas fal. A többi jelölést lásd a szövegben

Ugyanilyen két körülmény mellett mérhettük a nyomásviszonyokat *G* csőben, továbbá a folyadékszint emelkedésének sebességét *H* edényben. Ez utóbbi az oedemakeletkezés tempójának modellezését szolgálta.

Eredmények

Zárt „nyirokáramlás" mellett a „vénás nyomás" emelésére lineárisan csökkent a „nyirokáramlás" és nőtt a „nyirokérben" az oldalnyomás (3. ábra). A nyirokáramlás és a vénás közti összefüggést a következő egyenlet fejezi ki:

$$L = -0{,}14\ P_v + 78, \tag{1}$$

illetőleg általános formában:

$$L = -a\ P_v + b, \tag{2}$$

ahol

L = „nyirokáramlás", ml/perc
P_v = „vénás" nyomás, mmH_2O.

A „nyirok oldalnyomás" és a „vénás" nyomás közti összefüggést a következő egyenlet fejezi ki:

$$P_e = 0{,}85\ P_v + 43, \tag{3}$$

illetőleg általános formában:

$$P_e = a'\ P_v + b', \tag{4}$$

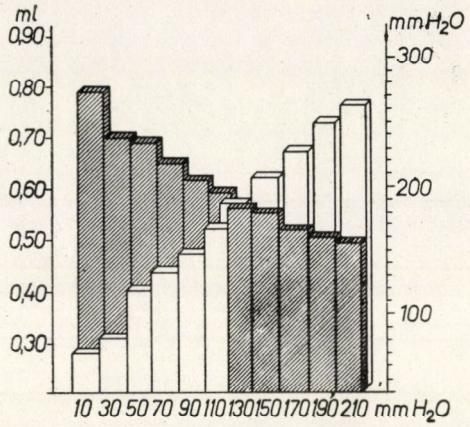
ahol

P_e = „nyirok" nyomás, mmH_2O.

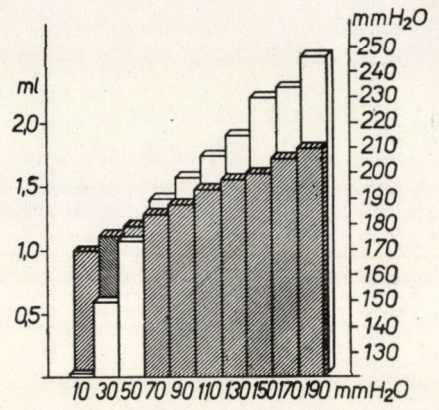
Nyitott „nyirokáramlás" mellett a vénás nyomás emelésére lineárisan nőtt a „nyirokáramlás" és a „nyirok" oldalnyomás (4. ábra).

A „nyirokáramlás" és a „vénás" nyomás közti összefüggést ez esetben a következő egyenletek írják le:*

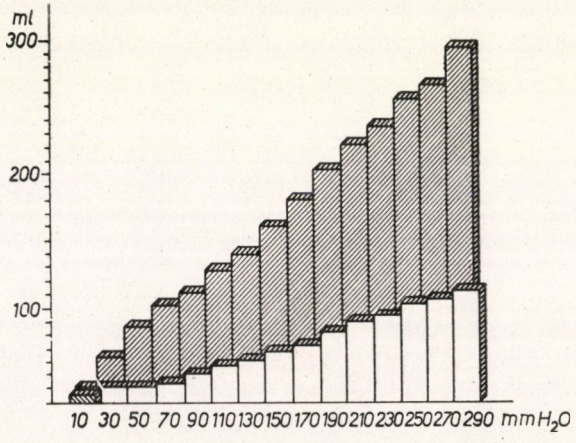
$$L = 0{,}54\, P_v + 70, \tag{5}$$



3. *ábra.* A „*nyirok*"-áramlás (szürke oszlopok) és a „*nyirok*" oldalnyomás (fehér oszlopok) viselkedésére *zárt „nyirok"-áramlás mellett*



4. *ábra.* A „*nyirok*"-áramlás (szürke oszlopok) és a „nyirok" oldalnyomás (fehér oszlopok viselkedésére *nyitott „nyirok"-áramlás mellett*



5. *ábra.* Az „*oedema-folyadék*" szinjének emelkedése a centrális „*vénás*" nyomás emelésének hatására nyitott (fehér oszlopok) és zárt (szürke oszlopok) „*nyirok*"-áramlás mellett

* Ha arra törekszünk, hogy a dimensiók egyezzenek, úgy az 5), 9) és 11) sz. egyenletek iránytangenseinek értékét $a = \frac{10^{-3}\,\text{ml}}{\text{H}_2\text{O mm}}$ egységekben adhatjuk meg.

illetőleg általánosítva:

$$L = a'' P_v + b''. \tag{6}$$

A „nyirok" nyomás és „vénás" nyomás közti összefüggés pedig

$$P_e = 0{,}57 P_v + 119, \tag{7}$$

illetőleg általánosítva:

$$P_e = a''' P_v + b'''. \tag{8}$$

Ha a 3. számú egyenletet elosztjuk a 7. számú egyenlettel, az iránytangensek hányadosaként 1,4-et kapunk. Ez azt jelenti, hogy zárt „nyirokáramlás" mellett a vénás nyomás azonos mértékű emelése 1,4-szer akkora „nyirok" oldalnyomás fokozódást okozott, mint nyitott áramlás mellett.

Az „oedema-folyadék" szintje a vénás nyomás emelésére lineárisan emelkedett mind nyitott, mind pedig zárt „nyirokáramlás" mellett:

$$\ddot{O}_n = 0{,}28 P_v + 33, \tag{9}$$

illetőleg általánosan:

$$\ddot{O}_n = a_1 + P_v + b_1, \tag{10}$$

$$\ddot{O}_z = 0{,}87 P_v + 40 \tag{11}$$

illetőleg általánosan:

$$\ddot{O}_z = a_2 P_v + b_2, \tag{12}$$

ahol

$\ddot{O}_n$ = „oedema-folyadék" szintje nyitott „nyirokáramlás" mellett,
$\ddot{O}_z$ = „oedema-folyadék" szintje zárt „nyirokáramlás" mellett.

Ha a 11. számú egyenletet elosztjuk a 9. számú egyenlettel, az iránytangensek hányadosaként 3,1-et kapunk. Ez azt jelenti, hogy haemo-lymphodynamikai modellünkben a „nyirok" szabadba való kiengedése azt eredményezi, hogy az „oedema-folyadék" szintje a „vénás" nyomás azonos fokú emelésére 3,1-szer lassabban nőtt, mint amikor a „nyirok" visszaömlött a keringésbe.*

Megbeszélés és összefoglalás

Egyszerű haemo-lymphodynamikai modellben megállapítható, hogy fizikai erők működése révén *generalizált phlebohypertonia hydropigén hatásában jelentős szerepe van annak a körülménynek, hogy a nyomásfokozódás a nyirokérrendszerre visszaterjedve a nyirok beömlését akadályozza.* A modell is világo-

* Hangsúlyozni kívánjuk, hogy nem a 3,1-es szám abszolút értékének, hanem annak a ténynek van jelentősége, hogy a hányados 1-nél nagyobb szám.

san mutatja a „zárt" és „kanülözött' nyirokáramlás mérése közti elvi különbséget és az oedemakeletkezés és a nyirokkeringés zavara közti összefüggést.

A modellkísérletek megerősítik mind az elméleti meggondolásokat, mind pedig a közvetlen lymphologiai jellegű kísérletek eredményeit. Ellentétben vannak ezek az eredmények a J^{131}-albumin-módszer alkalmazásával nyert adatokkal. Ez utóbbiakba éppen nem szabad belemagyarázni azt, hogy nyirokkeringést mérnek: a J^{131}-albumin felszívódásának sebességét adják meg és semmi mást. E módszerrel kapcsolatban egyébként súlyos methodikai problémák is merülnek fel (9).

IRODALOM

Földi, M., és *Papp, N.:* Jap. Circulat. J., **25**, 703. (1962).
Földi, M., Thuránszky, K., és *Varga, L.:* Klin. Wschr., **40**, 424, (1962).
Hollander, W., Heilly, P., és *Burrows, B. A.:* J. Clin. Invest., **40**, 222, (1961).
Rusznyák, I., Földi, M., és *Szabó, Gy.:* Physiologie und Pathologie des Lymphokreislaufes. Akadémiai Kiadó, Budapest, (1957).
Servelle, M., Cornu, C., Leducq, J., és *Audrieux, J. B.:* Arch. Mal. Coeur. Vaiss., **50**, 1193, (1966).
Starling, E. H.: The fluids of the body. Keener, Chicago (1909).
Wegria, R., Zekert, H., Walter, K. E., Eutrop, R. W., Schryver, C., Kennedy, W., és *Paiewousky, D.:* Amer. J. Physiol., **204**, 284 (1963).
Zoltán, O. T., Fischer, J., Juvancz, I., és *Földi, M.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung., **20**, 361, (1961).

Szegedi Orvostudományi Egyetem II. sz. Belklinikája

AZ OEDEMAKELETKEZÉS STARLING-FÉLE ELMÉLETÉNEK MATEMATIKAI ELEMZÉSE HAEMO-LYMPHODYNAMIKAI SZEMPONTOK FIGYELEMBEVÉTELÉVEL

FÖLDI MIHÁLY, az orvostudományok doktora és LEHOTAI LAJOS

Közlésre érkezett: 1967. I. 9.

*Starling*nak a capillaris nyomás és a plasma proteinek kolloid osmosisos nyomása közti egyensúlyra vonatkozó klasszikus elméletét a következő képletben lehet leírni:

$$K_s - K_i = P_c - P_1 \tag{1}$$

ahol:

K_s = a serum kolloid osmosisos nyomása;
K_i = az interstitialis folyadék kolloid osmosisos nyomása;
P_c = capillaris nyomás;
P_i = interstitialis (szöveti) nyomás.

Ha az e képletnek megfelelő egyensúlyi helyzet áll fenn, a capillarisok arterias szárán 24 óra alatt felnőtt egészséges emberben kb. 20 liter folyadék filtrálódik az interstitiumba. Ebből 16—18 liter a vénás capillaris szárakon újból felszívódik, 2—4 liter, mint nyirok jut vissza a vérkeringésbe.

Landis és Pappenheimer (1963) újabb képlete lényegében ugyanazt fejezi ki, mint az 1. képlet, azzal a kiegészítéssel, hogy filtratiós coefficienst is szerepeltet:

$$FM = k(P_c - K_s - P_i + K_i) \tag{2}$$

ahol:

FM = filtratiós folyadékmozgás;
k = constans.

A továbbiakban P_c és K_s változásainak hydropigén hatásával foglalkozunk.

Joggal feltételezhető, hogy akár a P_c emelkedése útján létrejövő phlebohypertoniás, akár a K_s csökkenés útján támadó hypoonkiás oedemát analysaljuk, acut kísérletben mindkettő a mérési hibahatárokon belül ugyanúgy

fogja befolyásolni mind K_i-t, mind P_i-t. Ezért az 1. képlet egyszerűsítve így írható fel:

$$K_s = P_c \tag{3}$$

Ez az összefüggés azt a mérésekkel alátámasztott tényt fejezi ki, hogy minden eddigi megvizsgált állatfajtában a capillaris nyomás és a plasma proteinek kolloid osmosisos nyomása normális körülmények között gyakorlatilag azonos.

A 3. képletből következik, hogy

$$a_K + a = a_P + a \tag{4}$$

$$a_K + 2a = a_P + 2a \tag{5}$$

$$\vdots$$

$$a_K + na = a_P + na \tag{6}$$

ahol: a_K, ill. a_P a K_s, ill. P_c általunk választott értékeit jelenti.

Más szóval: *K_s és P_c azonos mértékű emelkedése esetén a folyadékmozgás egyensúlya fennmarad, oedema nincsen.*

A 3. képlet alapján phlebohypertoniás oedema egyre súlyosabb formái jönnek létre, ha

$$K'_s < P'_c + a < P'_c + 2a \ldots < P'_c + (n-1)\,a < P'_c + na \tag{7}$$

A 3. képletből még az is következik, hogy hypoonkiás oedema egyre súlyosabb formái jönnek létre, ha

$$P'_c > K'_s - a > K'_s - 2a > \ldots > K'_s - (n-1)a > K'_s - na \tag{8}$$

összefüggések állnak fenn.

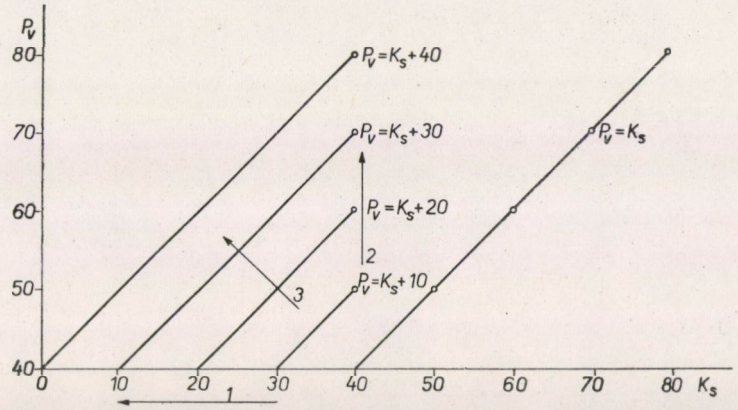
E képletben K_s, ill. P'_c, a K_s, ill. P_c általunk választott — alapértékeit jelöli.

Az eddig elemzett elméleti meggondolásokból az is következik, hogy a 7. képlet fennforgása esetén pontosan ugyanolyan súlyos a vízháztartás eltolódása oedema irányába, mint a 8. összefüggés fennforgása esetén.

Oedema természetesen úgy is keletkezhet, mégpedig az eddigieknél pontosan kétszer súlyosabb formában, ha a vénás nyomás adott emelkedése együtt jár a kolloid osmosisos nyomás pontosan ugyanakkora csökkenésével:

$$K_s' - na < K_s' - (n-1)a < \ldots K_s' - 2a < K_s' - a < \\ < P_c' + a < P_c' + 2a < \ldots < P_c' + (n-1)a < P_c' + na \tag{9}$$

(L. 1. ábra).



1. ábra. Az ábra j. oldalán a 3. sz., b. oldalán a 7. és 8. sz. egyenleteket ábrázoltuk. P_c (capillaris nyomás) helyett a könnyebben mérhető vénás nyomás, P_v-t szerepeltetjük. P_v-t és K_s-t 40, a-t 10 víz cm-nek vettük. A nyilak a normális, oedematól mentes állapotból a vizenyős állapot felé való eltolódás irányát jelzik

Ezek a klasszikus *Starling*-elméletén alapuló meggondolások nem veszik figyelembe azt a tényt, hogy hypoonkiában a nyirokkeringés „biztonsági szelep"-functiója akadálytalanul érvényesülhet és vizenyő csak azon extrém esetben jön létre, amidőn az egyensúly felbomlása révén a folyadék filtratiója olyan méretűvé válik, hogy az intertitialis folyadék termelődése felülmúlja a nyirokpályák transport kapacitását. Ugyanez a helyzet akkor is, ha *localisan* emelkedik a capillaris nyomás. Ezzel szemben generalizált phlebohypertonia esetén ugyanaz a nyomásfokozódás, mely a capillarisok területén a *Starling*-egyensúly felbomlásához vezetett, egyúttal akadályozza a nyirok beömlését a vénás rendszerbe (2, 3, 4, 7). Véleményünk szerint ezért az eddigi nézettel szemben a P_c növekedését generalizált phlebohypertonia esetén kétszer akkora hydropigén factornak kell tekinteni, mint K_s csökkenését:

$$a_{P_1} + a \approx a_{K_1} + 2a \tag{10}$$

Ha a grafikus ábrázoláskor a_P'-t és a_K'-et 40,

a-t 10 víz cm-nek vesszük, akkor:

$$P_1 = 40 + a \tag{11}$$

$$K_1 = 40 + 2a \tag{12}$$

Mindkét egyenletből kifejezve a-t

$$a = P_1 - 40 \qquad \text{és}$$

$$a = \frac{K_1 - 40}{2}$$

Ezért

$$P_1 - 40 = \frac{K_1 - 40}{2}$$

P_1-et kifejezve:

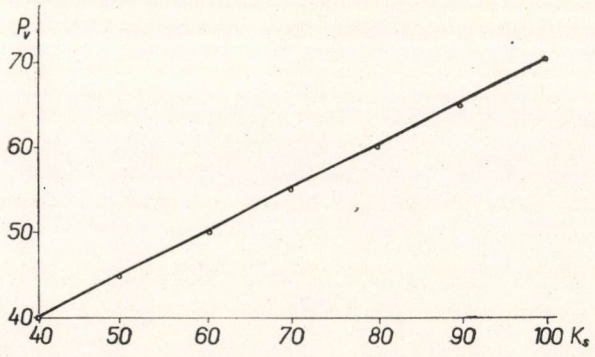
$$P_1 = \frac{K_1 - 40}{2} + 40$$

Átalakítva:

$$P_1 = \frac{K_1}{2} + 40 - \frac{40}{2}$$

$$P_1 = 0{,}5\, K_1 + 20 \tag{13}$$

A 10., ill. 13. egyenletet a 2. ábrán grafikusan ábrázoltuk.



2. ábra. A 10. egyenlet ábrázolása. a_P-et és a-$_K$et 40, a-t 10 víz cm-nek vettük

Annak eldöntése, hogy az emberi pathológiában, generalizált phlebohypertonia esetében a klasszikus *Starling*-elméletnek megfelelő

$$K_s = P_c \tag{3}$$

összefüggés érvényes-e, vagy pedig az általunk feltételezett és kiszámított

$$P_c = 0{,}5\, K_s + 20$$

összefüggés, *Farkas* (1928), ill. *Korányi* (1930) anyagát használtuk fel.

Farkas, *Korányi* utasítására 110 oedemas (cardialis, renalis, sőt cachexias oedemak válogatás nélkül szerepeltek) és nem oedemás egyénben megmérte a plasma proteinek kolloid osmosisos nyomását és a vénás nyomást.* *Farkas* adatait egyszerűsített formában — az átlagértékekkel és a szórásokkal, melyeket magunk számítottunk ki — az I. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

(Farkas (6), ill. Korányi (7) 110 betegére vonatkozó adatok átlagértékei a szórásokkal)

Vízenyő foka	K_s		P_v		$\Delta\ (= K_s - P_v)$		Esetek száma
	Középérték	Szórás	Középérték	Szórás	Középérték	Szórás	
Vizenyőtől mentes (Ø)	31,0	4,3	6,6	2,8	24,4	4,8	67
„Kis" vizenyők (1)	22,3	6,6	7,2	4,4	15,1	3,6	12
„Közepes" vizenyők (2)	23,9	5,7	8,8	6,6	15,1	4,9	11
„Erős" vizenyők (3)	23,2	7,6	12,5	7,3	10,7	5,4	13
„Óriási" vizenyők (4)	27,8	6,0	21,0	7,4	6,8	4,6	7

Farkas adatait *Korányi* grafikusan ábrázolta (3. ábra) és az oedemakeletkezésnek a vénás nyomási es a kolloid osmosisos nyomástól való függését két határegyenesben adta meg.

E határegyenesek legnagyobb jelentősége abban van, hogy első egzakt bizonyítékát szolgáltatták annak, hogy a *Starling*-elméletnek megfelelően helyettesíthető egymással a vénás és a kolloid osmosisos nyomás.

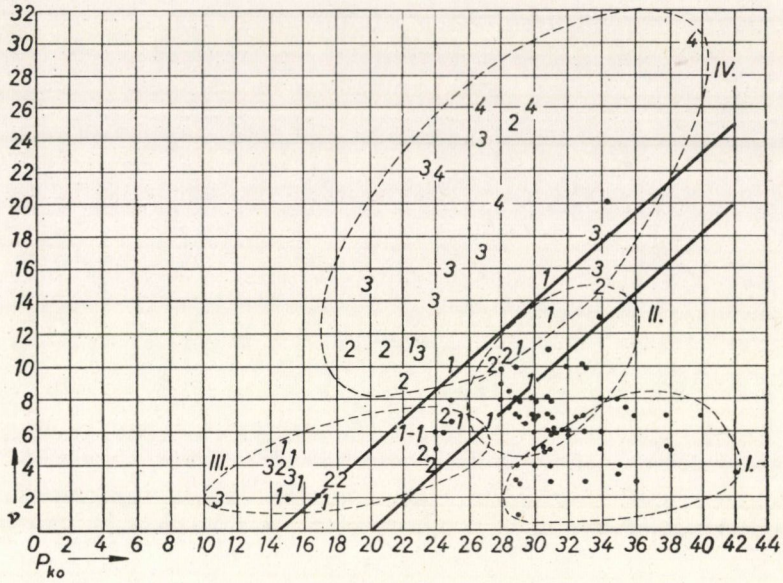
E két egyenesnek utánaszámoltunk és megállapítottuk, hogy ezek némi — nem jelentős — correctióra szorulnak:

$$P_v = 0{,}89\, K_s - 12{,}9 \tag{14}$$

és

$$P_v = 0{,}89 K_s - 17{,}8 \tag{15}$$

* A kolloid osmosisos nyomást *Farkas* a serum albumin és globulin tartalma alapján számította ki, a vénás nyomást a capillaris nyomás helyett mérte. Mindkét eljárás ma is elfogadható.



3. ábra. A *Farkas—Korányi*-grafikon. P_{ko} = kolloid osmosisos nyomás; v = vénás nyomás (L. a 6. és 7. sz. irodalmi utalást)

ahol:

Pv vénás nyomás.

Ez a két egyenes helyettesíthető egy közbülső — kritikus egyenessel, vagy határegyenessel, melynek egyenlete

$$P_v = 0{,}89K_s - 15{,}3 \tag{16}$$

A továbbiakban úgy jártunk el, hogy a 3. ábrán látható minden pontcsoporthoz, melyet már *Korányi* (1930) határvonalakkal kerített körül, egy-egy egyenest szerkesztettünk avval a két megszorítással, hogy

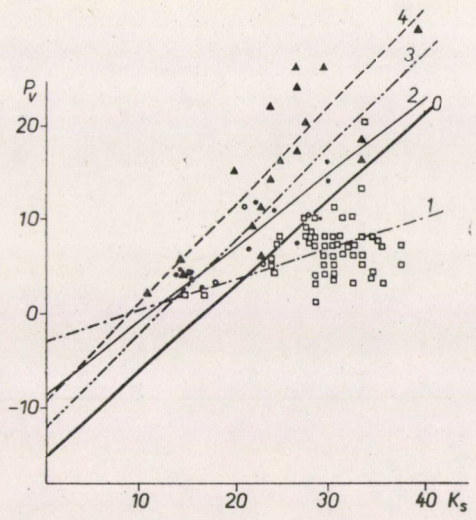
a) az egyenes hajlásszöge olyan legyen, hogy a pontcsoport határvonalai, a szélső pontokból az egyenesre húzott merőlegesek, az egyenesből maximális hosszúságú darabot vágjanak le, és

b) az egyenes alsó és felső oldalán levő pontoknak az egyenestől való távolságának átlaga a két oldalon ne különbözzék többel, mint 0,2 egységgel, vagyis

$$\frac{\sum^{nf} \Delta V_n \text{ (felső)}}{n_f} - \frac{\sum^{na} \Delta V_n \text{ (alsó)}}{n_a} < 0{,}2$$

(az egyenes a pontcsoport közepén feküdjék).

Az *a)* feltétel meghatározza az iránytangenst, míg a *b)* feltétel az y-tengelyből lemetszett darabot. (L. 4. ábra).



4. ábra. A *Farkas—Korányi*-féle beteganyaghoz általunk szerkesztett egyenletek ábrázolása (17—20) egyenletek

Az így kapott egyenesek egyenletei:

Vizenyőtől mentes esetek: $Vo = 0{,}34\ P_{k0_0} - 3$ (17)

„Kis" vizenyős esetek: $V_1 = 0{,}72\ P_{k0_1} - 8{,}9$ (18)

„Középsúlyos" vizenyős esetek: $V_2 = 0{,}96\ P_{k0_2} - 12{,}2$ (19)

„Erős" + „óriási" vizenyő: $V_{3-4} = 1{,}01\ P_{k0_{34}} - 9{,}3$ (20)

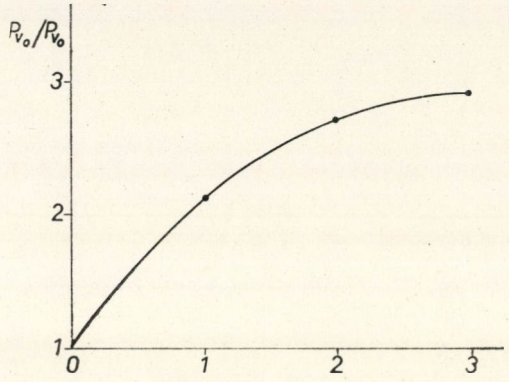
A vizenyőmentes esetekben az iránytangens 0,34 és fokozatosan emelkedik 1,01-ig. Ez a b factor elhanyagolásával megadja a vénás nyomás emelkedésének számszerű értékét az onkosisos plasma nyomáshoz viszonyítva.

Látható, hogy a vizenyőtől mentes eseteket ábrázoló (17) egyenlet iránytangense közel megegyezik az általunk elméleti meggondolások alapján levezetett

$$P_c = 0{,}5\ K_s + 20 \qquad (13)$$

egyenlet iránytangensével. Ez azt bizonyítja, hogy a vénás, illetőleg capillaris nyomás generalizált phlebohypertoniában valóban körülbelül kétszer akkora

hydropogén tényező, mint a kolloid osmosisos nyomás. A *Korányi*-féle egyenletekben, valamint a mi egyenletünkben szereplő b tag nem jellemző a vénás, illetőleg a capillaris nyomás, valamint a kolloid osmosisos nyomás közti arányra, az, amint már *Korányi* megállapította, a *Korányi—Farkas*-képletekben azt fejezi ki, hogy a capillaris nyomás nagyobb, mint a vénás nyomás; értéke az alkalmazott methodikától függ és változásai változatlan iránytangens mellett csak felfelé, illetőleg lefelé tolják el az egyenest, annak hajlásszögét érintetlenül hagyva.



5. ábra. Az iránytangensek és az oedema foka közti összefüggés. Abscissa: 0 = vizenyőtől mentes. 1 = „kis" vizenyős. 2 = „középsúlyos" vizenyő. 3 = „erős" + „óriási" vizenyő

Az iránytangens döntő szerepét, illetőleg a vénás nyomás kétszeres hydropigén generalizált phlebohypertonia esetén súlyát bizonyítja még a következő tény:

Ha a 17., 18., 19. és 20. egyenletek iránytangenseit sorban elosztjuk a 17. egyenlet iránytangensével, kiderül, hogy ahogy az oedema súlyosbodik, úgy válik a vénás nyomás egyre nagyobb hydropigén erővé. Az oedema foka és a hányadosok közti összefüggés grafikus ábrázolása (5. ábra) világosan mutatja, hogy a *Korányi—Farkas*-féle beteganyagban a vénás nyomás hydropigén hatása a kolloid osmosisos nyomással szemben az oedema súlyosbodásával egyre kifejezettebb lett, „óriási" oedémák csoportjában tovább már nem fokozható maximumot érve el.

Igen tanulságos az egyes betegcsoportokra jellemző átlagértékek tanulmányozása. Így *Korányi* és *Farkas* eseteiben a

$$\Delta = P_c - K_s \text{ érték}$$

a normális, átlag 24,4-ről az 1., illetőleg a 2. súlyossági fokú esetekben egyaránt 15,1-re csökkent és a *Ks* 22,3-ról 23,9-re emelkedett. Továbbá ahhoz, hogy döntően a kolloid osmosisos nyomás csökkenése folytán a vizenyőmentes,

normál állapotból kisfokú vizenyő támadjon, 8,7 cm. (illetőleg, ha a vénás nyomás kisfokú, 6,6-ról 7,2-re történő emelkedését is figyelembe vesszük, 8,1) kolloid osmosisos nyomáscsökkenés szükséges, ugyanakkor 3,7 cm-es, tehát fele akkora (illetőleg, ha a kolloid osmosisos nyomás minimális, 23,9-ről 23,2-re történő csökkenését is figyelembe vesszük., 4,4) vénás nyomásfokozódás elegendő ahhoz, hogy közepes vizenyőből „erős" vizenyő legyen! Továbbá: amidőn az „erős" oedema állapotából „óriási" vizenyők támadtak, ezt nyilvánvalóan a vénás nyomás váltotta ki azáltal, hogy 12,5 víz cm-ről 21 víz cm-re (= 8,5 víz cm) emelkedett, a kolloid osmosisos nyomásnak 23,2 víz cm-ről 27,8 víz cm-re (4,6 víz cm) való növekedése ellenére. Ez a változás (8,5—4,6 = 3,9 cm) az erőknek a vénás nyomás javára történő eltolódása útján jött létre; amikor a vizenyőmentes állapotból a kolloid osmosisos nyomás csökkenése útján kis vizenyők támadtak, ehhez 8,1 víz cm volt szükséges; megint csak 1 : 2 arány a kolloid osmosisos nyomás és a vénás nyomás hydropigén súlyában!

A *Korányi—Farkas*-féle beteganyagban az oedema foka és a vénás nyomás között a correlatiós coefficiens 0,91-nak adódott ($p < 5\%$) és a regressiós egyenlet

$$y = 3{,}41\,x + 4{,}4 \tag{21}$$

Az oedema foka és a Δ (vénás nyomás és a kolloid osmosisos nyomás közti differentia) között a correlatiós coefficiens — 0,95-nak adódott ($p < 2\%^1/_1$) és a regressiós egyenlet

$$y = -3{,}96x + 22{,}3 \tag{22}$$

Az oedema foka és a kolloid osmosisos nyomás között a correlatiós coefficiens csupán 0,24 ($p < 70\%$).

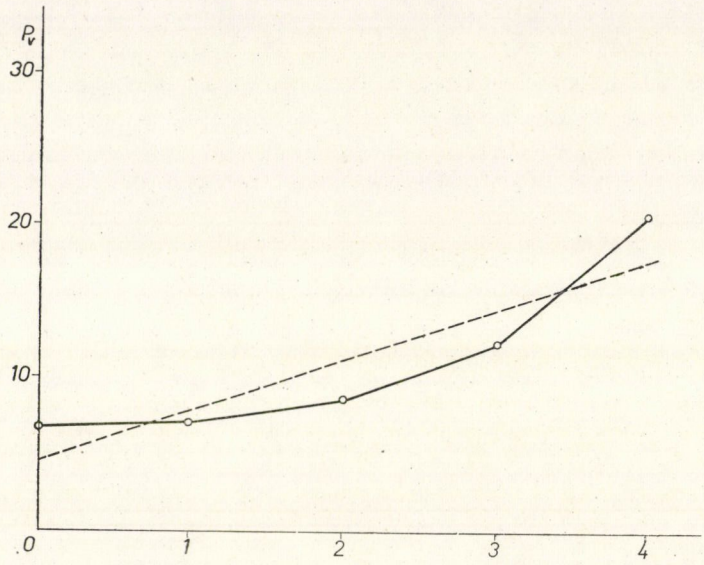
Ezeket az összefüggéseket a 6—8. ábrák szemléltetik.

Jól szemléltethetők a leírt viszonyok, ha a *Korányi—Farkas*-féle beteganyagban az oedemák egyre súlyosabb formáit a P_v, K_s és $K_s - P_v$ ($= \Delta$) függvényeiben, térben ábrázoljuk és, ha az így nyert térbeli egyenesek lefutását három további, elméleti úton levezetett térbeli egyenes lefutásával összehasonlítjuk (9. ábra).

Az I. elméleti térbeli egyenest úgy kapjuk meg, hogy a *Korányi—Farkas*-féle egyes Δ-értékekhez tartozó K_s-értékeket kiszámítjuk úgy, hogy a P_v változatlan maradjon. Az így *kapott térbeli egyenes lefutása azt a helyzetet ábrázolja tehát, amely akkor állna fenn, ha a vizenyő súlyosbodásáért kizárólag a plasmafehérjék kolloid osmosisos nyomásának fokozatos csökkenése lenne a felelős.*

A III. elméleti térbeli egyenest úgy kapjuk meg, hogy a *Korányi—Farkas*-féle egyes Δ-értékekhez tartozó P_v értékeket kiszámítjuk úgy, hogy K_s változatlan maradjon. Az *így kapott térbeli egyenes lefutása azt a helyzetet ábrázolja tehát, amely akkor állna fenn, ha a vizenyő súlyosbodásáért kizárólag a vénás nyomás fokozatos emelkedése lenne a felelős.*

A II. elméleti térbeli egyenest úgy kapjuk meg, hogy a *Korányi—Farkas*-féle egyes Δ-értékekhez tartozó *Pv* és *Ks* értékeket kiszámítjuk úgy, hogy

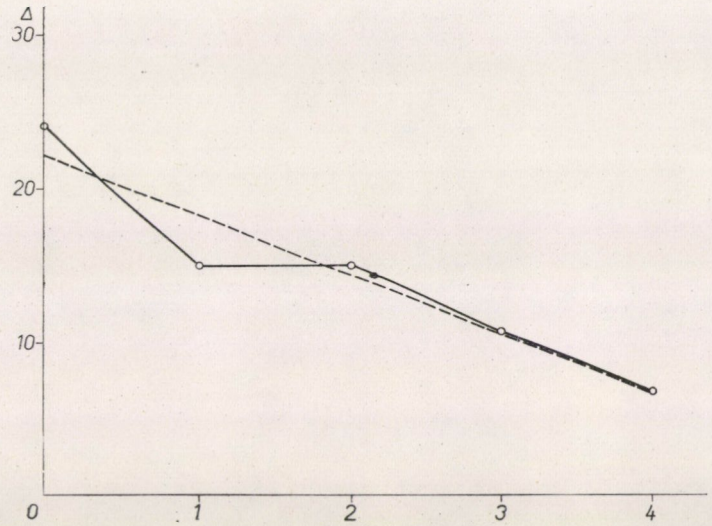


6. ábra. A *Farkas—Korányi*-beteganyagban az oedema súlyossági foka (abscissa) és a vénás nyomás közt számított regressiós egyenes

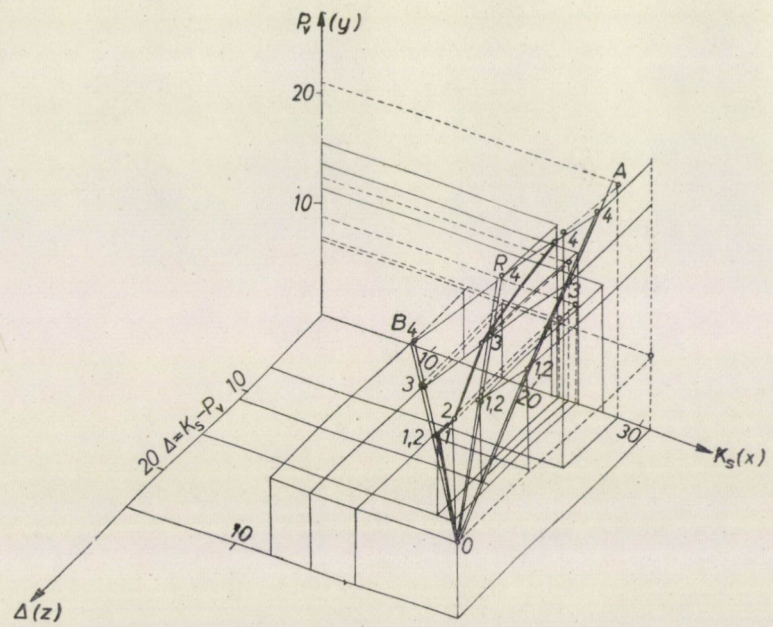


7. ábra. A *Farkas—Korányi*-beteganyagban az oedema súlyossági foka (abscissa) és a kolloid osmosisos nyomás közt számított regressiós egyenes

P_v ugyanannyi víz cm-rel emelkedjék, amennyivel K_s csökken. Az így *kapott térbeli egyenes lefutása azt a helyzetet ábrázolja tehát, amely akkor állna fenn, ha a vizenyő súlyosbodásáért a kolloid nyomás csökkenése és a* P_v *emelkedése egyszerre és azonos mértékben lenne felelős.*



8. ábra. A *Farkas—Korányi*-beteganyagban az oedema súlyossági foka (abscissa) és Δ közt számított regressiós egyenes



9. ábra. Térbeli egyenesek a *Farkas—Korányi*-beteganyag alapján

A térkoordináták lefutása azt mutatja, hogy vizenyőmentes állapotból „enyhe" vizenyős állapotba való átmenetért döntően a K_s csökkenése a felelős, ettől kezdve azonban egyre inkább a P_v szerepe válik döntővé.

ÖSSZEFOGLALÁS

A *Starling*-elmélet alapján a capillaris nyomás fokozódásának és a kolloid osmosisos nyomás csökkenésének numerikusan azonos hydropigén súlya van.

A lymphodynamikai szempontok figyelembe vétele alapján azt az elméletet állítottuk fel, hogy generalizált phlebohypertonia esetén a capillaris nyomás emelkedése kétszer akkora hydropigén erő, mint a kolloid osmosisos nyomás csökkenése.

Mind a klasszikus, mind pedig az általunk módosított *Starling*-elmélet egyenletekben megfogalmazható.

A *Farkas*, ill. *Korányi* által közölt 110 vizenyőmentes, illetőleg különböző súlyosságú és eredetű vizenyőt mutató beteg adatai alapján új matematikai összefüggéseket lehetett leírni és megállapítani, hogy a szerzők elméletének megfelelően, *generalizált phlebohypertonia esetén a capillaris nyomás hydroxigén súlya a kolloid osmosisos nyomás hydropigén súlyának valóban mintegy kétszerese.*

IRODALOM

Farkas, G.: Z exp. Med., **62,** 35, (1928).

Földi, M., és *Papp, N.:* Jap. Circ. J., **25,** 703, (1961).

Földi, M.: Lympzirkulation bei der Herzinsuffizienz. Internationales Symposion in Würzburg vom 4. bis 7. Juli (1963) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1964).

Földi, M., Thuránszky, K., és *Varga, L.:* Klin. Wschr., **40,** 424, 1962.

Korányi S.: A vesebajok funkcionalis pathologiája és therápiája klinikai előadásokban. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat. (1930).

Landis, E. M., és *Pappanheimer, J. R.:* Handb. Physiol., Circ. II. Amer. Physiol. Soc., Washington (1963).

Rusznyák, I., Földi, M. and *Szabó, Gy.:* Lymphatics and lymph circulation. Pergamon Press. Oxford—London—New-York—Paris (1960).

Budapesti Orvostudományi Egyetem II. sz. Kórbonctani Intézete

ÚJ ELKÉPZELÉSEK ÉS LEHETŐSÉGEK AZ ÉRPATHOLÓGIÁBAN KUTATÁSI EREDMÉNYEINK ALAPJÁN*

JELLINEK HARRY
az orvostudományok doktora

Munkatársak:

HÜTTNER ISTVÁN, KÁDÁR ANNA, KERÉNYI TIBOR, KONYÁR ÉVA, SZEMENYEI KLÁRA és VERESS BÉLA

Közlésre érkezett: 1967. I. 16.

Meghatottsággal kezdem meg előadásomat az Egyetem és Kari Tanács *Jendrassik Ernő* emlékére rendezett ünnepi ülésén. Mindenekelőtt köszönetemet fejezem ki azoknak, akik előlegezték a bizalmat és az előadás megtartását rám bízták.

Jendrassik tudományos hagyatéka immáron több mint 4 évtizedes és tanításain túlmenően tudományos szemléletét nemcsak tanítványai, hanem az egész magyar orvostudomány fejleszti tovább. Az emlék-előadások célja, hogy nagy elődünk nevéhez méltó emléket állítsanak. Éppen ezért a megbízatás teljesítése számomra sok gondot jelentett. Olyan témát kellett választanom, melynek tárgykörében saját kutatásaimról számolhatok be és az előadást úgy összeállítani, hogy az necsak általános érdeklődésre tartson számot, hanem a probléma több oldalú megvilágítása esetleg további kutatásokra adjon ösztönzést.

Jendrassik dolgozatai arról tanúskodnak, hogy állandóan figyelemmel kísérte a rokon elméleti tudományokat, leginkább a fizikát. A természettudományos gondolkodás, melyet annyiszor hangoztatott, érvényesül minden munkájában. Mindenkor a betegség lényegét kutatta, küzdött a tünetcsoportnak a betegséggel való azonosítása ellen és a kóroki gondolkodást tartotta az orvosi gondolkodás alapjának. Választott témámban nemcsak az előadás összeállításakor, hanem kutatásaim során is ehhez a szemlélethez alkalmazkodtam. Igyekeztünk a klinikákkal együttműködve sokszor az ott felmerült problémák által inspirálva kutatásainkat a lehetőség adta különböző módszerekkel elvégezni. Úgy gondoltam, hogy Jendrassik szelleméhez híven az ünnepi ülés célkitűzésének akkor teszek leginkább eleget, ha nemcsak a hosszú évek munkájából fakadó eredményekről számolok be, hanem a kutatásaim során támadt legrejtettebb gondolataimnak és elképzeléseimnek is hangot adok. Ezeknek az elképzeléseknek helyességét reméljük az idő, az eljövendő eredmények igazolni fogják.

* Elhangzott: 1966. május 6-án.

Témaválasztásom az érbetegségek pathomorphológiai analízisére esett, nemcsak azért, mert szűkebb vizsgálati területem évek óta az érbetegségek kérdése, hanem azért is, mert az érbetegségek pathomorphológiai szemléletének alakulása számos vonatkozásban klinikai jelentőséggel is bír. Az érbetegségek a különböző statisztikai adatokban a daganatokkal együtt az első helyen állanak, így számuk növekedése és a csatlakozó szervi elváltozások, különösen a szív betegségei, elsőrendű fontosságúak.

Az érbetegségekre vonatkozó vizsgálataim kezdete még medikus koromra nyúlik vissza. Ezen a helyen is hálásan emlékezem meg néhai *Zalka Ödönről*, akkori professzoromról, aki az uterus és ovarium erek sclerosisának kérdését intézeti résztémaként *Szinay Gyula* vezetésével nekem jelölte ki. A kérdéssel foglalkozva közel kerültem az érbetegségek problémájához, megismerkedtem az arteriosclerosis kérdés-komplexus kiterjedt és már akkor áttekinthetetlen irodalmának szövevényével, amely szinte elriasztott a témától. Az uterus és ovarium ereinek vizsgálata során akkor arra az eredményre jutottunk, hogy ezek az érelváltozások a *szerv ereire jellegzetesek*. (A. tábla, 1. kép; I. tábla, 1. kép). A kialakulásban fontos tényező, hogy az érelváltozások acut szakaszában izomnecrosisok jönnek létre, melyek helyét foglalja el az a végstádium, amelyet mint az uterus erek arteriosclerosisát írták le.

Ezt követő további vizsgálataink még csak az adott lehetőségekre támaszkodtak, az Urológiai Klinika nagyszámú, műtétileg eltávolított pyelonephritises veséit vizsgáltuk és feltűnt, hogy ezekben a vesékben az erekben súlyos elváltozások vannak (I. tábla, 1. kép). Az elváltozások alapját a vesékben is előbbi megfigyeléseinkhez hasonlóan az ér izomsejtjeinek acut pusztulása és helyükön kialakuló hegesedés, illetve myoelastofibrosis és elastosis volt látható, a hypertoniás erekben megegyező morphológiai képpel.

Minthogy az eddigiek alapján azt találtuk, hogy a kiserekben a korai elváltozások lényege a fibrinoid necrosis, ezért állatkísérletekben próbáltunk létrehozni fibrinoid necrosisnak megfelelő elváltozásokat és ezeket analizáltuk. Különböző módokon hoztuk létre a fibrinoid necrosist: patkányon *Lőrincz—Gorácz* módszerét alkalmazva hypertoniával és savecseteléssel *(Csillag* és mtsai, *Hüttner* és mtsai, *Kerényi* és mtsai, *Jellinek* és mtsai, *Szemenyei* és mtsai); kutyán *Gáborral* és munkatársaival noradrenalin adagolással; nyúlakon hypersensibilizálással *(Kádár* és mtsai).

A kísérletekből megállapítottuk, hogy az érfalban az izomsejtek necrosisa, majd plasmabeáramlás együttesen a fibrinoid érfalnecrosis szöveti képét hozza létre, mely a 4 kísérletben teljesen azonos, morphológiai képében egymástól nem különíthető el (A. tábla, 1—12. kép).

Tekintettel arra, hogy kísérleteinkben a pathológiás folyamatoktól távolálló, modellkísérletül szolgáló savecsetelés ugyanolyan elváltozást hozott létre a kiserekben, mint a hypertonia, vagy az allergiás mechanizmus, felvetődött az a gondolat, hogy az érkárosodás szempontjából az eret ért

károsító tényező *minősége lényegtelen, de döntően fontos annak erőssége és a behatás időtartama.* Ezt igazolták azok a kísérleteink, ahol a sav koncentrációjának, vagy a beadott noradrenalin mennyiségének a változtatásával enyhébb, vagy súlyosabb elváltozásokat tudtunk létrehozni.

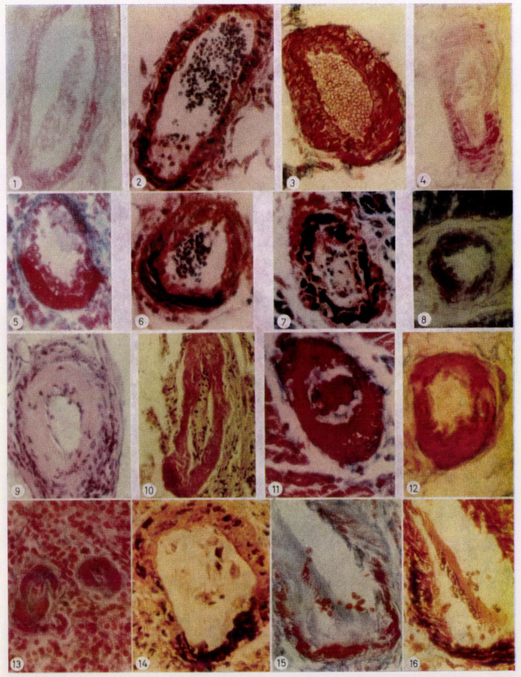
Miután kísérleti bizonyítékaink voltak arra, hogy a fibrinoid érfalnecrosis kialakulása meghatározott stádiumokon keresztül megy végbe, megpróbáltuk ezeket a fokozatokat az emberi pathológiában előforduló fibrinoid érfalnecrosisokban felismerni. Az emberi pathológiás anyagokat a kísérletekben alkalmazott histológiai módszerekkel vizsgáltuk. A vizsgálatra kerülő esetek túlnyomó többségében a végstádiumra jellegzetes szöveti képet találtuk, azonban gondos vizsgálattal a kezdeti érelváltozások is fellelhetők és a folyamat a végkifejlődésig követhető. Az emberi esetekben az egyes izomsejt necrosisokat épp úgy megtaláltuk, mint a kísérletekben, ezek összefolyó plasmával keveredő, a fibrinoid necrosis szöveti képét mutató folyamatokat (A. tábla 13—16; B. tábla 1—4; I. tábla, 3—6. kép).

Az emberi és kísérleti anyagok összehasonlítása során tehát azt találtuk, hogy az acut stádiumban mindkét esetben a kiserekben fibrinoid necrosis alakul ki. Minthogy a fibrinoid necrosist különböző kísérleti feltételek között hoztuk létre és az emberi pathológiás anyagunkban különböző megbetegedésekben találtunk egymáshoz teljesen hasonló fibrinoid necrosisokat, úgy gondoltuk, hogy az emberi pathológiában is érvényesülhet az a gondolat, hogy a különböző károsító tényezők hatására az erek azonos módon reagálnak. Az elváltozások kialakulásában az izomsejtpusztulásnak döntő szerepe van (*Montgomery* és mtsai, *Muirhead* és mtsai, *Veress* és mtsai), ugyanakkor nem hagyható figyelmen kívül a fokozott plasmabeáramlás szerepe sem (*More* és mtsai, *Movat* és mtsai, *Vazquez* és mtsai). Ha az érfalkárosodás igen nagyfokú, akkor az acut stádiumban a media simaizomsejt necrosisa mellett hirtelen nagyfokú plasmaátáramlás következik be, mely nem tartja tiszteletben az érfal-határokat és az megjelenik a periarterialis szövetben is. Ezeket a képeket látjuk mind kísérleti körülmények között létrehozott, mind pedig az emberi pathológiában található periarteriitis nodosában (B. tábla, 5—12; I. tábla, 7. kép).

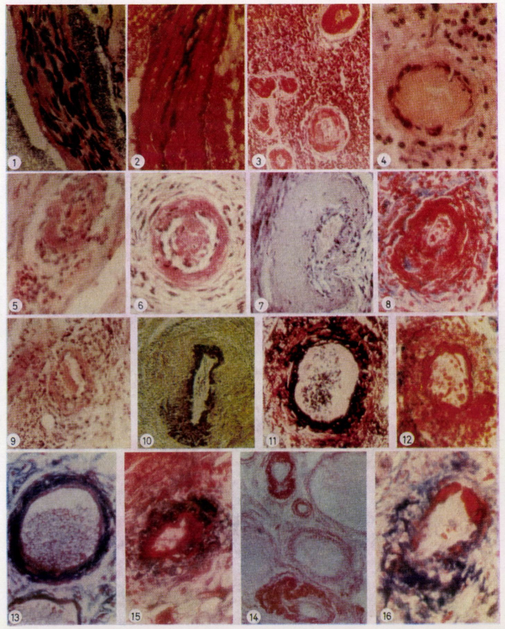
A periarteriitis nodosa-szerű képet nyújtó hyperacut esetek rendszerint halállal végződnek, kisebb károsodáskor azonban az acut stádiumok chronicusba vezetnek át. Az acut kísérleteket követve azt találtuk, hogy a chronicus képeket mindig megelőzik acut elváltozások. A kezdeti izomsejt elhalások és plasmabeivódást az érfal kiebb-nagyobb részének regenerálódása követi: intima proliferatio, rostképződés és simaizomsejt differenciálódás jön létre. (B. tábla, 13—16; II. tábla, 1—2. kép). Ha az elváltozások csak egyes izomsejtekre korlátozódnak, hegesedést találni.

A kísérleti állatokból származó érelváltozások az emberi chronicus kísérelváltozásokkal megegyezőek. Az emberi chronicus kísérelváltozás károsodá-

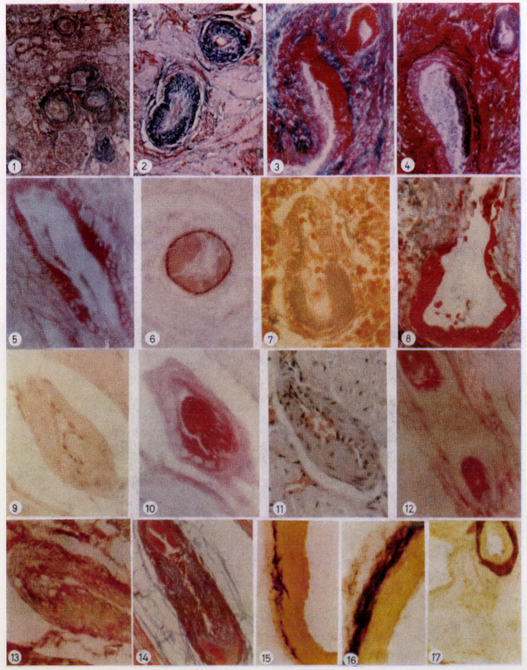
A. tábla



B. tábla



C. tábla



A. tábla

1—4. kép. Egyes izomsejtnecrosisok az érfalban. 1. Savecsetelés (Mallory festés). 2. Hypertonia (PAS-reakció), 3. Noradrenalin adagolás (Azán festés), 4. Lósavóval történt kezelés (PAS-reakció) után, kísérletekben

5—8. kép. Összefolyó izomsejtnecrosisok az érfalban. 5. Savecsetelés (Mallory festés) 6. Hypertonia (Azán festés), 7. Noradrenalin (Mallory festés), 8. Lósavóval törvént kezelés (Mallory festés) után, kísérletekben

9—12. kép. A fibrinoid necrosis jellegzetes szöveti képe, a plasmabeáramlás után. Azonos kísérletek, mint az 1—8. ábrák esetében (Haematoxylin-eosin, PAS-Gallocyanin, Azán festés)

13. kép. Egyes izomsejtnecrosisok emberi léparteriában, septicus esethől (Azán festés)

14. kép. Egyes és összefolyó izomsejtnecrosisok vesearteriában Wegener-féle allergiás granulomatosisból emberből (Mallory festés)

15—16. kép. Meningitisből származó arteriafal részletek egyes és összefolyó izomsejtnecrosissal (Azán és Mallory festés)

B. tábla

1—2. kép. Terhes uterus involutiójából származó arteriafal, melyben Mallory festéssel az egyes izomnecrosisok jól észlelhetők (1. kép), míg ugyanakkor Azán festéssel már nem különíthetők el, mivel az érfalat átitató plasmával keveredtek és az érfal egyneművé válik (fibrinoid necrosis)

3—4. kép. Azán festéssel a léparteriában a kiserek nagy része fibrinoid necrosis jellegezetes szöveti képét nyújtja, egyneműen piros. Egyes arteriákban még csak kezdeti pirosra festődő izomnecrosisok vannak. A fibrinoid necrosis képét mutató, a kép jobb felső sarkán levő érfalban azonban Mallory festéssel (4. kép) a plasmaanyagok mellett a necroticus izomsejtek még jól feltüntethetők

5—8. kép. Periarterialis jellegű gyulladás különböző kísérletekből. 5. Lósavóval történt kezelés (H—E festés); 6. hypertonia (PAS-Gallocyanin festés); 6. Noradrenalin kezelés (H—E festés); 8. savecsetelés (Azán festés) után

9—12. kép. Periarterialis jellegű gyulladás különböző emberi megbetegedésekből. 9. Lupus erythematodes (H—E festés); 10. periarteriitis nodosa (Mallory festés); 11. meningitis basilaris tuberculosa (Mallory festés); 12. Wegener-féle allergiás granulomatosis (Azan festés)

13—16. kép. Chronicus jellegű kísérletes érelváltozások; érfalfibrosis, hyalinosis, savecsetelés, hypertonia után (Azan festés, PAS-reakció, Azan-, Azán festés)

C. tábla

1—2. kép. Chronicus jellegű fibroticus érfalak pyelonephritisből (1. kép) és uterusfalból többször szült nőből (2. kép) (Azan festés)

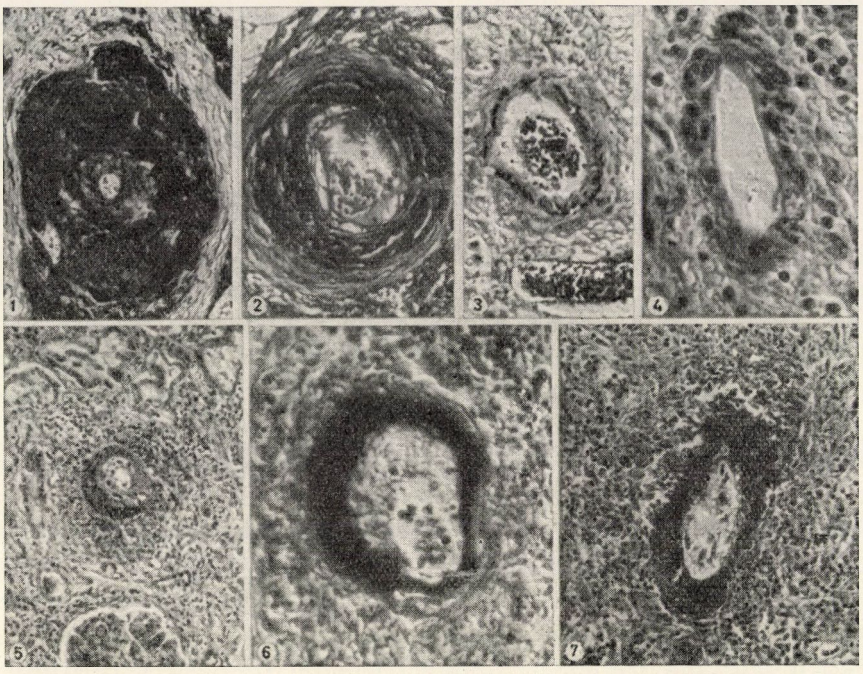
3—4. kép. Az Azan festéssel (3 kép) egyneműen festődő fibrinoid necrosis szöveti képét mutató érfalban a membrana elastica interna két oldalán Mallory festéssel (4. kép) kétfajta fibrinoid különíthető el: a *subendothelialis- és media fibrinoid.* Közöttük az elastica jól látszik. Tehát az Azan festés a mediába folyó híg plasmát festi, amit a Mallory festés még nem mutat. Ilyenkor subendothiealis fibrinoidban már nagy molekulasúlyú fehérjék vannak, ezért festődnek Mallory festéssel. Ugyancsak festődik az elhalt izomsejt a mediában anélkül, hogy a mindkét rétegben levő plasmát kimutatná

5—8. kép. A subendothelialis fibrinoid kísérleti körülmények között és emberi anyagban egyaránt megtalálható. 5. Noradrenalin adagolás (PAS-reakció); 6. és hypertonia kezelés (resorcin-fuchsin festés) után kialakuló kísérleti subendothelialis fibrinoid. 7. Emberi fertőző betegséghez (Azan festés) és 8. meningitis basilaris tuberculosához csatlakozó (Azan festés) subendothelialis fibrinoid

9—12. kép. Nyirokpangás után fellépő subendothelialis fibrinoid, kísérleti körülmények között. Noradrenalin és dihydroperparin együttes adására subendothelialisan plasmaanyagok halmozódnak fel, melyek (0. k. kép) haematoxylin-eosin festésben halványkékek, PAS-reakcióval erősen pozitívak (2. kép), ezzel a festéssel az épen maradt negatív izomsejtek jól látszanak. A nyirokerek mechanikus lekötése kapcsán az előbbihez hasonló subendothelialis plasmafelhalmozódás látszik (11. kép. H—E festés), mely PAS-reakcióval (12. kép) ugyancsak pozitív. (Az elváltozások a szív koszorúereiben találhatók.)

13—14. kép. A tartós nyirokpangás az érfalban izomnecrosishoz vezet, ami fibrinoid necrosishoz teszi hasonlóvá az érfalelváltozást. A kezdődő izomnecrosisok (13. kép, Mallory festés) fekete színűek, segmentalis érfalelhalás (fibrinoid; 14. kép. Azán festés) nyirokpangás után coronaria ágakban

15—17. kép. Az alkalikus phosphataze activ hálózat az ép aorta media-adventitia határán (15. kép). Ugyancsak kifejezettebbé válását lehet megfigyelni hypertoniás kísérletben (16. kép), míg a hálózat az aorta falban a lumen szűkítése után teljesen eltűnik (17. kép), de fokozódik az aortából kiágazódó kollateralis kisarteriában (17. kép). Ez bizonyítani látszik, hogy vérnyomásemelekedéskor fokozódik, csökkenéskor kevesebbé válik az érfalátáramlás, amire a megváltozott alkalikus phosphataze aktivitás utal.



I. tábla

1. kép. Az uterus falára jellegzetes érelváltozás: beszűkült érlumen, vaskos elasticus köpeny az érfal körül, mely a többszörös érfalpusztulás és regeneratio eredménye (resorcin-fuchsin festés)

2. kép. Többszörös elasticus lamellák kialakulása pyelonephriticus vese arteriájában a pusztuló és regenerálódó érfalban (resorcin-fuchsin — Van Gieson festés)

3—4. kép. Egyes izomsejtnecrosisok kialakulása emberi pathológiás anyagból 3. periarteriitis nodosa (Mallory festés) és 4. allergiás granulomatosis (Mallory festés)

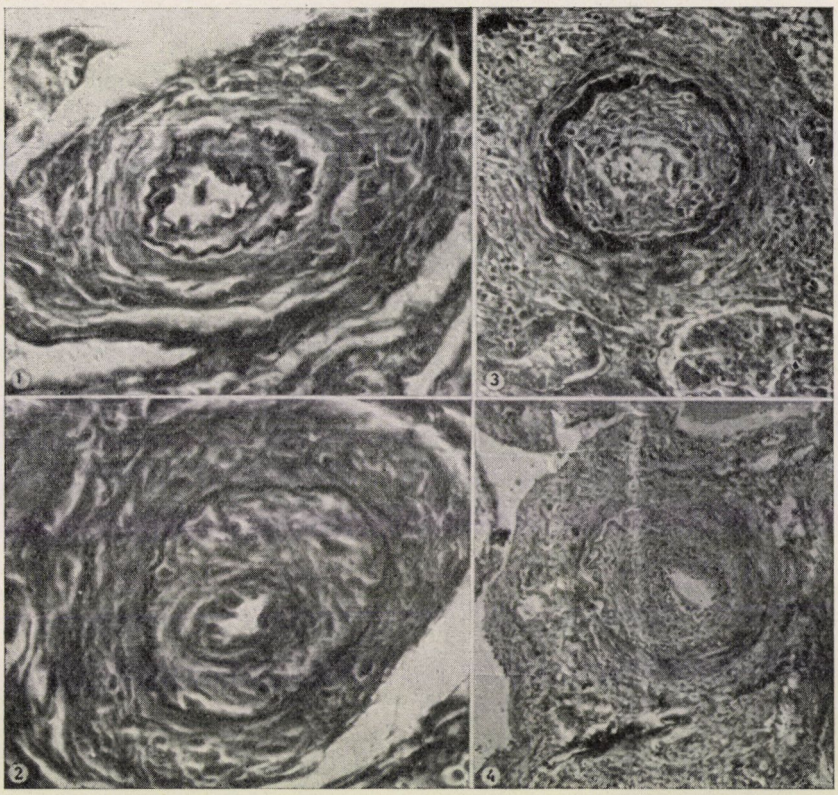
5. kép. Segmentalis érfalnecrosis lupus erythematodesből (Mallory festés)

6. kép. Fibrinoid necrosis jellegzetes képe emberi Wegener-féle allergiás granulomatosisból (Azan festés)

7. kép. Emberi periarteriitis nodosa szöveti képe (Azan festés)

sok szöveti jellemzői ugyancsak az intima-proliferatio rosttermelés és sejt-differenciálódás (C. tábla, 1—2; II. tábla, 3—4. kép).

A korábban elmondott uterus és vese érelváltozások kialakulása most már érthetővé vált számunkra és jogosnak éreztük azt a feltevésünket, hogy a *kiserek elváltozásaiban a chronicus szakot mindig megelőzi egy acut folyamat.* Az elváltozás még olyankor is azonos mechanizmus szerint alakul ki, amikor a károsító tényező hátterében physiológiás folyamat áll, mint a terhesség, illetve menstruatio. Az eddigiek során azt tapasztaltuk, hogy a különböző behatások erőssége mellett az érelváltozások súlyosságának fokát az ér szerkezeti felépítése is nagymértékben befolyásolja. A kisarteriolák a károsodásra azonnal elpusztulnak, a nagyobb erekben, amelyekben lamina elastica interna található, a pusztult érfal helyén fibrosis, a sejt-proliferatio alapján pedig myolestofibrosis jön létre.



II. tábla

1—2. kép. Chronicus intimaproliferatióval, újdonképzett sejtes elemekkel és rostokkal regenerálódó kísérfal, savecsetelés és hypertonia után (resorcin-fuchsin — Van Gieson festés) *3—4. kép.* Hasonló chronicus regeneratiós kísérfalak emberi pathológiás anyagból: 3. Wegener-féle allergiás granulomatosisból (Azan festés), 4. periarteriitis nodosából (Endes-féle festés)

Bizonyos esetekben a lamina elastica internával rendelkező erekben ez utóbbi útját állja az érfalba történő plasmabeáramlásnak és emiatt a plasmaanyagok subendothelialisan halmozódnak fel (C. tábla, 5—8. kép), s ez rendszerint ott következik be, ahol a media károsodik. A membrana elastica ilyen szempontból szelektív szerepet játszik. Először csak a híg plasma és kismolekulájú fehérjék jutnak az érfalba, fokozottabb károsodáskor a nagymolekulájú fehérjék is. Ez festéssel jól követhető. A subendothelialis fibrinoid a media fibrinoidtól hosszú ideig elválasztható. Amikor az érfal Azan festéssel már egyneműen piros, a fibrinoid necrosis jellegzetes szöveti képét nyújtja, Mallory festéssel a subendothelialis fibrinoid még mindig elkülöníthető (C. tábla, 3—4. kép). Akkor lesz Mallory festéssel is egyneműen fekete, ha a fibrin átlépésére is bekövetkezik és az megjelenik a mediában is. A subendothelialis fibrinoid léte mind kísérleti mind emberi anyagban kimutatható

és így el kell fogadnunk, hogy az érfal-fibrinoidnak két komponense van: a *subendothelialis-* és a *media fibrinoid* (C. tábla, 5—8. kép).

A subendothelialisan felhalmozódó plasmafehérjék a permeabilitás fokozódásával valószínűleg egyre nagyobb molekulasúlyú fehérjékből állnak, végül is megjelenik a fibrin. A membrana elastica áteresztőképességének megváltozásával a plasmaanyagok nemcsak a mediába kerülhetnek be — ahol is keverednek a szétesö simaizomsejtek anyagával —, hanem a plasmaanyagok átlépése a perarterialis szövetbe is bekövetkezhet.

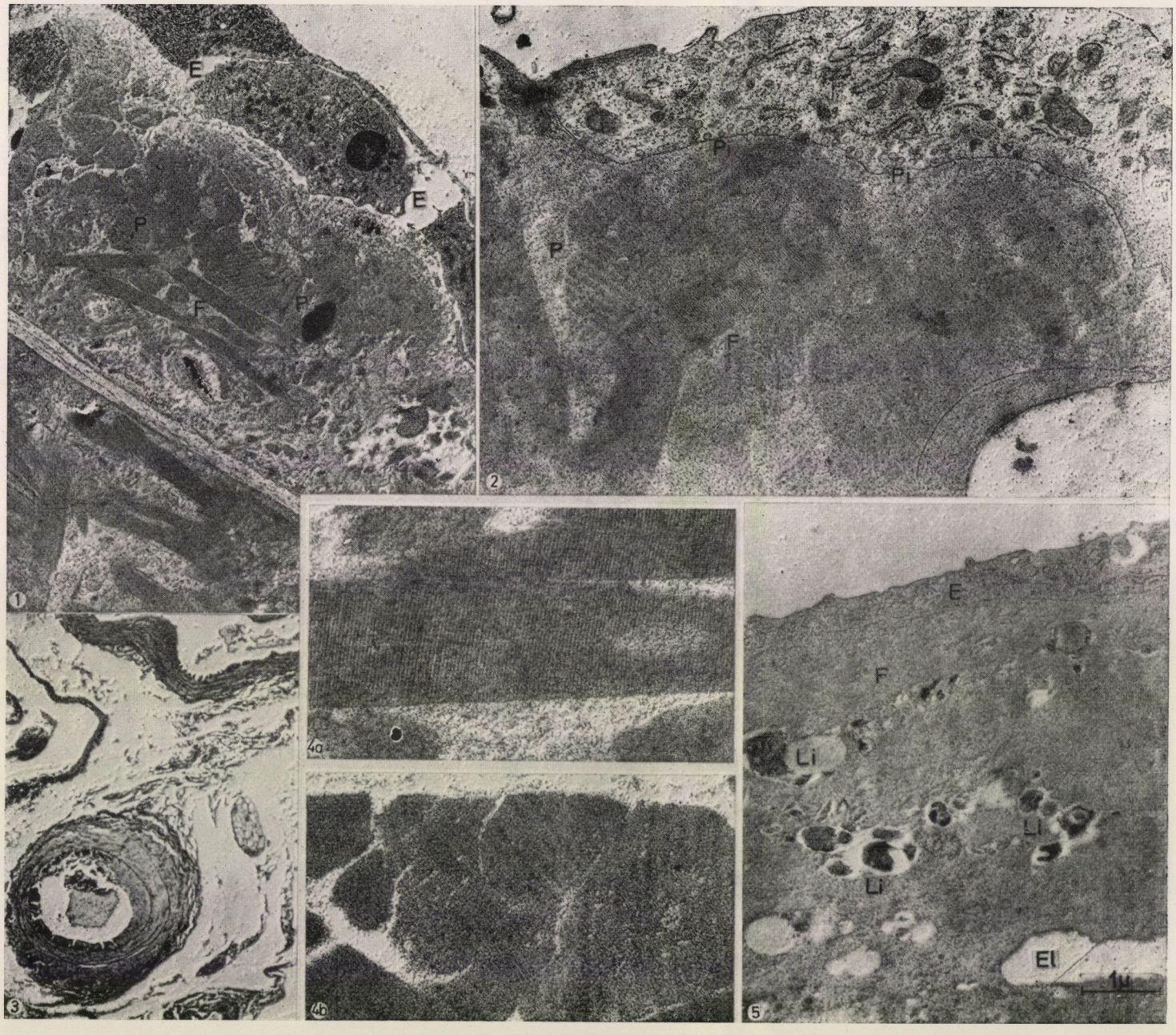
Az elmondottak alapján számos olyan kérdés merül fel, amit nem sikerült még tisztázni. Így azt, hogy mely esetekben akadályozza meg az elastica a plasmaanyagoknak az érfalba való azonnali beáranlását?; mi okozza a lamina elastica interna gyakori töredezését?; mi hozza létre a simaizomsejtek elhalását?; vajjon az érfalba bejutó „érfalidegen" plasmaanyagok, vagy fordítva, a más mechanizmus következtében elhaló izomsejtek segítik elő a permeabilitás-zavar súlyosbodását?

A subendothelialisan elhelyezkedő fibrinoid a későbbiekben fokozatosan hyalinná alakul át. Ez a szöveti kép megfelel az irodalomból ismert kisér-hyalinosisnak, illetve hyalin-sclerosisnak. A subendothelialis fibrinoid hyalinná alakulását elektronmikroszkóppal követtük. Megállapítottuk, hogy a subendothelialis fibrinoidban levő fibrin átalakul periodikus kristály alakú testekké, majd ennek homogenisatiója útján alakul ki az egynemű hyalinszerű anyag (*Kerényi* és mtsai) (III. tábla, 1—3. kép).

Minthogy véleményünk szerint az általunk vizsgált kísérleti és emberi anyagban a kiséreIváltozások az arteriosclerosisnak megfelelő szövettani képeket mutatták, a továbbiakban a lipoidok jelenlétét vizsgáltuk a fenti érelváltozásokban. A lipoidokat kísérletekben csak a pusztult izomzat helyén találtuk. Ugyanezt figyelhettük meg emberi acut érelváltozásokban is. A jellegzetesen arteriolosclerosisnak tartott hyalinban megjelenő lipoidot elektronmikroszkópban mi is megtaláltuk, azonban csak a fibrinnek hyalinná történt átalakulása után, tehát másodlagosan és nem okként (III. tábla, 5. kép).

Tehát az acut fibrinoid necroticus erekben a mediában kimutatható lipoidot zsírphanerosisként értékeljük, a chronicus esetekben subendothelialisan jelenlevő, a *plasmaanyagokkal az érfalba kerülő lipoidoknak az érfalkárosodás kialakulása szempontjából másodlagos jelentőséget tulajdonítunk.*

Részint saját vizsgálataink, részint a legutóbbi idők irodalmi adatai — gondolok itt elsősorban a Lipcsében „Gefässwand und Blutplasma" címen megtartott kongresszus 1965-ben megjelent anyagára, *Letterer* 1965-ben Kisinyevben elhangzott előadsára —, melyben az arteriosclerosis kialakulásában szerepet játszó allergiás tényezőkről beszél —, végleg megérlelték bennünk a gondolatot, hogy a különböző károsító tényezők hatására kialakult chronicus érelváltozások morphológiai képe nem különíthető el egymástól és az arteriolosclerosis régebben leírt és klasszikusnak tartott szöveti képétől.



III. tábla

1. kép. A subendothelialis fibrinoidban elektronmikroszkópban a fibrin szabályos periodikus structuráját és nagy, szélesebb periodikus structurát mutató kristály alakú testeket lehet megfigyelni, melyek kinagyított képe a *4. sz. képen* található: felül a fibrin, alul a periodikus testek. *El:* membrana elastica interna; *E:* endothelsejt; *O:* periodikusan structurált test; *F:* fibrin. (Nagyítás: 9100x, ill. 5400x)

2. kép. A hyalinos átalakulás kapcsán a periodikus structura *(P)* fokozatosan eltűnik, a fibrin *(F)* is alig mutatható ki, a subendotheliarlis fibrinoid egyneművé válik. A felszínen levő endothelsejt hyalinnal szomszédos felszínén pynocytoticus vacuolumok *(Pi)* látszanak. A későbbiekben a hyalinban myelin figurák és lipoidcseppek jelennek meg (5. kép, *Li. F:* még látható fibrin, *E:* endothelsejt)

3. kép. Hypertoniás kísérletből származó muscularis arteriában a subendothelialis fibrinoid helyét intima-proliferatio foglalja el, ugyanebben az időben az aortában (fent) még csak subitimalis fibrinoid megjelenését észlelni (Mallory festés)

A különböző károsító behatásokra létrejövő acut érelváltozások így megfelelnek az arteriosclerosis végstádiumát megelőző érfali folyamat egyes fázisainak. Két és fél évvel ezelőtt doktori disszertációmnak „A különböző eredetű nem arterioscleroticus érelváltozások morphológiai hasonlóságáról" címet adtam. *Amit akkor nem arterioscleroticus érelváltozások néven összefoglaltam, az lényegileg az arteriosclerosishoz vezető érfalfolyamatok acut kezdeti szakát, illetve azok hyperacut formáit foglalja magában.*

Az arteriosclerosis kialakulásának poliaetiológiájára vonatkozóan sok irodalmi adattal rendelkezünk. Ezek közül megemlítenénk néhány nagyobb jelentőségű munkát.

Esbach az arteriosclerosis kialakulásában a hypertoniában létrejövő vérnyomásingadozásnak, *Bredt* a rheumának és a különböző allergiás mechanizmusoknak, *Schürmann* és mtsa, *Emmerich* a dysoriás folyamatnak tulajdonít jelentős szerepet. *Evans* az atherosclerosis potenciális betegségnek tekintik, melynek kialakulásában különböző tényezők, így magas vérnyomás, az érfalátáramlás zavara, a serum fehérje és lipoid tartalmának megváltozása, az érfal anyagcseréjének megváltozása játszanak szerepet. *Junge-Hülsing* a fentieken kívül az aetiológiai tényezőkhöz sorolja a toxicus ártalmakat, a különböző fertőzéseket, hormonális zavarokat, valamint a szervezeti igénybevételt. Az arteriosclerosist másodlagosnak, a fent felsorolt különböző károsító tényezők hatására létrejött nem specificus mesenchymalis reactiónak tartja.

Mi kísérleteink alapján *azon a véleményen vagyunk, hogy az enyhe fokú károsító behatások az ér szempontjából esetenként jelentéktelenek lehetnek, az élet folyamán ismétlődő enyhe behatások halmozódása azonban manifest morphológiai elváltozásokat hoz létre.* Súlyosabb károsodások az érfal kifejezett azonnali szöveti reakcióit eredményezik. A különböző tényezők egymást erősíthetik és jelentéktelennek látszó károsodások végül is az arteriosclerosis kialakulásához vezetnek. Egyszeri megterhelés még nem hoz létre arteriosclerosist, de többszöri károsodás végül is arteriosclerosist eredményezhet.

Összehasonlítva a különböző értípusokat, úgy látszik, hogy az érelváltozás kialakulásában az érfal szerkezeti viszonyai döntő szerepet játszanak. Ugyanazon behatásra különböző értípusokban különböző elváltozások jönnek létre. A behatás időtartama és erőssége az érfal szerkezeti viszonyai mellett meghatározza az érelváltozás jellegzetességeit. Ezt bizonyítják hypertoniás állatokon történt megfigyeléseink. Hypertoniássá vált patkányokban a kiserekben már fibroticus átalakulást látunk, amikor a középnagy muscularis erekben a subendothelialis fibrinoid sejtes átépülését, intima-proliferatiót. Ugyanebben az időben az aortában még csak subendothelialis fibrinoid és egyes izomsejt necrosis található (III. tábla, 3. kép). A szöveti structurák tehát a károsodást követő morhológiai képek megjelenését befolyásolják (*Kóczé* és mtsai).

Ezt a feltevést látszanak igazolni *Beland, Corcoran, Loth, McCormack, Schneck* adatai, mely szerint a malignus hypertoniában elhaltak szerveiben

az erekben fibrinoid necrosist lehet találni, a kezelt esetekben azonban, ahol a vérnyomást sikerül alacsonyabb szinten tartani, az érfalat huzamos időn keresztül károsító fokozott nyomás végül is az erek sclerosisához vezet.

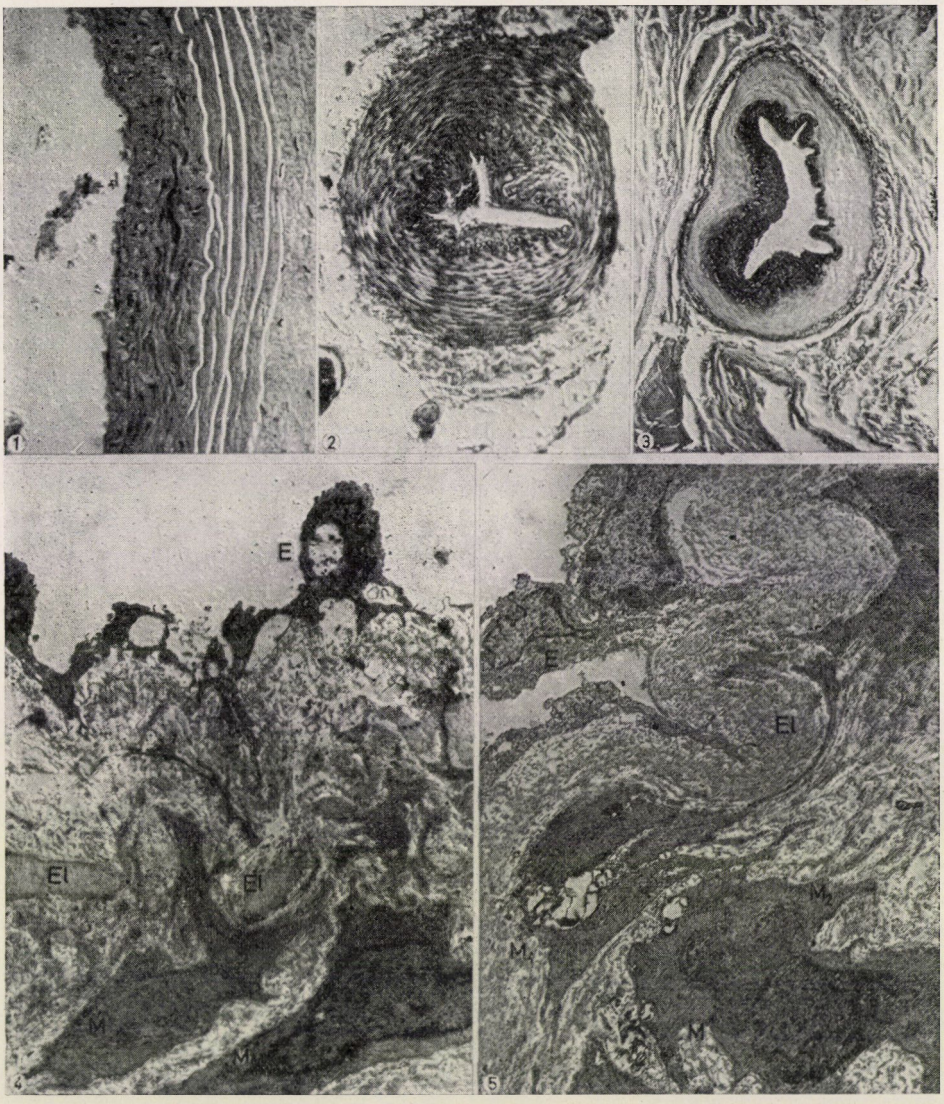
A továbbiakban célul tűztük ki az ún. elasticus és nagy muscularis típusú arteriák vizsgálatát. Feltételeztük, hogy a nagyerek esetében is, valószínűleg ugyanúgy, mint a kisarteriákban, az arteriosclerosis valamilyen chronicus folyamat végstádiumának tekinthető. Az érelváltozások kialakulásában a kisereknél felsorolt igen különböző károsító tényezők játszhatnak szerepet. E területen vizsgálataink még csak kezdeti stádiumban vannak, feltételezésünk igazolására azonban eddigi eredményeink néhány adata már rendelkezésünkre áll.

Az utóbbi idők irodalmi adatai — *Geer*, *Leitenen*, *Spiro*, *Thomas* és legújabban *Parker* — az arteriosclerosis kezdeti elváltozásait az endothelsejtek és a lamina elastica interna között fellépő kis proliferatióban látják. A többi elváltozás, így a zsírlerakódás is, csak az ezt követő másodlagos folyamat.

Az iniciális arterioscleroticus érelváltozások vizsgálatához kísérleti modellként a nagyerek vonatkozásában is a savecsetelést használtuk. Nagyerekben ecsetelés után az érfal elpusztul, intima-proliferatio jön létre, melyben elasticus rostok termelődnek és simaizomsejtek differenciálódnak (*Kádár* és mtsai, *Szemenyei* és mtsai) (IV. tábla, 1. kép). Hasonló az elváltozás a muscularis erekben is (*Kóczé* és mtsai), ahol az érfal a regeneratio után szinte elasticus típusává változik (IV. tábla, 2—3. kép). A regeneratióban a megmaradt izomsejtek is résztvesznek, amint ezt elektronmikroszkópos vizsgálataink igazolják (*Kádár* és mtsai, *Veress* és mtsai). A membrana elasticán átbújó izomsejtek nemcsak az új elasticus rostokat termelik (IV. tábla, 4-5. kép), hanem ezekben az új sejtekben lipoid is megjelenik (IV. tábla, 5. kép). Nyilvánvaló tehát, hogy a lipoidnak ezen fellépte másodlagos és nem lehet a proliferatio oka.

A kezdeti arteriosclerotikus elváltozásban az intima proliferatióban megjelenő lipoidok degeneratív folyamat eredményeként lépnek fel. Minthogy kísérleteinkben az arteriosclerosis további menetét még nem követtük, arra vonatkozóan, hogy a későbbiek során a lipoid lerakódás milyen fokú, saját adatunk nincsen, de az eddigiekből úgy tűnik, hogy a lipoid lerakódás az intima proliferatióban csak másodlagosan lép fel (*Nagy* és mtsai). Az érfal lipolyticus és fibrinolyticus activitása, a különböző enzym-működések változása mind szerepet játszhatnak az érfalkárosodás kialakulásában, de minden körülmények között másodlagosan.

A mucopolysaccharidok jelentősége kétségtelenül nagy, azonban nem dispositiót jelentenek az arteriosclerosisra, hanem mint azt Gerő és munkatársai is hangsúlyozták, valamiféle előzetes érfalkárosodásra utalnak. Ezt látszanak igazolni savecsetelt eseteinkben az érfalkárosodást követő regeneratio első fázisában megjelenő savanyú mucopolysaccharidák. Ezek felszaporodása



IV. tábla

1. kép. Nagy elasticus típusú arteria károsodást követő (savecsetelés) regeneratiója. Anilinkezelés után polarizált fényben az elpusztult érfal elasticus rostjainak erős kettőstörése jól látszik, a rostok egyenesek, kihúzottak. A fölöttük levő intima-proliferatióban a regenerálódott simaizomsejtek fekete színűkkel elkülöníthetők, a mellettük futó vékony regenerálódott új elasticus rostoktól. *2. kép.* Az ecsetelés után a muscularis arteriában keletkező intimaproliferatióban Mallory festéssel az érfal simaizomsejtjeihez hasonlóan festődő sejtek látszanak. *3. kép.* Az elpusztult muscularis érfal proliferatiós zónájában kifejezett elasticus rostszaporulat található, az érfal szinte átépül, elasticus típusúvá lesz (resorcin-fuchsin festés). *4. kép.* Az érfalpusztulás és regeneratio kapcsán elektronmikroszkóppal a pusztuló elasticus rostok *(El)* között a regenerálódó és a felszínre törő simaizomsejteket lehet megfigyelni. A felszínen endothelsejtek *(E)* látszanak. Az izomsejtek *(M)* plasmájában myofilamentaris structurá van (Nagyítás: 5100×) *5. kép.* A regeneratio kapcsán az izomsejtek *(M)* szomszédságában, az elasticus rostok elemi egységeit lehet felismerni, amelyekből az új elasticus rost *(El)* kialakulását meg lehet figyelni, a régihez hasonló hullámos lefutású elrendeződéssel. Egyes helyeken az izomsejtek myofilamentumai a környezetben található elemi rostokkal összefüggésben látszanak lenni *(Mf)*. A rost fölött, a lumen felé endothelsejtek *(E)* találhatók. Az izomsejtek némelyikében *(M1)* myelin figurák és lipoid anyagok mutathatók ki. (Nagyítás: 2200×)

az érfalban *Gerő*, *LeMaire*, és mások szerint a lipoidok lerakódásának kedvez. *Zemplényi* szerint a lipoid anagcsere-zavarnak túl nagy jelentőséget tulajdonítanak az atherosclerosis kérdésében. Szerinte a lipoidok lerakódása inkább localis morphológiai elváltozás, mint általános pathogenetikai komponens. Ezt látszik alátámasztani *Horst* és munkatársainak adata, mely szerint az előzetesen localisan károsított erekben cholesterin etetés után a károsodás helyén jön létre a lipoid lerakódás. *Az ma még nyitott kérdés, hogy a különböző ártalmakra milyen mechanizmus alapján indul meg az arteriosclerotícus folyamat.* Az infiltratiós theoria alapján arra gondolhatunk, hogy ebben a plasmaátáramlás zavara szerepet játszhat. Az átáramlás kérdésének tisztázására a következő kísérleteket végeztük.

Kísérletekben nyirokelkötés (*Jellinek* és mtsai, *Solti* és mtsai, *Veress* és mtsai) vagy noradrenalin és NO—SPA (*Gábor* és mtsai, *Hüttner* és mtsai, adagolás után — mely ugyancsak nyirokpangást hoz létre — subendothelialisan plasmaanyagok felhalmozódását lehet megfigyelni (C. tábla, 9—12. kép), melyek a mediába is behatolva később izomsejtpusztulást hozhatnak létre, kialakítva a fibrinoid necrosis (C. tábla, 13—14. kép) képét. A subendothelialisan felhalmozódó plasmaanyagokban zsírnemű anyagokat lehet kimutatni és a szöveti kép teljesen megyezik *Anyicskov* és *Humphreys* által cholesterin etetés után leírt szöveti képekkel. A nyirokpangás kapcsán kialakuló és a cholesterin etetés után fellépő morphológiai képek azonossága felveti azt a lehetőséget, hogy a lipoid etetéshez csatlakozó érfalelváltozás kialakulásában ugyancsak transport-zavarok játszanak szerepet. A plasma-transport zavar vonhatja maga után a plasmaanyagok localis felszaporodásával a *Baló* és *Banga* által leírt elasztáz arteriosclerosist fokozó hatását. A nyirokpangás chronicus eseteiben érfal fibrosis alakul ki, mely képek teljesen megegyeznek az emberi chronicus esetek morphológiai képével, különösen olyan anyagban, melyben az acut fázisok is megtalálhatók és a kifejlődés végig követhető (Wegener-granulomatosis).

Hogy az itt kisereknél ismertetett plasma-transport zavar problémája a nagyereknél is felvetődik, arra indirekt bizonyítékul szolgálhat az alkalikus phosphataze reactio. Az adventitia határán levő alklikus phosphatáz hálózat, mint normál structura, mindenkor kimutatható (C. tábla, 15. kép). Ha az érfalban a nyomást fokozzuk, a hálózat kifejezettebbé, ha csökkentjük kevésbé kimutatható lesz, sőt el is tűnik. Így hypertoniában növekszik, az érfal lumenének szűkítése után eltűnik (C. tábla, 16.—17. kép), de fokozódik ugyanakkor a kollateralis keringésben (*Hüttner* és mtsai, *Sótonyi* és mtsai). Az érfalon történő plasmaátáramlásnak tehát az érelváltozások kialakulásában, a plasmamegrekedés, az izomsejtpusztulás szempontjából döntő fontossága van.

Mint bevezetőmben említettem, kutatásaink elején nem óhajtottunk az arteriosclerosis kérdésével foglalkozni. Az uterus erek elváltozását nem tar-

tottuk sclerosisnak; ma úgy látjuk, hogy az erek morphológiai képének jellegzetességét az élet folyamán fellépett károsító tényezők nagysága és ismétlődése, és a szerv szerkezete szabja meg. Így vizsgálataink kapcsán az arteriosclerosis problémáihoz egyre közelebb kerültünk és sokkal ellentétes véleményen látszunk állani. Az arteriosclerosis poliaethiológiai szemléletét vallva úgy vélem, hogy az érpathológiában leírt különböző érelváltozások végső fokon mind az arteriosclerosis bizonyos szakaszainak foghatók fel, amelyben az acutan fellépő kórképekben a gyulladásos jelenségek kerülnek előtérbe. *Az élet folyamán lassan képződő károsodások, amelyeknek kialakításában számtalan tényező külön-külön és együttesen szerepet játszik, végül is összegeződve az arteriosclerosis képének kialakulását eredményezik.*

A jelen előadásban elképzeléseinknek adtunk hangot. Egyesek úgy vélhetik, hogy a hozzászólás nélküli ünnepi előadás bástyái mögé húzódva mondtunk el olyan dolgokat, amelyek vitát, ellenvetést válthatnak ki. Lehet, hogy igazuk van, amikor ezért bizonyos fokig elítélnek, de itt nyílt módunk arra, hogy elért eredményeink mellett elképzeléseinket nyilvánosságra hozzuk egy átfogó összefoglaló jellegű előadás ritkán adódó lehetőségének keretében és úgy gondoltam, hogy Jendrassik Ernőnek, egyetemünk egykori tanárának, következetes kutatójának így állítok méltó emléket.

Schaffer Károly Jendrassik emlékezetében Goethét idézve ezt mondja: „A korlátozás teremti a mestert. Ma a tétel megfordult. A mesterség teremti a korlátoltságot, s valóban nem egyszer tapasztaljuk, hogy egyik-másik szakember, aki megszokta szűk szakmáját, valami szűk spekulumon nézi az egész szervezet működését, csaknem a világ folyását véli az ő szűk köréből kispekulálhatni." E szemlélet alapján mertem az általánosan elfogadott elvekkel részben ellentétes véleményeket is hangoztatni, remélve, hogy magam nem estem a „szűk spekulumon keresztül nézők" hibájába.

Ha az itt felsorolt nyitott kérdések egy része, vagy egésze megoldást nyer majd dönti el az idő, hogy az elmondottak megállják-e helyüket, vagy megdőlnek elképzeléseink, melyeket ez ünnepi előadás keretében voltam bátor exponálni.

A plasmabeáramlás kérdésének bizonyítása, megfelelő módszer kidolgozása az egyes fehérje-fractiók kimutatására, azoknak az érfalban való localisatiójára, az érfalkárosító tényezők hatásmechanizmusának tisztázása, a károsodás jelentősége a lipoid lerakódás szempontjából, az egyes értípusok különböző reactiójának okai, regeneratiós folyamatok pathológiás irányba befolyásoló tényezők tisztázása, az enzym-működések ebben játszott szerepe csak részei azoknak a lehetőségeknek, amelyek vizsgálata reméljük az érbetegségek therápiája terén is újabb lehetőségeket vet fel. Ahhoz, hogy a feltételezéseinket bebizonyíthassuk, a Magyar Tudományos Akadémia és mindazok támogatását kell továbbra is kérnem, akik támogatását mind a mai napig élveztem.

Befejezésül még egyszer tisztelettel emlékezem meg *Zalka* professzor úrról, aki még fiatal koromban belémplántálta az érbetegségek iránti érdeklődést. Köszönöm *Haranghy* professzor úrnak, hogy lehetővé tette és segítette e munkák elvégzését és *köszönöm mindazoknak*, akik ilyen alkalmakkor a névtelenség homályában maradnak, de akiknek téglát téglára rakó türelmes munkája nélkül ez az előadás sem készülhetett volna el.

Budapesti Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinikája

ADATOK AZ EPIPHYSIS KÓRSZÖVETTANÁHOZ

HORÁNYI BÉLA
az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1967. III. 9.

Az epiphysis (tobozmirigy, corpus pineale) sokáig az élettan és kóréletan elhanyagolt területe volt. Ennek oka az az általánosan elterjedt felfogás volt, hogy az epiphysis (a továbbiakban: E.) ősi időkből ittmaradt működésnélküli, archaikus relictum. Az utóbbi két évtized munkássága alapján ma már a következőket tudjuk az E. élettani jelentőségéről *(Horányi*, 1966).

1. Az E. nek *a gonadokra gátló hatása van.* Epiphysectomia az ovariumok hypertrophiájához, hyperfunctiójához vezet, ami állatoknál az oestrusok számának és idejének megnövekedésében nyilvánul meg; az uterus súlya is nagyobb lesz. Az E. tartós fény hatására atrophisál, ami szintén a gonadok hypertrophiájához vezet. Az E. ezt a hatást a hypothalamuson és hypophysisen át fejti ki hormonja, a melatonin útján. A gonadokra nézve ezek szerint epiphyseohypothalamo-hypophysealis antagonismusról beszélhetünk. A melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin) csak az E.-ben termelődik.

2. Az E. a melatonin útján a bőr *pigmentháztartásában* is nagy szerepet játszik: a melatonin inhibitora a hypophysis melanophorstimuláló hormon (MSH) termelődésének. Ez úton az E. befolyásolja a bőr melanophor sejtjeiben a melaninszemcsék eloszlását, ezzel a bőr színét.

3. Az E. *a pajzsmirigynek is inhibitora:* epiphysis-kivonat csökkenti a hypophysis thyreotrop hormonjának termelését. Ezt a hatást valószínűleg a nucleus paraventricularison át fejti ki a hypophysisre.

4. Az E. befolyásolja, éspedig hormonjával fokozza *a mellékvese aldosteron-termelését.* Epiphysis-kivonatok hatására a mellékvese zona glomerulosájában a sejtek hypertrophisálnak és fokozott activitás szöveti jeleit mutatják.

5. Az E.-nek valószínűleg *daganatsejtoszlást gátló hatása van:* az E. kiirtása meggyorsítja daganattransplatumok növekedési sebességét patkányban, egérben, viszont epiphysis-kivonatok adagolása meglassítja a daganatok növekedését és csökkenti a metastasisok számát.

Az E. élettani jelentőségére vonatkozó vizsgálatok nyomán jelentős cytologiai vizsgálatok indultak meg. Ezzel szemben sem a klinikai, sem a kórszövettani pathológiája nincsen kidolgozva. Az E. a pathológia mostohagyer-

meke. *Kaufmann* és *Staemmler* (1956) ismert kórbonctanának 1956-os kiadásában nem egészen 3 oldalon olvasunk csak az E. pathológiájáról. Magyarországon *Kup* (1930—1959) foglalkozott az E. pathológiájával, elsősorban az E. nagyságának és súlyának egyes endokrinológiai képekkel (elhízás, fokozott sexualis libido stb.) kapcsolatban.

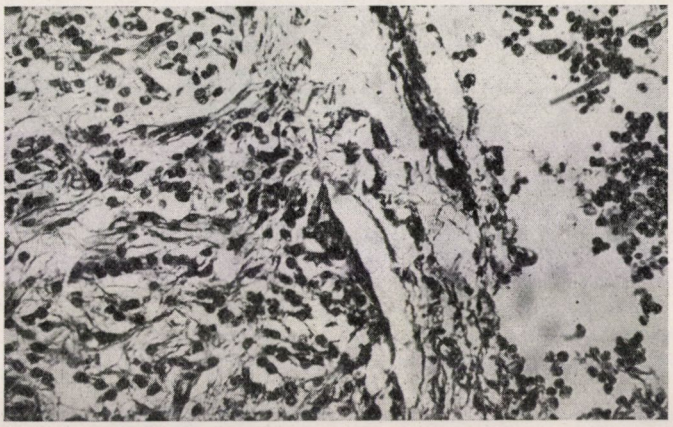
Ezért mi 300 emberi és 38 állati (szarvasmarha, kutya, ló, patkány, macska) E. feldolgozásával igyekeztünk adatokat szerezni, elsősorban az E. általános pathológiájára nézve. Eseteink kora 2 év és 98 év között volt. Különböző idegrendszeri és belgyógyászati betegségek okozták a halált. Ez alkalommal a vizsgálatok néhány eredményét szeretném összefoglalni.

1. *Negatívummal kezdeném.* Az E.-nek jelen tudásunk szerint nincsen önálló gyulladásos megbetegedése, nincsen epiphysitis. *Berblinger* (1926) sem látott acut, nem-gennyes gyulladást az E.-ben. De az E.-t körülvevő lágyburkok gyulladásos folyamatai és a központi idegrendszer encephalitisei is szinte meglepő ritkán terjednek rá az E.-re. Purulens meningitisek (5 eset), lymphocytaer (ún. benignus)-allergiás meningealis reactiók (2 eset), lueses (2 eset), cryptococcus neoformans által előidézett igen súlyos és kiterjedt meningitisek (4 eset) eseteiben az E.-ben gyulladásos jelenségeket nem észleltünk. *Fassbender* 1956) szerint gennyes meningitisek ráterjedhetnek az E.-re; leleteink alapján ezt megerősíteni nem tudtuk. Tapasztalataink szerint még leginkább a tuberculotikus meningitisek terjednek rá az E.-re. *Berblinger* (1926) 2 esetben látott meningitis tuberculosát a piáról az E.-re terjedni, *Fassbender* (1956) miliáris tuberculumokat is észlelt. — Endocarditis lenta-esetünkben az agyvelőben közel 100 miliáris abscessus volt található, de az E.-ben nem észleltünk. *Berblinger* (1926) sem látott epiphysis-abscessust sem környezeti, sem haematogen gennyes meningitiseknél.

Nemcsak embernél, hanem valószínűleg állatoknál is ritka az E.-re ráterjedő meningitis (*Frauchiger*, 1966). Lónál rhinogen purulens meningitis esetében, amikor az E.-t körülvevő lágyburkok massiv leukocytaer-lymphocytaer infiltratiót mutattak, az E.-ben még nyomokban sem találtunk gyulladásos jelenségeket (1. ábra). Kutyánál ismeretlen eredetű, főképpen lymphocytaer természetű meningitis esetben az E. intakt maradt, noha a felszínét borító lágyburkokban súlyos beszűrődések voltak találhatók.

Encephalitisek is csak ritkán járnak elváltozásokkal az E.-ben. 12 panencephalitis nodosa esetben volt alkalmunk megvizsgálni az E.-t. Csupán egy esetben találtunk két kisebb, mindössze néhány makrogliasejtből álló, lazán szőtt gliacsomócskát. A pineocyták épek voltak, gyulladásos beszűrődések nem voltak találhatók. Nyolc paralysis progressiva esetben vizsgálva az E.-t: egyetlen esetben sem láttunk sem pineocyta-elváltozást, sem érfal-károsodást, sem gyulladásos beszűrődést, noha az E. környéke: a mesencephalon tectuma, a commissura habenularum, a thalamus caudalis részei több esetben súlyos perivascularis lymphocytaer-plasmasejtes infiltratiókat mutattak

capillaris felszaporodással. *Josephy* (1920) és *Krabbe* (1916) plasmasejteket láttak paralysis progressivánál az E.-ben; mi nem észleltünk. — Ismeretlen aetiologiájú részben gócos, részben diffus jellegű lymphocytaer érbeszűrődésekkel kísért encephalitis esetben az E.-ben semmiféle gyulladásos elváltozás nem volt észlelhető. Postinfectiosus, allergiás encephalitis disseminata esetben sem érfalelváltozások, sem oedema, sem gyulladásos beszűrődések találhatók nem voltak.



1. ábra. Az epiphysist borító lágyburok gyulladásos beszűrődést mutat (az ábra jobb oldalán), az epiphysisban azonban nincsenek gyulladásos jelenségek. Meningitisben ki múlt ló. Haem. -eosin

Összefoglalóan: Az E. az idegrendszeri gyulladásos megbetegedésekkel szemben jelentősfokú különállást, *biológiai önállóságot* mutat.

Ez a körülmény nehezen értelmezhető. Az E.-nek érdekes, sehol másutt az idegrendszerben nem található érszerkezete, angioarchitektonikája van. Az E. hilusában belépő erecskék csakhamar számos ágra oszlanak. Ezek az ágacskák azután ismét sok ágra oszlanak. Az így létrejövő érhálózat rendkívül kanyargós, szabálytalan hurkokat, csavarulatokat mutat jelentős kaliberingadozásokkal (2. ábra). Az erek között gyakoriak az anastomosisok. A vasculatura sajátosságai arra engednek következtetni, hogy az E.-ben a vér áramlása lassú. Valószínűleg ezt a célt szolgálják a hurokképződések, kanyarulatok, anastomosisok. Az érfalak szerkezete lényegében nem tér el az idegrendszer egyéb részeinek ereitől, de az arteriolákban keskenyebb a media, viszont az adventitiális kötőszövet sokszor jóval szélesebb, mint egyebütt. Ez a pericapillaris-periarteriolás kötőszövet nagyon lazán szőtt, kevés fibrocytaszerű sejt található csak benne. A laza, vékony kötőszöveti rostok finom hálózatos szövedéket képeznek (l. később) A vasculatura szerkezete nem magyarázza meg, miért mutat az E. gyulladásos idegrendszeri folyamatokkal szemben nagyfokú önállóságot.

De még kevésbé magyarázza meg e tapasztalatokat az a körülmény, hogy az E.-ben a gliasejtek nyúlványai nem alkotnak membrana perivascularis gliaet, mint egyebütt az idegrendszerben (kevés hely kivételével). *Josephy* (1920) szerint van az E-ben piaglia-membrana; mi sem a széli részek-



2. ábra. Az epiphysis erei sajátos kanyarulatokat, hurkokat alkotnak, hullámos lefutást mutatnak. Slominski-készítmény. Emberi epiphysis

ben, sem a középső részekben nem láttunk membrana perivascularis gliaet. A gliasejtek nyúlványai az említett laza perivascularis kötőszövet hézagaiban végződnek. Itt a glianyúlványok finom kötőszöveti rostokkal keverednek, azaz az E.-ben nincsen élesen elválasztva az ektodermalis eredetű parenchyma a mesodermalis érkörüli kötőszövettől. Ezért pl. intravénásan adott trypanblau behatol az E.-be, akárcsak az area postrema területére (*Bakay*, 1956).

A membrana perivascularis gliae hiánya, valamint a sajátos vasculatura alapján inkább azt lehetne várni, hogy különböző, gyulladást előidéző kórokozó faktorok könnyebben áthatolnak az E. érfalain, és idéznek elő gyulladásos jelenségeket. De ennek az ellenkezőjét láttuk. Nem értelmezhető jelen ismereteinkkel ez a sajátos viselkedés.

2. Nemcsak a gyulladásos megbetegedésekkel szemben mutat az E. bizonyos fokú biológiai különállást, hanem *az erek kórfolyamataival* szemben is. 64 hypertoniás betegséghez csatlakozó agyi szövődményes eset E.-ét vizsgáltuk meg. Mindössze 11-ben találtunk az E. arterioláin elváltozásokat (a subendotheliális szövet szaporulata, a media hyalinosisa stb.), noha az agyvelő erein mind a 64 esetben különböző fokú, sok esetben igen jelentős érfalelváltozások voltak észlelhetők. Súlyos, általános és agyi arteriosclerosisnál (12 eset), amikor a basilaris ereken kiterjedten voltak plaqueok észlelhetők, az E. erei egy eset kivételével épek voltak. Endarteriitis obliterans cerebralis formájánál (3 eset) nem találtunk az E. erein elváltozásokat.

Viszont ellenkezőleg aránylag súlyos érfalelváltozások voltak észlelhetők 3 olyan esetben az E.-ben, amikor az idegrendszer egyéb területein csak csekély változásokat mutattak az erek. Mindhárom esetünk 60 év feletti volt. *Berblinger* is említi (1926), hogy arteriolák hyalinos átalakulását és elzsírosodását több esetben látta egyéb agyi területek ereinek megbetegedése nélkül. — Periarteriitis nodosa esetben, amikor az agyvelő és lágyburkainak erein is voltak typusos érfalelváltozások, az E. erei épek voltak. Ugyancsak ép szerkezetet mutatott az ereket is beleértve az E. pseudoencephalitis haemorrhagica superior *(Wernicke)* egy esetében.

Ezek szerint az E. erei az agyvelő egyéb érterületeivel szemben sajátos módon másképpen viselkednek, biológiai önállóságot mutatnak.

Ritka az E.-ben a thrombusképződés és vérzés is. Thrombust intrapinealisan *Schlesinger* (1925) öregeknél, *Berblinger* (1926) az epihysis-erek arteriosclerosisánál látott. Mi mindössze egy esetben találtunk szervülőben levő thrombust arteriolácskában, hypertoniás betegnél. Olyan esetekben sem találtunk thrombusokat az E.-ben, ahol az idegrendszer egyéb részeiben számos thrombus volt található (encephalopahtia hypertonica, endarteriitis obliterans, lueses vasopathia esetek).

Vérzéseket talált az E.-ben *Schlesinger* (1925), *Berblinger* (1926 és 1930), *Fassbender* (1956) infectiosus betegségeknél, elsősorban typhus abdominalisnál, *Berblinger* (1926) leukaemiánál, uraemiánál, *Askenazy* és *Brack* (1921) hypertoniánál. Mi 26 uraemia-eset közül 2-ben, hypertoniás encephalopathiánál 3 esetben láttunk kicsiny vérzéseket. A vérzések úgy a mi anyagunkban, mint az irodalomban közölt esetekben mindig kicsinyek voltak, sohasem vezettek jelentősebb parenchymapusztuláshoz. *Megyeri* három esetben (1960) talált az E.-ben vérzéses területeket 104 E. közül. *Megyeri* (1960) úgy gondolja, hogy a vérzések cysták képződéséhez vezethetnek.

Agyoedema-esetekben változatos az E. viselkedése. Súlyos, kiterjedt, féltekei velőállomány-necrosissal járó agydaganat, uraemiás, ismeretlen eredetű (talán allergiás) agyoedemánál az E. sokszor semmiféle elváltozást nem mutatott, több esetben azonban a capillarisok és arteriolácskák körül PAS-pozitív, eosinnal erősen festődő anyag volt található kisebb-nagyobb terjedelemben. A PAS-pozitív anyag az erektől távolabb is megtalálható volt a pineocyták között. *Walter* (1923) „Randschleier" néven írta le ezt az eosionophil-anyag felhalmozódást; tévesen az E. hypertrophiájára vezette vissza.

Súlyosabb esetben a pineocyták is duzzadtak, elsősorban a nyúlványaik. Valószínű, hogy a capillarosokból kilépő folyadék először pericapillarisan halmozódik fel, azután a pineocyták és gliasejtek nyúlványai között a pineocyta-szigetek belsejébe is beterjed.

Kisagyi, elsősorban vermisdaganatoknál (6 eset) mindig megtaláltuk az E.-ben a fentebb említett pericapillaris és pineocyták közötti PAS-pozitív anyagot. Ez esetekben talán az E. vénás vérkeringése vált zavarttá.

3. Szembetűnően különálló az E. szövettani szerkezete az idegrendszeri *seniumbeli folyamatokkal* szemben. 68 öregkori (65 év feletti) esetben vizsgálhattuk meg az E.-t. 42 esetben az agyvelő különböző részeiben senilis plaqueok voltak találhatók, több esetben igen nagy számmal (dementia senilis, *Alzheimer*-betegség esetei). Az E.-ben azonban egyetlen egy esetben sem láttunk senilis plaqueot. A senilis plaqueok anyaga ezek szerint valószínűleg az idegszövet különleges anyagcseréjének terméke. Érkörül sem láttunk az idegrendszeri „drusenartige Erkrankung der Gehirngefässe"-re emlékeztető argentophil anyagfelhalmozódást. — Az irodalomban sem találtunk epiphysisbeli senilis plaqueokról említést.

Alzheimer-féle fibrillumelváltozással sem találkoztunk. *Alzheimer*-féle betegség két esetében, amikor az agyvelő csaknem minden területe tele volt szórva részben intracelluláris, részben már extracellularis *Alzheimer*-féle fibrillumelváltozással, az E.-ben nem volt *Alzheimer*-féle elváltozás észlelhető. Ez azonban érthető, mert a pineocytákban nincsenek fibrillumok, a pineocytákban levő endoplasmatikus reticulum — úgy tűnik — nem alkalmas az *Alzheimer*-féle fibrillumelváltozás lényegét alkotó fehérjemolekula tömegek képződésére.

Ma már általánosan ismert tény, hogy az E.-ben még a legmagasabb korban is lehetnek nagy számmal teljesen ép szerkezetű pineocyták [*Berblinger* (1926 és 1930), *Bargman* (1943), *Arieti* (1953), *Horányi* (1954)]. 98 éves nőnél egészen fiatalkori epiphysis szerkezetet láttunk, noha az idegrendszer egyéb részein nagyfokú lipofuscinfelhalmozódás, capillarisfibrosis, gliasejtszaporulat volt észlelhető. Általában azonban a 60. év felett az E.-ben különböző fokú kötőszövetfelszaporodást találtunk a pineocyták megfogyásával. Az életkor és a kötőszövet mennyisége között azonban semmiképpen sem volt párhuzamosság található (l. később).

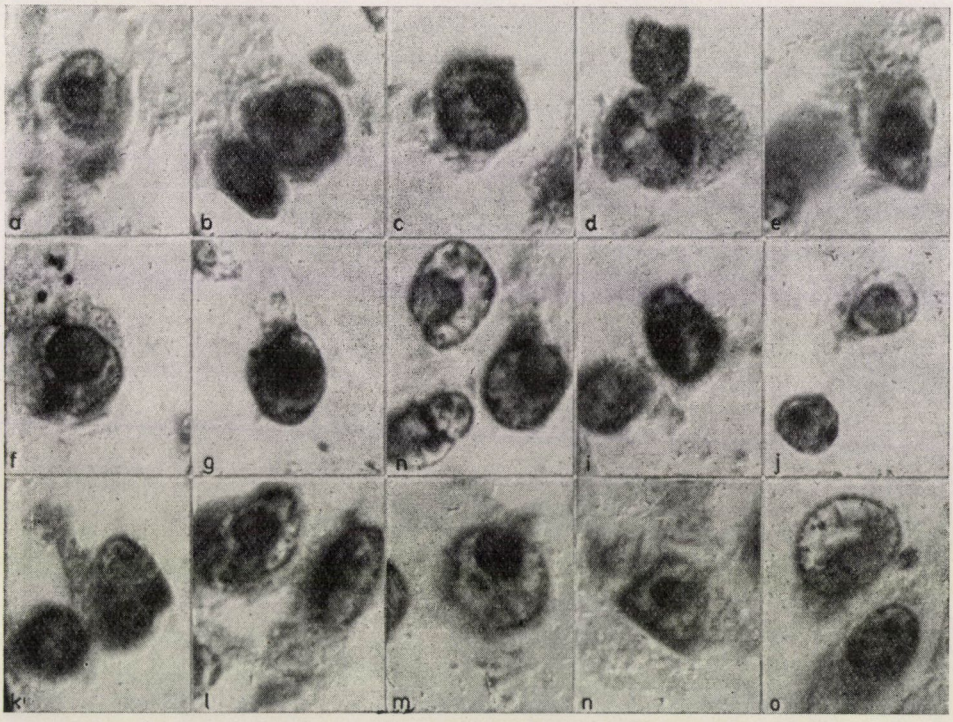
Az E. a seniumbeli idegrendszeri folyamatokkal szemben is bizonyosfokú különállást mutat.

4. Különleges helyzetet foglal el az E. pathológiájában az ún. *maggolyócskák* („Kernkugel", *Krabbe* 1916) kérdése. Ismeretes, hogy az ember és néhány emlős állat E.-ében (ló, sertés, szarvasmarha, majom, nyúl, egér) a pineocyták magjaiban zárványtestek találhatók (3. ábra), melyeket *Galeotti* (1897) írt le először, majd *Dimitrova* (1901) ismertetett részletesebben. A maggolyócskákat egyes szerzők postmortalis vagy fixatiós terméknek tartják (*Wolfe* [1965], *Quay* [1965]), ez azonban vizsgálataink szerint nem valószínű, mert a maggolyócskák száma nem függ a halál időpontjától a sectióig eltelt időtől, megtalálhatók embernél két órával a halál után kivett E.-ben is. Állatból (egérből) frissen kivett E.-ben is jelen vannak. Fixatiós termék valószínűségét kizárja, hogy a legkülönbözőbb fixatiós módszerek alkalmazása mellett nagyjában azonos számban találhatók.

Mások szerint (*Kerkovian* és *Wassel* [1959]) metszési műtermék: a pineo-

cytákon gyakori magredők megfelelő síkban metszve a redő belseje, mint cytoplasmatikus invaginatio a maghártyától független képlet benyomását keltheti.

Vizsgálataink szerint ez sem valószínű. Ez esetben ugyanis a maggolyócskáknak ugyanolyan histochemiai viselkedést kellene mutatni, mint a pineo-



3. ábra. Különböző nagyságú, helyzetű maggolyócskák emberi epiphysis pineocytáiban Haem.-eosin

cyták perikaryonja. De eltérés van a maggolyócskák és a perikaryon histochemiai szerkezete között (I. táblázat). Vizsgálataink szerint neutralis zsírokra, phospholipidekre és cholesterinre utaló reactiók minden esetben negatívak voltak. A PAS-reactio általában változó erősséggel pozitív volt. A ribonucleinsavra jellemző reactiók negatívak voltak, ellenben pozitívak voltak minden esetben a desoxyribonucleinsav-reactiók, de a mag egyéb területeinek pozitivitásánál kisebb mértékben. Az ún. specifikus neurosecretorikus festődési reactiók (mint pl. a *Bargmann*-féle chromhaematoxylin-reactio) negatív eredményt mutattak. Leleteink szerint (I. táblázat) a maggolyócskák főleg fehérjéket tartalmaznak kis és változó mennyiségű szénhydrát és desoxyribonucleinsav mellett.

I. táblázat

Lipid reactiok	1. Neutralzsírok	−
	kolloidalis Sudan festéssel *(Govan)*	−
	2. Phospholipidek	
	Sudan black B *(McManus)*	−
	3. Cholesterin *(Schultz)*	−
Szénhydrat-reactiók	4. PAS reactio (5 Min. oxydatio)	±
	5. Isoelektromos pont meghatározás	
	toluidinkék extinctióval *(Kelényi)*	pH 5,0 felett
Nucleinsav reactiók	6. DNS + RNS	
	a) Methylgrün-pyronin *(Kurnick)*	±
	b) vizes toluidinkék	(±)
	7. DNS	
	a) *Feulgen*	±
	b) *Feulgen* — 2, hydroxy, 3 Naphtholsav hydrazid	±
	c) desoxyribonuclease + *Feulgen* előkezelés	±
Fehérje reactiók	8. Aminosav, aminocsoportok ninhydrin-Schiff *(Yasuma—Itchikawa)*	++
	9. Tyrosin, tryptophan, histidin	
	a) Gek. tetrazonium reactio pH 9,2-nél	++
	b) diazonium reactio	++
	10. Tyrosin	
	Morel-Sisley diazotilálás *(Lillie)*	+
	11. Tryptophan	
	Dimethylaminobenzaldehyd reactio (DMAB) *(Adams)*	(+)
	12. Arginin	
	alfa-naphthol-hypochlorit reactio *(Baker)*	+
	13. Perhangyasav-alciankék *(Adams* és *Sloper)* SS csoporthoz	
	14. Alkalikus tetrazolium reactio *(Barnett* és *Seligmann)* SS és SH csoporthoz	+
	15. 2,2,dihydroxi-6,6,dinaphthyldisulfid (DDD reactio) *(Barnett* és *Seligmann)* SS csoporthoz	+
Neurosecretorikus anyag reactiója	16. Chromhaematoxylin *(Bargmann)*	−

Az epiphysisbeli ún. maggolyócskák histochemiai reactiói.

Vizsgálataink szerint a maggolyócskák nem cytoplasmatikus invaginatióból származó metszési műtermékek, hanem valószínűleg a magban termelt, majd a perikaryonba kiürített fehérjetermészetű termékek.

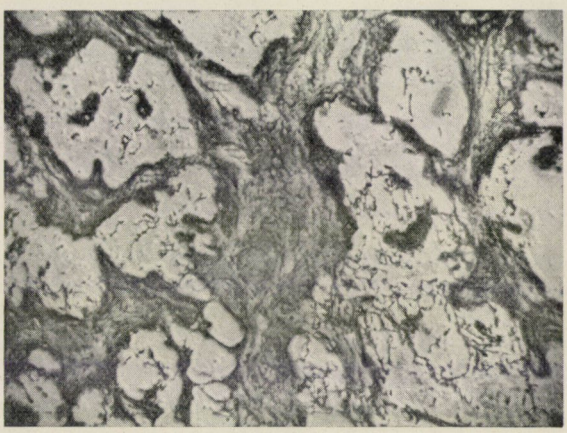
Miután megállapítottuk, hogy a maggolyócskák az E. működésével összefüggő képletek, fontos kérdés volt: hogyan viselkednek egyrészt különböző életkorokban, másrészt különböző betegségekben elhaltaknál?

Krabbe (1916) 4 éves gyermeknél észlelte legkoraibb megjelenésüket, magam 3 és ½ éves korban találkoztam velük legkorábban. *Achucarro* és *Sacristian* (1913) szerint számuk az életkor előrehaladásával egyre nő, ezért a maggolyócskákat involutiós jelenségnek tartották. Ezzel szemben *Uemura* (1917) ellenkezőleg úgy találta, hogy számuk a magas életkorban csökken.

Mi 2 éves kortól 98 éves korig 50 esetben végeztünk maggolyócska-számlálást oly módon, hogy azonos vastagságú metszeteken 10—10 azonos nagyítású látótérben határoztuk meg a maggolyócskák számát. Úgy találtuk, hogy a maggolyócskák száma semmiféle életkorban nem mutat significans módon sem számbeli emelkedést, sem csökkenést. Minden életkorban kb. azonos a számuk. Ez talán arra utal, hogy a bennük kifejezésre jutó élettani működés minden életkorban fontos és kb. azonos intenzitású.

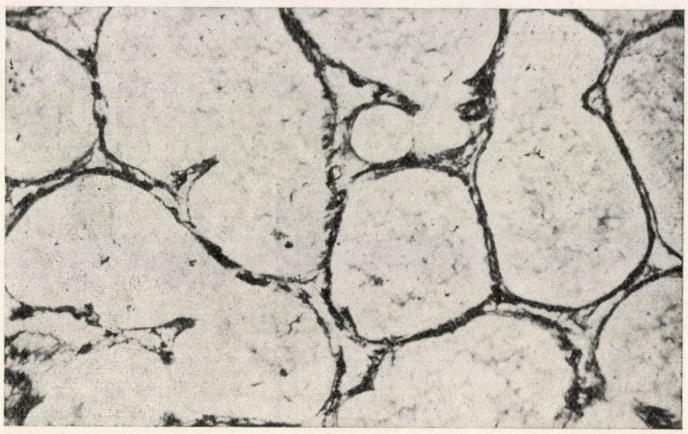
Másrészről azt találtuk, hogy bronchopneumoniában, cardialis decompensatióban, carcinomás cachexiában, uraemiában, polymyositisben, tüdőemboliában, bulbaris paralysis következtében kialakult inaninatióban stb. elhaltaknál nem volt értékelhető számbeli különbség található. Kivételt talán csak az agydaganat esetek képezték. Malignus glioma több esetében feltünően nagy számban voltak találhatók és szembetűnően sok volt az egy magban található (6—8) maggolyócska. Ennek jelentőségére vonatkozólag nem tudtunk magyarázatot találni. Ugyancsak nagyobb számban találhatók agyi áttéteket mutató malignus daganat esetekben.

5. Sok problémát jelent az E.-ben *a kötőszövet viselkedése.* Embernél a gyermekkorban kevés a kötőszövet és csak az ereket veszi körül nagyon laza rostokból álló kötőszöveti terület, amibe belenyúlnak a pineocyták és a gliasejtek nyúlványai. A kor haladtával, de vele semmiképpen sem párhuzamosan a perivascularis kötőszövet felszaporodik, miáltal az E. pineocytákból álló parenchyma szigetekre tagozódik; pseudoalveoláris szerkezet alakul ki. Anyagunkban 3 éves korban kezdődött a kötőszövet felszaporodása. Általában magasabb életkorban több a kötőszövet. Láttunk azonban 80 év körül kevés kötőszövetet, sőt a legidősebb esetünkben, 98 éves nőnél olyan kevés volt a kötőszövet, mint általában 10—15 év körül. A legnagyobb fokú fibrosist 28 éves, hypertoniában elhalt férfi E.-ben láttuk (4., 5. és 6. ábrák).

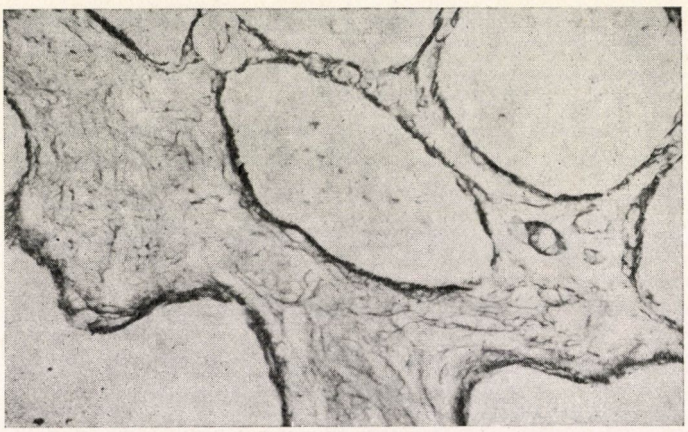


4. ábra. 62 éves férfi epiphysisében jelentékeny kötőszövetszaporodás észlelhető. Pap-ezüstözési készítmény

A kötőszövet felszaporodásának következményei vannak a pineocyta-parenchymára nézve. Érdekes szerkezeti tulajdonsága az E.-nek, hogy felnőttkorban, amikor már az esetek nagyrészében kialakult a pseudoalveoláris szerkezet, az egyes parenchymaszigetek belsejében nincsenek capillarisok (7.



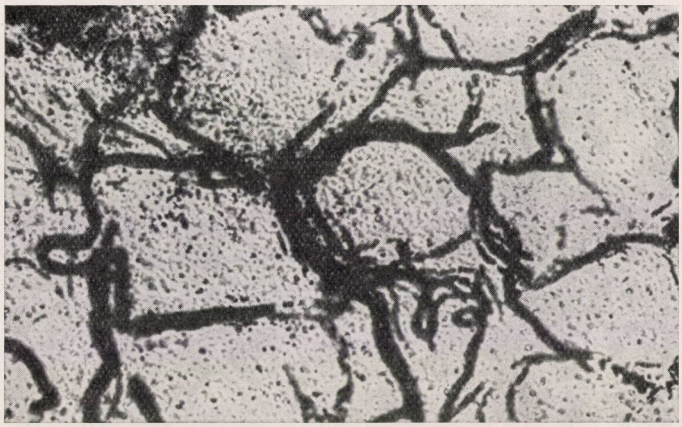
5. ábra. 76 éves nő epiphysisében a kötőszövet nem mutat semmiféle felszaporodást, a parenchyma-szigetek között a kötőszöveti sövények csak olyan kiterjedésűek, mint fiatalkorban. Pap-ezüstözési készítmény



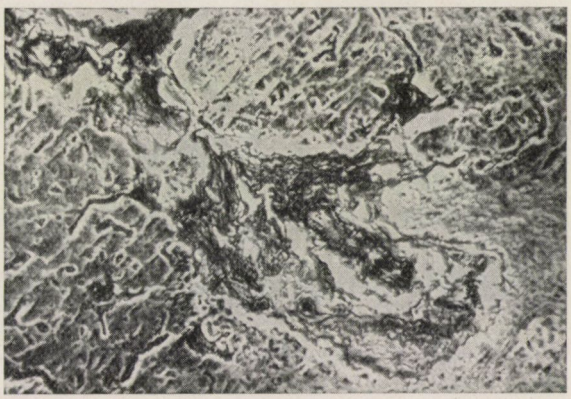
6. ábra. 78 éves nőnél igen nagyfokú kötőszövetfelszaporodás van jelen. Pap-ezüstözési készítmény

ábra). Erre már *Hagemann* és *Bargmann* (1926) is utaltak. A perivascularis kötőszövet felszaporodása leleteink szerint a pineocyták és gliasejtek nyúlványainak pusztulásához, eltűnéséhez vezet. Ennek következménye a pineocyták és — kevésbé — a gliasejtek másodlagos, de szövettanilag már nem követ-

hető pusztulása. Láttunk eseteinkben szétesö pineocyta-magvakat és láttunk kétmagvú sejteket is. Valószínű, hogy az E.-ben pineocyta-pusztulás és újdonképződés folyik, de ez általában igen kisfokú. Az említett kötőszövetfelszaporodás azonban nagy számmal vezet pineocyta-eltűnéshez, de ezt az eltűnési



7. ábra. Az epiphysis parenchyma-szigeteiben csak elvétve találhatók capillarisok. Slominski-készítmény. Emberi epiphysis

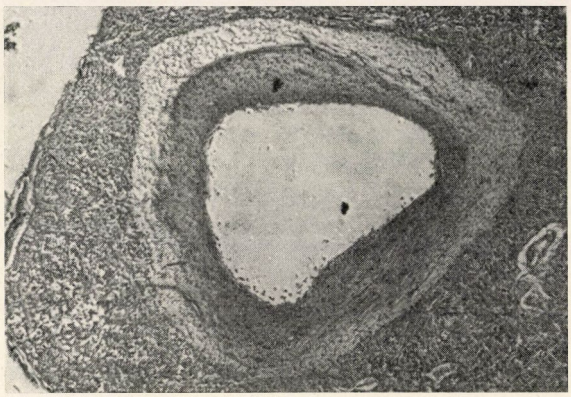


8. ábra. 4 éves ló epiphysisében jelentékeny fokú kötőszövetszaporodás észlelhető. Pap-ezüstözési eljárás

folyamatot metszeteinkben megállapítani nem sikerült. Nem tudjuk megmondani, milyen sejtképeken át történik a pineocyták eltűnése.

A kötőszövet felszaporodása éspedig az életkortól bizonyos fokig független felszaporodása nemcsak az embernél észlelhető, hanem lónál is. 4 éves lónál jelentékeny (8. ábra), 6 évesnél igen nagyfokú kötőszövetfelszaporodást észleltünk, viszont 8 éves lónál alig volt kötőszövetfelszaporodás.

Anyagunkban vizsgáltuk, van-e összefüggés a kötőszövet felszaporodása és a halálhoz vezető betegség között? A legkülönbözőbb betegségeknél találkoztunk kötőszövetfelszaporodással. A legnagyobbfokú és aránylag fiatalkorban kialakuló kötőszövetfelszaporodás a hypertoniás betegségekben elhaltak E.-ben volt észlelhető.



9. ábra. Kötőszöveti, illetve gliasejtekből és rostokból álló sánccal körülvett, ependymával nem bélelt cysta 34 éves nő epiphysisében

Mi vezet az E. fibrosisához? Nem elsődleges pineocytaelhalás. Elsődleges a kötőszövetfelszaporodás. A kötőszövetfelszaporodás első nyomaitól kezdve a legsúlyosabb esetekig követve a folyamatot, a következők voltak megállapíthatók. A perivascularis, normálisan is jelenlevő lazaszövésű kötőszövetben PAS-pozitív homogen, máskor inkább finoman szemcsés anyag jelenik meg: plasmakiáramlás történik a perivascularis térbe. A következőkben azután ebben az anyagban reticulin- és kevésbé gliarostfestést adó rostok alakulnak ki, valószínűleg a perivascularisan található pericyták és gliasejtek hatására. *Doljanski* és *Roulet* (1933) vizsgálatai szerint fehérjetartalmú oldatban fibroblastok hatására extracellulárisan kialakulhatnak reticulinrostok, *Wilke* és mtsai (1952, 1955), *Horányi* (1955) szerint gliarostok alakulhatnak ki oedemafolyadékban gliasejtek hatására. A reticulin- és gliarostok száma szaporodik, közben a reticulinrostok megvastagodnak és collagenrostokká alakulnak. A kötőszövet ilyen értelmű felszaporodása másodlagosan vezet a pineocyták számának csökkenéséhez.

Az E. sclerosisában az elsődleges ezek szerint az erek áteresztőképességének megváltozása, a permeabilitás fokozódása (dysoria), valószínűleg igen különböző faktorok behatására. Az E. sclerosisa azonos folyamat a *Rössle* által különböző szerveken leírt szerv-sclerosissal.

6. A felszaporodott kötőszövetben másodlagosan *üregképződés* jöhet létre. Leleteink szerint az E.-ben gyakran található cystáknak ez a képződési

mechanizmusa. Másik lehetőség képeink szerint az, hogy elsődlegesen nagyobb folyadékmennyiség áramlik ki valamely érből, az extracelluláris fehérjetartalmú anyag azután környezetében a kötőszövet reactiv felszaporodását idézi elő. Számos esetben találkoztunk PAS-pozitív nagyobb kiterjedésű homogen vagy enyhén szemcsés tömegekkel, tócsákkal, a környezetükben különböző korú kötőszövet- és kisebb részben gliaproliferatióval. Ependymával bélelt cystát mi nem láttunk. *Berblinger* (1926) sem észlelt.

300 esetünk közül 2 esetben igen nagy cystát észleltünk vastag kötőszöveti és gliarost-sánccal körülvéve (9. ábra). Ez a kép megfelel a *Carr* (1944) által „cystic hydrops"-nak nevezett elváltozásnak. *Megyeri* (1960) 104 eset közül 4-ben észlelt cystikus hydropsot. Klinikailag egyik cystikus hydrops esetünk sem vezetett tünetekhez (pl. Parinaud-tünethez). A cystikusan megnagyobbodott E. puhasága miatt — úgy látszik — nem gyakorol nyomást az alatta fekvő szerkezetekre. Erre utal, hogy az eddig közölt 38 cystikus hydrops eset(*Lieber* [1939], *Kup* [1942], *Carr* [1944], *Sevitt* és *Schorstein* [1947]) közül egyben sem diagnosztizálták az élőben klinikai tünetek alapján az E. megnagyobbodását.

86 esetben észleltünk az E.-ben kisebb-nagyobb cystákat. 6 éves gyermeknél észleltük legkorábban. *Megyeri* (1960) 3 éves korban észlelt már cystaképződést. Leggyakrabban hypertoniában szenvedő betegnél észleltünk cystákat a kötőszövetfelszaporodással párhuzamosan.

Myasthenia gravis egy esetében jelentős nagyságú oedemás területet láttunk pineocyták pusztulásával ez erek ép szerkezete mellett kötőszövet a környezetben, felszaporodás nélkül, ami acut keletkezésre utal. Ez esetben az idegrendszer egyéb területeiben nem volt oedemás elváltozás észlelhető. Nem volt pl. a fehérállományban velőritkulás, klasmatodendrosis, oligodendrogliasejt duzzadás stb. található.

7. Különleges helyzete van az E.-nek a *daganatkérdésben* is. Az E.-ben ritka a rosszindulatú, metastatisokkal járó daganat esetekben az áttétképződés. 42 agyi áttéteket képző malignus daganat esetből mindössze 3 esetben találtunk erre irányuló tudatos vizsgálódásaink során az E. ben áttéteket: két malignus melanoma esetben s egy mamma-carcinoma esetben. Mindkét melanoma esetben a bőrben volt az elsődleges daganat. Egy esetben 142 kisebb-nagyobb áttétet olvastunk meg az agyvelőben s mégsem találtunk áttéteket az E.-ben. Ez esetben is, de sok más esetünkben is találtunk áttéteket az art. cerebri posterior és art. choliodea posterior ellátási területén anélkül, hogy az ezek által ellátott E.-ben metastasisok észlelhetők lettek volna. A 42 esetünk közül 18-ban bronchopulmonalis volt az elsődleges daganat. 13 esetben mammacarcinoma, 3 esetben gyomor-, 2 esetben mellékvese (hypernephroma) 2 esetben uteruscarcinoma, 1 esetben mediastinalis szövetből kiinduló retothelioma, 1 esetben femur-sarcoma volt a kiindulási hely; 2 eset bőrből kiinduló melanosarcoma volt.

Olyan esetünk nem volt, amikor kizárólag az E.-ben lett volna áttét.

Az irodalomban ez ideig 33 E.-metastasiról találtunk említést. *Ortega* és mts. 1951-ig 16 esetet gyűjtöttek össze, ezekhez csatlakozott az általuk észlelt 5 eset (130 agyi áttéttel járó eset közül). *Hansen* (1955) 1 esetet, *Halpert* és mts. (1960) 3 esetet, *Joyner* (1961) 2 esetet, *Russel* és *Rubinstein* (1963) 4 esetet, *Ouyang* és mts. (1966) ban 2 esetet közöltek. Összesen tehát ez ideig 33 esetben közöltek E.-beli áttétet. Ehhez járul a mi 3 esetünk, összesen tehát 36 eset.

Az E.-beli daganatáttétek ritkaságára nézve talán jellemző, hogy *Henschen* (1955) ismert nagy agydaganat-monographiájában egyetlen saját észlelésről sem számolt be. Az E.-beli daganatáttétek akkor is ritkák, ha külön erre irányuló figyelemmel kísérjük az E. viselkedését agyi áttétekkel járó esetekben, mint ezt saját tapasztalaink is tanúsítják.

Feltünő, hogy bronchopulmonalis és mammacarcinoma mellett malignus melanomák képeznek aránylag gyakran áttéteket az E.-ben. Az irodalomban közölt 33 E. áttét közül 5 volt melanoma: *Warren* 2. esete, *Berblinger* (1926) két esete, mi két esetben észleltük. Az eddig észlelt 36 E.-beli áttét eset közül tehát 5 esetben melanoma képzett áttétet. *Henschen* (1955) 1542 agyi metastasisokkal járó malignus daganat eset összeállítása szerint 72 esetben, tehát 4,7%-ban volt malignus melanoma jelen. Ezzel szemben az agyi áttétekkel kísért melanoma esetek 14%-ában volt található E.-áttét. A malignus melanomák valószínűleg könnyebben képeznek áttétet az E.-ben, mint egyéb daganatféleségek. Ennek magyarázatát adni nem tudjuk.

Az epiphysisbeli daganatáttétek ritkasága nehezen értelmezhető. Fentebb említettük, hogy az E.-ben a capillarisok körül nincsen membrana perivascularis gliae. Vázoltuk az epiphysisbeli angioarchitektonikai viszonyokat, melyek következtében valószínűleg lassú a véráramlás az E.-ben. Mindkét körülmény inkább kedvezhetne daganatáttét-képződésnek. Érellátási körülményekkel sem tudjuk magyarázni, mert a mi eseteink jelentős részében számos áttét volt található az art. cerebri posterior, illetve az art. chorioidea posterior ellátási területén anélkül, hogy az E.-ben áttétek lettek volna észlelhetők.

Még nehezebben magyarázhatók meg azok az esetek, ahol kizárólag az E.-ben találtak áttéteket *Jacobi* (1921) 1, *Ortega* és mts. (1951) 3, *Halpert* és mts. (1960) *1*, *Russel* és *Rubinstein* (1963) 2, *Ouyang* és mts. (1966) 2 ilyen esetet közöltek. Ilyen észlelésünk nem volt. Összesen tehát ez ideig 9 kizárólag E.-beli áttét esetet ismertettek. Az összes E.-beli daganatáttét eset, azaz 36 eset 25%-ában, tehát *csak* az E.-ben volt áttét található. Nehezen értelmezhető egyrészről az E.-beli áttétek ritkasága általában, másrészről a kizárólagos E.-beli áttétek aránylagos gyakorisága. Valószínűleg csak kísérletes vizsgálatok, valamint összehasonlító neuropathológiai vizsgálatok vihetnek közlebb e körülmény megértéséhez.

Az E.-nek a daganatpathológiában játszott szerepét tovább bonyolítja az a tapasztalás, hogy epiphysectomia kísérletes patkánysarcoma növekedését gyorsítja, a metastasisok keletkezését elősegíti, az állatok élettartamát megrövidíti. Epiphysiskivonatok ellenkező hatásúak a kísérletes patkánysarcomára. Ilyen tapasztalatokból kiindulva *Drexler* és mts. (1957) malignus daganatos nőknél vizsgálták röntgennel az E.-t. Az E. acervulus-tartalma miatt a 35. év után rendszerint röntgenárnyékot ad. Vizsgálataik szerint significansan többször található malignitás olyan nőknél, akiknél az E. röntgennel kimutathatólag calcifikálódott, mint a hasonló korú, de epiphysis-calcificatiót nem mutató nőknél.

Fentebb említettük, hogy agydaganatos esetekben vizsgálataink szerint feltünően nagy az ún. maggolyócskák száma.

Fentiek alapján kívánatos volna az E.-nek a daganatsejtekkel szembeni viselkedését tovább vizsgálni egyrészt nagyobb emberi anyagon, másrészt experimentálisan. Az eddigi tapasztalatok bizonyos mértékig úgy értelmezhetők, hogy az E.-ben talán olyan anyagok termelődnek, amelyek a daganatsejtszaporodásra kedvezőtlen hatást fejtenek ki.

Az E. elsődleges daganataival nem foglalkozunk, miután *Henschen* (1955) monographiája a kérdést kimerítően tárgyalta és anyagunk e tekintetben újat nem hozott.

IRODALOM

Achucarro, J., és *Sacristian, M.*: Z. Neur. **6**, 14 (1913).
Arieti, S.: J. Neuropathol. exp. Neur. **13**, 482 (1953).
Askanazy, M. és *Brack, W.*: Virchow's Archiv **234**, 1 (1921).
Bakay, L.: The Blood-Brain Barrier. Thomas, Springfield, p. 83 (1956).
Bargmann, W.: Die Epiphysis cerebri. Handbuch mikr. Anat. Menschen (Ed.: Möllendorf, F., Springer, Berlin, VI. k. IV. rész, pp. 309—410). (1943).
Berblinger, E.: Die Glandula pinealis. Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist. (Ed.: Henke, F., Lubarsch, O., Springer, Berlin, VIII. k. pp. 681—753). (1926). — Arch. f. Psychiatr. 85, 586 (1928). — Physiologie und Pathologie der Zirbel. Erg. ges. Med. 14, 245 (1930).
Carr, J. L.: J. nerv. ment. Dis. **99**, 552 (1944).
Dimitrova, Z.: Névraxe. **2**, 257 (1901).
Doljanski, L., és *Roulet, R.*: Virchow's Arch. **291**, 260 (1933).
Drexler, J., *Mesney, T.* és *McCormack, J. L.*: Clevelands Clinic Quart. **24**, 242 (1957).
Fassbender, H.: Pathologische Anatomie der Epiphyse. Handbuch der spez. pathol. Anat. (Ed.: Kaufmann, K., Staemmler, F. Gruyter, Berlin, I. k. 1584—1586). (1956).
Frauchiger, E.: Írásbeli közlés (1966).
Galeotti, G.: Riv. pat. nerv. **2**, 481 (1897).
Hagemann: idézve Bargmann (1926) után.
Halpert, B., *Erickson, E. E.*, és *Fields, W. S.*: Arch. Pathol. **69**, 93 (1960).
Hansen, G.: Allg. Pathol. **93**, 357 (1955).
Henschen, F.: Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist. (Ed:. Henke, F., Lubarsch, O.; Springer, Berlin, XIII. k. 3. rész, pp. 413—1083). (1955).
Horányi B.: Acta morphologica Acad. Sci. Hung. **5**, 205 (1955).
Horányi, B.: Z. Nervenheilk. **17**, 129 (1959).
Horányi B.: Orvosi Hetilap, **107**, 1585 (1966).
Jacobi, W.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **7**, 350 (1921).
Josephy, H.: Z. Neur. **62**, 91 (1920).
Joyner, J. E.: Acta Neuropathol. **1**, 416 (1961/62).

Kerkovian, J., és *Wessel, W.:* Arch. Pathol. **68,** 513 (1959).
Krabbe, K.: Anat. H. **54,** 91 (1916).
Kup, Gy.: Endokrinologie, **6,** 102 (1930). — Frank. Z. f. Pathol. **48,** 318 (1935). — Gyógyászat, **75,** 25 (1936), — Frank. Z. f. Pathol. **50,** 20 (1936). — Frank. Z. f. Pathol. **50,** 152 (1936). — Beitr. pathol. Anat. **97,** 385 (1936). — Beitr. pathol. Anat. **106,** 347 (1942). — Endokrinologie, **34,** 12 (1957). — Frank. Z. f. Pathol. **69,** 526 (1959).
Lieber, A. F.: J. nerv. ment. Dis. **89,** 318 (1939).
Megyeri, L.: Frank. Z. Pathol. **70,** 699 (1960).
Ortega, P., Malamud, N. és *Shimkin, M. C.:* Arch. Pathol. **52,** 518 (1951).
Ouyang, R. és *Rozdilsky, B.:* Arch. of Neurol. **15,** 933 (1966).
Quay, W. B.: Structure and Function of the Epiphysis cerebri. (Ed.: Ariëns-Kappers, F., Schadé, K.; Elsevier, Amsterdam, p. 286). (1965).
Russel, D. S. és *Rubinstein, L. G.:* Pathology of Tumors of the Nervous System. Arnold, London (1963).
Schlesinger, H.: Arb. neur. Inst. **22,** 18 (1925).
Sevitt, S. és *Schorstein, J.:* Brit. med. J. II. 490 (1947).
Uemura, L.: Frank. Z. Pathol. **20,** 15 (1917).
Walter, F. K.: Z. Neur. **10,** 45 (1910). — Z. Neur. **74,** 523 (1922). — Z. Neur. **83,** 411 (1923).
Warren, S.: Am. J. Cancer, **28,** 713 (1936).
Wilke, G. és *Kircher, H.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** 529 (1952).
Wilke, G., Klees, E. és *Moscle, R.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **172,** 377 (1955).
Wolfe, D. E.: Structure and Function of the Epiphysis cerebri (Ed.: Ariëns-Kappers, Fnc, Schadé, K.; Elsevier, Amsterdam, p. 322). (1965).

Budapesti Orvostudományi Egyetem III. sz. Belklinikája

AZ INTIMÁLIS LIPOID LERAKÓDÁS MECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA

GERŐ SÁNDOR BIHARI-VARGA MAGDOLNA,
VIRÁG SÁNDOR, és VÉGH MÁRTA

Közlésre érkezett: 1967. III. 10.

Több mint egy évszázad óta ismeretes, hogy az atheromás plakkok jelentős mennyiségű lipoidot tartalmaznak. A főbb lipoid komponensek (cholesterin, cholesterin észter, foszforlipoidok, triglyceridek) mennyisége és relatív megoszlása nagymérvű eltéréseket mutat a laesio típusa, lokalizációja és az előrehaladottság foka szerint (*Böttcher* és mtsai, 1960; *Smith*, 1965).

Az atherosclerosis pathogenesisének vizsgálatában központi problémát jelent az érfalban felhalmozódó lipoidok eredetének és a lerakódás mechanizmusának tisztázása.

Különböző immunológiai módszerekkel az atheromás intimában plasmaeredetű béta-lipoproteid jelenlétét mutatták ki. (*Gerő* és mtsai, 1961; *Tracy* és mtsai, 1961; *Watts*, 1963).

Korábban is gondoltak arra, hogy az atheromaképződés folyamatában a lipoidok (lipoproteidek) a plasmából transintimalis filtráció útján kerülnek az érfalba, de kétségtelen bizonyítékokkal csak az utóbbi években sikerült megerősíteni ezt a feltételezést. Állatkísérletekben megállapították, hogy radioaktív izotópokkal jelzett plasmakomponensek (albumin, foszforlipoid, cholesterin, lipoproteid) az intimális endotheliumon való passage útján közel azonos grádienssel jutnak az érfal belső rétegeibe (*Dayton* és mtsai, 1961; *Okishio*, 1961; *Christensen*, 1961, 1964; *Duncan* és mtsai, 1962, 1963, 1965; *Adams* és mtsai, 1964, 1966).

Ezek a jelzett anyagokkal végzett transfer kísérletek azonban nem adtak felvilágosítást a plakkokban található lipoidok eredet szerinti megoszlására, vagyis arra a kérdésre, hogy a *plasmaeredetű* lipoidok mennyisége hogyan aránylik az *in situ* szintézis útján képződött lipoidokéhoz.

Annak ellenére, hogy az aorta-szövet cholesterin és triglycerid szintetizáló képességgel bír (acetátból és más precursorokból), bebizonyosodott, hogy mind az ember, mind a cholesterin-etetett állatok aorta-intimájában accumulálódó cholesterin 70—80 százaléka a plasmából való transintimális filtráció útján jut az érfalba (*Biggs* és *Kritchevsky*, 1951; *Field* és mtsai, 1960; *Newman* és *Zilversmit*, 1962; *Christensen*, 1964). A plakkokban található foszforlipoidokról *Zilversmit* és mtsai (1954, 1959, 1961) kimutatták, hogy majd-

nem kizárólag helyi szintézissel keletkeznek. A trigylyceridekre ilyen vonatkozásban értékelhető számszerű adatok még nem állnak rendelkezésünkre.

A jelzett cholesterinnel vagy foszforlipoiddal végzett transfer vizsgálatok természetesen csak fizikokémiai kicserélődési reakción alapulnak és a gócos lipoid accumuláció mechanizmusának egyedüli magyarázataként nem fogadhatók el.

Számos irodalmi adattal megegyezőleg korábbi vizsgálataink azt mutatták, hogy mind az emberi, mind a kísérletes atheroslcerosis morphogenesisében a lipoidok megjelenését az intimában metachromáziásan festődő mukoid anyagok felszaporodása előzi meg (*Bredt*, 1941; *Meyer*, 1949; *Moon* és *Rinehart*, 1952; *Taylor*, 1953; *Büchner*, 1956; *Gerő* és mtsai, 1962).

Ezek a közlemények azt is megerősítették, hogy a lipoidlerakódás elsősorban az intima metachromáziásan festődő anyagokban dús területein jön létre. Mások (*Buck*, 1955; *Kovalewski*, 1959; *Forman* és mtsai, 1960; *Lorenzen*, 1963) adataiból és saját munkánkból is ismeretes, hogy a különböző specieseken létrehozott experimentális atherosclerosis esetében fokozódik a radiosulfát beépülése az állatok aortájába. Ez a jelenség erőteljesebb sulfatált mucopolysaccharid szintézisre utal. *Hauss* és *Junge-Hülsing* (1961) azt is megállapította, hogy atherogén diétán tartott állatok aortájában az intenzívebb radio-sulfát felvétel már a histológiai elváltozások előtt jelentkezik.

Az ismeretetett kísérleti adatokból kiindulva vizsgálatainkban cholesterin-etetett és adrenalinnal kezelt nyulakon tanulmányoztuk a béta-lipoproteid beépülését. Az állatok intravénásan 1,0 mC tritiummal jelzett béta-lipoproteid injectiót kaptak. A befecskendezés után 48 órával a leölt állatok aortáját feldolgoztuk és az izotóp eloszlását autoradiográfiás úton vizsgáltuk stripping film módszerrel.

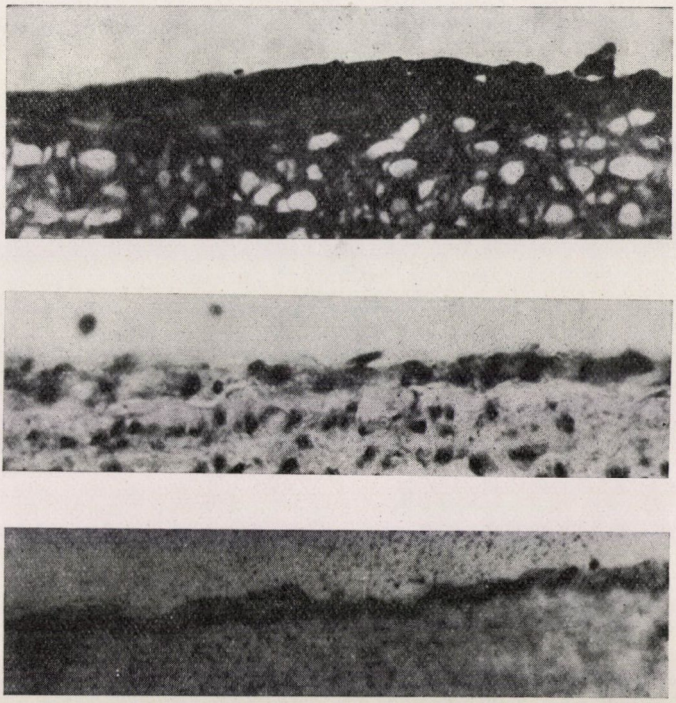
Az 1. sz. ábra 4 héten át cholesterinnel etetett nyúl aorta falából készült parallel metszeteket mutat.

a) Histológiai metszet. Hale-PAS festés. Erős Hale positivitás látható az intimában és a subintimális rétegben, a savanyú mucopolysaccharidok felhalmozódása következtében. A mediában erős PAS-positivitás látható.

b) Toluidinkék festéssel az intima subendothelialis rétegében metachromásiás zóna látható.

c) Autoradiográfiás kép. Az intenzív sötét zóna az intimális mucopolysaccharidokhoz kötődött tritiummal jelzett béta-lipoproteid sugárzása folytán keletkezett.

Ismeretes hogy adrenalin sclerosisban a laesiók a mediában jönnek létre és intimális elváltozások ritkán fordulnak elő. Nem jellemző az elváltozásokra lipoidok jelenléte. Azonban a metachromásiás anyagok felszaporodása itt is predisponáló tényezőt jelent a lipoidok lerakódása szempontjából.



1. ábra. 4 hétig cholesterinnel etetett nyúl aortája. Parallel metszetek (× 900). (a. Hale-PAS festés; b. toluidinkék festés; c. autoradiográfiás kép)

A 2. sz. ábrán adrenalinnal kezelt nyúl aorta parallel metszetei láthatók. A kísérleti állatok 10 napon keresztül napi 5 gamma/testsúly kg adrenalint kaptak.

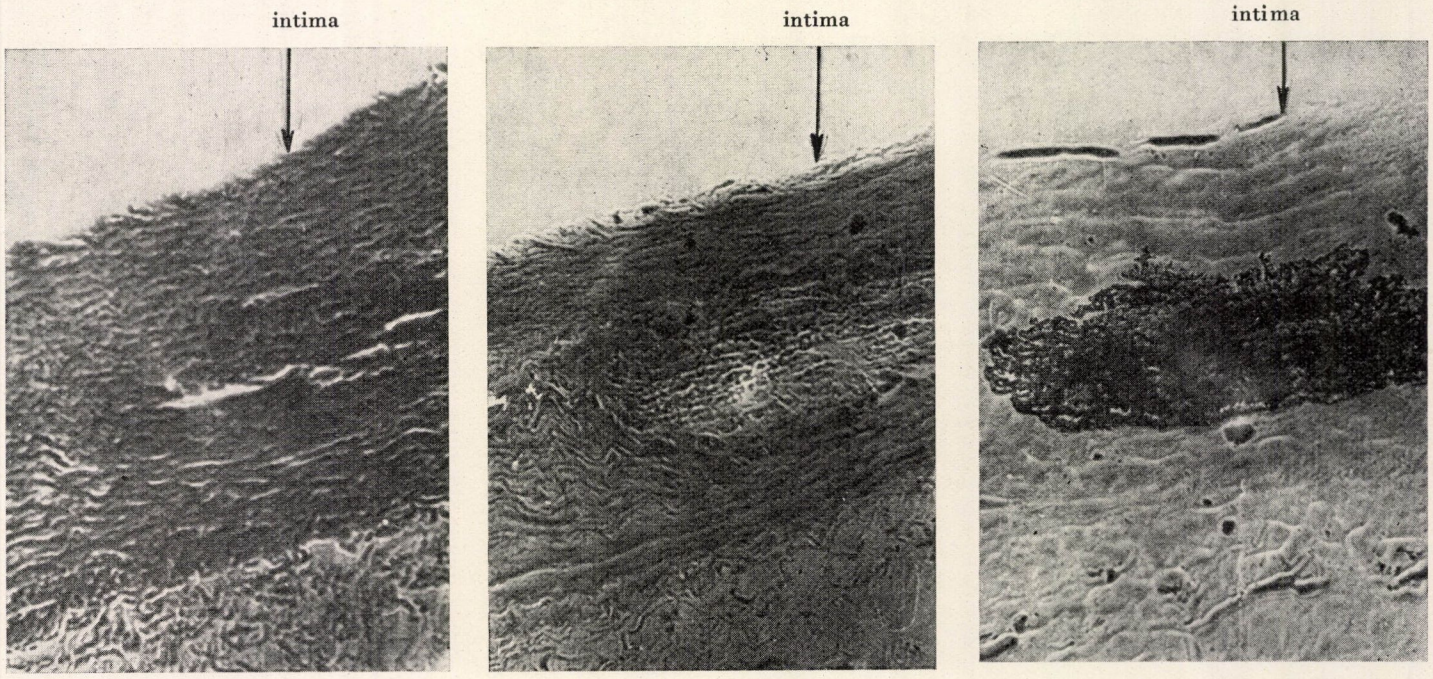
a) A Hale-PAS festés intenzív Hale-positivitást mutat a mediában levő laesió körül és subintimális lokalizációban.

b) Toluidinkék festés. Erős metachromásia ugyanazon területeken.

c) Az autoradiogram mutatja hogy a jelzett bétalipoproteid lerakódása szoros összefüggésben van a mediában és az intimában accumulálódott savanyú mucopolysaccharidokkal.

A kezeletlen kontroll állatok aorta-preparátumaiban radioaktivitás koncentrációja nem mutatkozott.

Az a régi feltételezés tehát, hogy a serum lipoidok és az érfal mukoid anyagai közötti kölcsönhatás szerepet játszhat az atherogenesisben, ezen kísérleteinkben is megerősítést nyert. Autoradiográfiás módszerrel sikerült igazolnunk, hogy az intravénásan adott 3H béta-lipoproteid a kísérletes vasculáris laesiók két típusában: cholesterin atherosclerosis kezedeti szakaszában és adrenalin sclerosisban a metachromásiásan festődő területekre lokalizálódik.



2. ábra. 10 napig adrenalinnal kezelt nyúl aortája. Parallel metszetek (×600). (a) Hale—PAS festés, b) toluidin kék festés; c) autoradiográfiás kép)

II.

Felmerül a kérdés, milyen kémiai, ill. fizikokémiai folyamatokkal magyarázhatjuk azt a jelenséget, hogy a lipoidok az érfal mukoid anyagaihoz kötődnek.

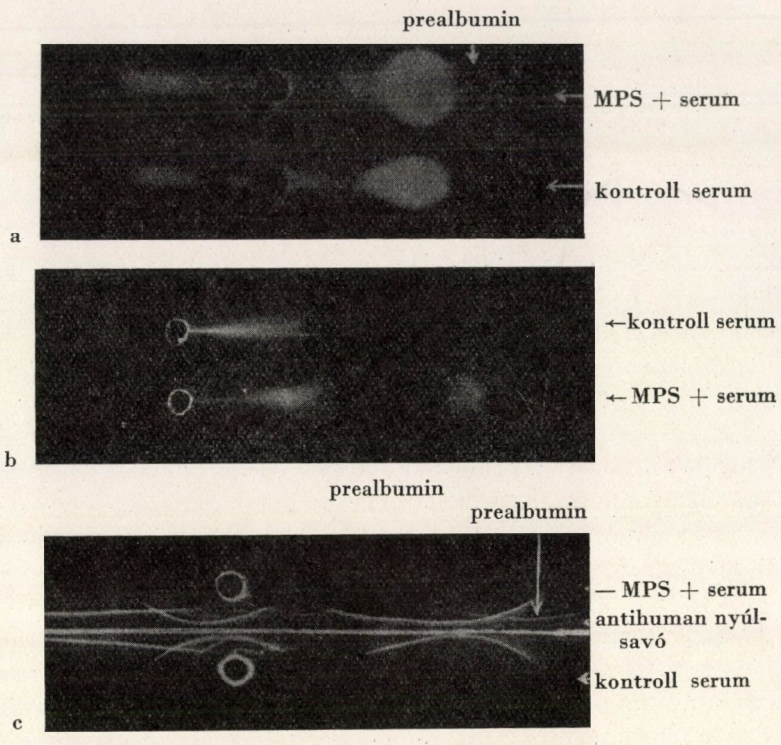
Sok szerző foglalkozott a különböző típusú mucopolysaccharidok és béta-lipoproteid közötti specifikus kölcsönhatásokkal (*Bernfeld* és mtsai, 1957, 1958; *Anderson*, 1963). Humán aorta intimából izolált mucopolysaccharid keverék és humán szérum béta-lipoproteid között kialakuló oldható és precipitációs komplexek létezését ugyancsak leírták. (*Gerő* és mtsai, 1960, 1961; *Amenta* és *Waters*, 1960; *Bihari—Varga* és mtsai, 1963. 1964, 1965, 1966).

A következőkben ismertetjük azon *in vitro* vizsgálataink eredményeit, amelyekben az aorta mucopolysaccharidok és normál, valamint hyperlipaemiás serum béta-lipoproteid frakciója közötti köcsönhatás következtében kialakítható különböző típusú komplexek kémiai és biokémiai tulajdonságait tanulmányoztuk.

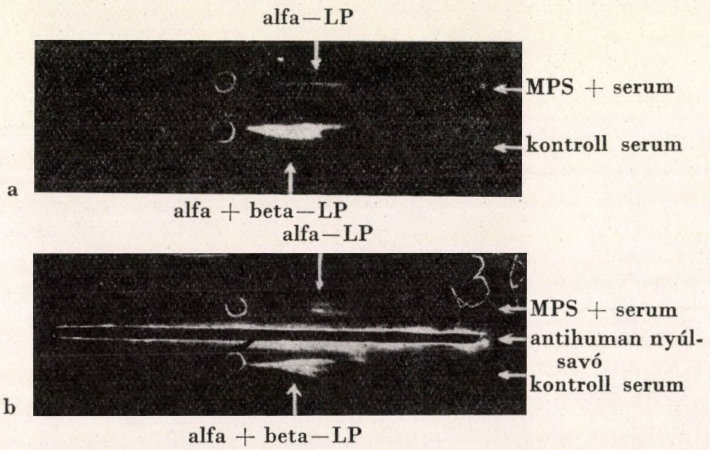
Kísérleteinkben mind ép, mind atherosclerotikus gyűjtött human aorta intimából előállított mucopolysaccharid-keverékeket használtunk, amelyeket *Dyrbye* és *Kirk* (1957) eljárásán alapuló saját módszerünkkel (*Dévényi* és mtsai, 1963) állítottunk elő. Ezen készítmények savanyú mucopolysaccharidok mellett neutrális glycoprotein komponenseket is tartalmaztak.

1. Mindenek előtt a komplexek specifikus voltát igazoltuk. A 3. sz. és 4 sz. ábra a kísérleteinkben talált tipikus elektroforetikus képeket mutatja. A 3. sz. ábrán jól látható egy prealbumin folt (3a és 3b ábra), illetve immunoelektroforetikus precipitátum (3c ábra) megjelenése és ezzel egyidőben a béta-lipoproteid frakció mennyiségének csökkenése. Ezekből a jelenségekből arra következtethetünk, hogy az aorta mucopolysaccharid és a serum béta-lipoproteid között kialakult mucopolysaccharid-béta-lipoproteid komplex a béta-lipoproteid mobilitásának jelentékeny megnövekedését hozta létre. Az összes többi serum protein frakció mozgékonysága változatlan maradt, ami azt bizonyítja, hogy a pH = 8,6-nál létrejövő *oldható* komplexek képzésében csak a béta-lipoproteid vesz részt.

A Ca^{2+} beépülésével pH = 7,4-nél kialakuló *oldhatatlan* komplexek szupernatánsának gélelektroforetikus és immunoelektroforetikus képe (4. sz. ábra) egyaránt a béta-lipoproteid frakció majdnem teljes hiányát mutatja. Ebből a jelenségből arra következtettünk, hogy a mucopolysaccharid Ca sója a serum béta-lipoproteid frakciójával képez oldhatatlan, irreversibilis komplexet. A precipitációs komplexek specifikusságát bizonyítja az a körülmény is, hogy valamennyi mucopolysaccharid készítményünknél a komplexképzés mértéke lineárisan változik serum béta-lipoproteid tartalmának függvényében, mind normál, mind hyperlipaemiás savók esetében (5. sz. ábra).



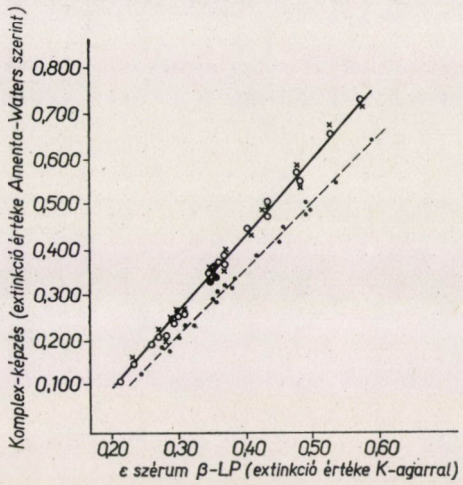
3. ábra. Human beta-lipoproteid és intimalis MPS kölcsönhatása
a) Agar-gel elektroforézis, Veronál puffer; pH = 8,6; 6V/cm festés aminoschwartz-cal.
b) Azonos elfogram, mint a) Szudánnal festve.
c) Immunoelektroforetogram (festetlen)



4. ábra. Aorta MPS-el kicsapott serum beta-lipoproteid supernatansának elektroforetikus vizsgálata
a) Agar-gel elektroforézis, Szudánnal festve. b) Immunoelektroforetogram, Szudánnal festve

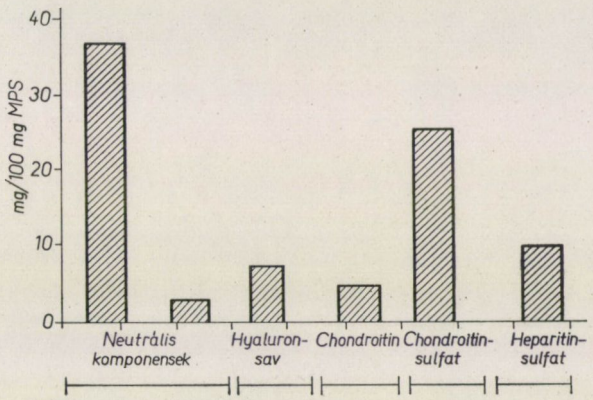
(A komplexképzés mértékéül a nagy diszperzitásfokú suspensio turbiditása szolgál.)

2. A továbbiakban foglalkoztunk a komplexképzésben résztvevő *mucopolysaccharid* és *lipoid* komponensek azonosításával.



5. ábra. Összefüggés emberi serum béta-lipoproteid tartalma és az aorta MPS-ekkel való komplexképzés mértéke között

a) Ebből a célból aorta mucopolysaccharid keverékeket *Buddecke* módszerével (1960) frakcionáltunk és az egyes frakciók komplexképző sajátságait külön-külön tanulmányoztuk. A 6 sz. ábra mutatja aorta mucopolysaccharid készítményeink összetételét. Megállapítottuk, hogy az érfal *mucopolysaccharidjai* közül a precipitációs komplexek létrejöttéért a heparitin-sulfát frakció felelős. A pH = 8,6-nál keletkező oldható komplexekben a heparitin-sulfátot és a chondroitin-sulfátot tartalmazó frakciók vesznek részt.



6. ábra. Aorta intimából előállított mucopolysaccharid keverék összetétele

Utóbbi körülménnyel kapcsolatban megemlítjük, hogy gargoylizmusban a kötőszöveti anyagcserezavar jelzője gyanánt heparitinsulfát és chondroitinsulfát-B jelentős mennyiségben található a betegek vizeletében. Ismert, hogy súlyos cardiovascularis elváltozások alakulnak ki ezen betegeken. *(Berenson* [1959] 4 éves leánygyermek coronaria-rendszerében kiterjedt atheromatosist észlelt).

Az oldhatatlan komplexek esetében a komplexképzés mértéke párhuzamosan változik a mucopolysaccharidban levő savanyú csoportok (sulfát és hexuronsav) koncentrációjával *(Bihari—Varga*, 1965).

b) Annak érdekében, hogy közelebbi felvilágosítást nyerjünk a komplexképzésben szerepet játszó *lipoid* komponensekre vonatkozóan, megvizsgáltuk a serum összlipoid-, triglycerid-, foszforlipoid-, illetve cholesterintartalma (összcholesterin, cholesterinészter és szabad cholesterint) és a komplexképzés mértéke közötti összefüggést. Eredményeinket az I. táblázatban foglaltuk össze.

I. táblázat

Összefüggés a szérum egyes lipoid-komponenseinek koncentrációja és az aorta-MPS-ekkel való komplexképzés mértéke között

(esetszám: 60)

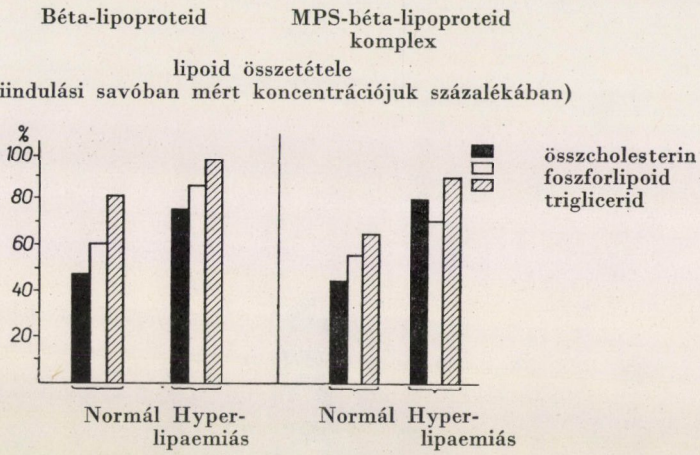
Lipoid parameter	t	P	A regressziós egyenes egyenlete
Összlipoid	2,654	0,015**	$y = 9486x + 295$
beta-lipoproteid	7,369	0,001***	$y = 0{,}415x + 0{,}068$
beta-lipoprot./alfa-lipoprot.	1,619	0,1	$y = 3{,}31x + 2{,}50$
összkoleszterin	16,180	0,001***	$y = 799x - 80$
koleszterin észter	5,102	0,001***	$y = 250x + 104$
szabad koleszterin	5,504	0,001***	$y = 180x + 27{,}5$
foszforlipid	6,312	0,001***	$y = 993x - 126$
koleszterin/foszforlipid	12,090	0,001***	$y = 1{,}24x + 0{,}62$
Triglicerid	2,025	0,05	$y = 7{,}29x + 2{,}46$

* szignifikáns
** erősen szignifikáns
*** igen erősen szignifikáns

Látható, hogy a komplexképzés mértéke függ a serum összlipoidtartalmától, de az összefüggés a kötés és a serum béta-lipoproteid frakciójának koncentrációja között különösen szignifikáns. Ugyanez vonatkozik a cholesterin és a foszforlipoid frakcióra. Ezek az eredmények ismét arra utalnak, hogy a komplexképzésben túlnyomóan a béta-lipoproteid frakció vesz részt.

A *komplexek* lipoid összetételének megismerését célozták azok a kísérleteink, amelyekben a mucopolysaccharid-béta-lipoproteid komplexeket izoláltuk és ezek lipoid összetételét analizáltuk. Az eredményeket összevetettük a kiindulási savó lipoid spektrumával. Meghatároztuk, hogy a normál, ill.

hyperlipaemiás savó összcholesterin, triglycerid-, és foszfor- — lipoidtartalmának hány százalékát tartalmazza a béta-lipoproteid frakció. (A béta-lipoproteid izolálását dextrán-sulfátos lecsapással végeztük és tisztaságát elektroforetikus módszerekkel ellenőriztük). Ugyanezeket a méréseket mucopolysaccharid-béta-lipoproted komplexben is elvégeztük, a komplexben megkötött lipoid komponensek mennyiségét ugyancsak az eredeti serumban talált lipoid koncentráció értékekre vonatkoztattuk. Eredményeinket a 7. sz. ábrán foglal-



7. ábra

tuk össze. Látható, hogy a normál és hyperlipaemiás savóból előállított béta-lipoproteidben az összcholesterin: foszforlipoid: triglycerid arány megegyezik. Ebből arra lehet következtetni — irodalmi adatokkal megegyezésben (*Franzini*, 1965) —, hogy a hyperlipaemiát a béta-lipoproteid mennyiségének növekedése idézi elő, a béta-lipoproteid kémiai összetételében azonban nem következik be változás.

A normál serumból kicsapott mucopolysaccharid-béta-lipoproteid komplexben az előbbiekben tárgyalt lipoid komponensek aránya hasonló a tiszta béta-lipoproteidban talált arányokhoz. A lipaemiás savóból precipitált komplex esetében azonban ez az arány megváltozik, különösen az összcholesterin mennyisége mutat nagy emelkedést.

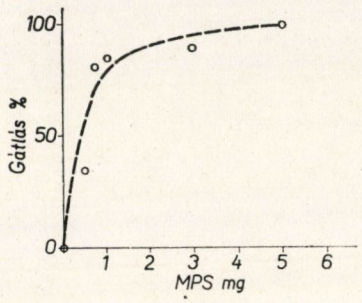
III.

Elsőként *Zemplényi* és mtsai (1959) mutatták ki azt, hogy az aortafal lipolytikus aktivitással is rendelkezik. Megállapították, hogy az atherosclerosissal szemben fogékonyabb speciesek aortájának ez a lipolytikus aktivitása kisebb, mint a rezistens állatféleségeké.

A savanyú mucopolysaccharidoknak, mint *macroionoknak* megvan az a képességük, hogy a fehérjékkel való komplexképzés következtében, azok

izoelektromos pontját is megváltoztatják. Valószínűleg ez az oka annak, hogy nagyszámú fermentrendszert gátolni, vagy aktiválni tudnak.

Saját kísérleteinkben megvizsgáltuk *(Gerő* és mtsai, 1962a), hogyan befolyásolják az érfal ezen *saját* lipolytikus aktivitását különböző mucopolysaccharidok, ezek között az aorta intimából előállított mucopolysaccharid keverékek.



8. ábra

A 8 sz. ábrán látható, hogy a human aortából izolált mucopolysaccharid keverék növekvő koncentrációja arányában gátolja a nyúl aortájának lipolytikus aktivitását. 5 mg-os mennyiség az alkalmazott kísérleti feltételek mellett 100%-os gátló hatást fejt ki.

IV.

Az emberi atherosclerosis *polyaetiologiás* megbetegedés, amely az élet folyamán bekövetkező különböző károsító tényezők és ezek individualisan különböző kombinációjának hatására alakul ki.

Ismeretes, hogy atherosclerosisban a vérlipoid kép legjellemzőbb változása a béta-lipoproteid frakció abszolút és relatív felszaporodása.

Kísérleteink alapján, amelyekkel törekedtünk az érfalban *lehetséges* biokémiai folyamatok egy részét megközelíteni, feltételezzük, hogy a lipoidok lerakódását olyan kémiai, ill. fizikokémiai változások indíthatják meg az intima mucopolysaccharid összetételében, amelyek *egyfelől lehetővé teszik mucopolysaccharid-béta-lipoproteid komplexusok képződését, másfelől pedig gátolják az érfal saját lipolytikus aktivitását.* Mindkét folyamat jelentős láncszem lehet az atheromás plakkok képződésében.

Felfogásunkat alátámasztják *Tracy* és mtsainak (1965) legújabban közölt kísérleti eredményei is, amelyekben igazolták, hogy az atherosclerotikus érfal fiziológiás sóval nyert kivonatában immunoelektroforézissel mucopolysaccharid-béta-lipoproteid komplexek mutathatók ki.

Ismert, hogy a vascularis kötőszövet a legkülönfélébb behatásokra stereotip módon, *aspecifikus* reactióval felel, nevezetesen az alapállomány mucopolysaccharid összetételének megváltozásával.

Felfogásunk szerint a vascularis kötőszövet ezen aspecifikus reactiója lehet az atherosclerosis pathogenesisében az a *közös tényező*, amely az aetiologia sokfélesége mellett fontos szereppel bír.

Hueper ((785)) „anoxaemia teoriája" szerint colloidális cholesterin film keletkezése károsítja az intima gázcseréjét, növeli a permeabilitását és az endothel sejtek proliferatióját váltja ki. Ezek alakulnak át cholesterint phagocytáló sejtekké.

A mi feltételezésünk az, hogy a hypercholesterinaemiában képződő lipoid film jelenléte az intimális alapállomány mucopolysaccharidjainak anyagcserefolyamatát zavarja meg. Emellett szólnak *Krompecher* és iskolájának (1960) a vizsgálatai is, akik biológiai törvényszerűségnek látják azt a jelenséget, hogy oxigénhiány mucopolysaccharidok felszaporodását kiváltó tényező lehet.

A mucopolysaccharid struktúra változásait a hyperlipaemia-, hypercholesterinaemián kívül különféle egyéb ártalmak (haemodynamikai, immunbiológiai, toxicus, hormonális, stress-behatások, valamint az öregedési folyamatok) egyaránt előidézhetik és megteremthetik azokat az *előfeltételeket*, amelyek a megváltozott alapállományban másodlagosan lipoidok és egyéb anyagok (fibrin, kalcium) lerakódásához vezetnek.

Jóllehet vizsgálataink magyarázatot adnak a béta-lipoproteidek kezdeti lerakódásának mechanizmusára vonatkozóan az érfalban, mégis figyelembe kell venni azt a körülményt is, hogy ezek a jelenségek *in vivo* másként is végbemehetnek. Az egyes mucopolysaccharid komponensek egymáshoz való aránya, polimerizáltsági foka, az érfal strukturproteinjeihez való kapcsolódása stb., valamint egyéb lokális biokémiai folyamatok (pl. a lipoid szintézis megváltozása) is nyilvánvalóan befolyásolhatja mind a mucopolysaccharid-béta-lipoproteid komplexek képződését, mind a plakkok lipoid összetételének kialakulását.

Annak érdekében, hogy az atherosclerosis pathogenesisére mind több fény derüljön, fontosnak tartjuk az érfalban végbemenő különböző biokémiai folyamatoknak, különösképpen a meghatározott feltételek melletti komplexképződésre vonatkozó *in vitro* vizsgálatoknak, valamint az experimentális lipoidlerakódás dinamikájának sokoldalú vizsgálatát.

IRODALOM

Adams, C. W. M., Bayliss O. B., Davison, A. N. és *Ibrahim. M. R. M.:* J. Path. et Bact. **87**, 297 (1964).
Adams, C. W. M., és *Morgan S.:* Nature, **210**, 175 (1966).
Amenta, J. S. és *Waters, L. L.:* Yale J. Biol. Med. **33**, 112 (1960).
Anderson, A. J.: Biochem. J., **88**, 460 (1963).

Berenson, G. S.: Circulation Res. **7,** 889 (1959).
Bernfeld, P., Donahue, V. és *Berkowitz, M. E.:* J. Biol. Chem, **226,** 51 (1957).
Bernfeld, P.: In: The Lipoproteins. Methods and Clinical Significance R.: Karger, Basel, 24. (1958).
Biggs, M. W. és *Kritchevsky D.:* Circulation **4,** 34 (1951).
Bihari-Varga, M., Gergely, J., és *Gerő, S.:* Orv. Hetil., **104,** 2130 (1963).
Bihari-Varga, M., Gergely, J., és *Gerő S.:* J. Atheroscler. Res. **4,** 106 (1964).
Bihari-Varga, M.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **45,** 220 (1965).
Bihari-Varga, M. és *Gerő, S.* Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **29,** 273 (1966).
Böttcher, C. J. F., Woodford, C., terHaar Romeny-Wachter, E., Boelsma-Van Houte, és *C. M. van Gent,* Lancet, I 1378 (1960).
Bredt, H.: Virchows Arch. path. Anat. **308,** 60 (1941).
Buck, R. C.: J. Histochem. Cytochem. **3,** 435 (1955).
Buddecke, E. és *Hoppe-Seyler's.* Z. physiol. Chem. **318,** 33 (1960).
Büchner, F.: Klin. Wschr. **34,** 777 (1956).
Christensen, S.: J. Atheroscler. Res. **1,** 140 (1961).
Christensen, S.: J. Atheroscler. Res. **4,** 151 (1964).
Dayton, S., Hashimoto, S., és *Jessamy J.:* J. Atheroscler. Res. **1,** 444 (1961).
Dévényi, T., Bihari-Varga, M., Jakab, L. és *Gergely, J.:* Kísérl. Orvostud. **15,** 326 (1963).
Duncan, L. E., Cornfield Jr., J. és *Buck, K.:* J. Clin. Invest. **41,** 1537 (1962).
Duncan, L. E., Buck Jr. K. és *Lynch, A.:* Science, **142,** 972 (1963).
Duncan, L. E., Buck Jr., K. és *Linch, A.:* J. Atheroscler. Res. **5,** 69 (1965).
Dyrbye, M. és *Kirk, J. F.:* J. Geront., **12,** 20 (1957).
Field, H., Swell, L, Schools, P. E., és *Treadwell, C. R.:* Circulation, **22,** 547 (1960).
Forman, D. T., MacCann, D. S., Mosher, R. E., és *Boyle, A.:* Circulation Res. **8,** 267 (1960).
Franzini, C.: Clin. Chim. Acta, **12,** 35 (1965).
Gerő, S., Gergely, J., Dévényi, T., Jakab, L., Székely, J. és *Virág, S:* Nature, **187,** 152 (1960).
Gerő, S., Gergely, J., Dévényi, T., Jakab, L., Székely, J., és *Virág, S.:* J. Atheroscler. Res. **1,** 67 (1961).
Gerő, S., Gergely, J., Jakab, L., Székely, J. és *Virág, S.:* J. Atheroscler. Res. **1,** 88 (1961).
Gerő, S., Gergely, J., Farkas, K., Dévényi, T., Kocsár, L., Jakab, L., Székely, J. és *Virág, S.:* J. Atheroscler. Res. **2,** 276 (1962).
Gerő, S., Gergely, J., Dévényi, T., Virág, S., Székely, J. és *Jakab, L.:* Nature, **194,** 1181 (1962).
Hauss, W. H. és *Junge-Hülsing, G.:* Deut. med. Wochschr., **86,** 763 (1961).
Hueper, W. C.: Am. J. Clin. Pathol, **26,** 559 (1956).
Kovalewski, K.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **101,** 536 (1959).
Krompecher, I.: Hypoxibiose und Mucopolysaccharid-Bildung in der Differenzierung und Pathologie der Gewebe sowie über den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Mucopolysacchariden. J. A. Barth, Lepzig. (1960).
Lorenzen, Ib,: Experimental Arteriosclerosis, Munksgaard, Copenhagen (1963).
Meyer, W. W.: Virchows Arch. path. Anat., **316,** 268 (1949).
Moon, H. D. és *Rinehart, J. F.:* Circulation, **6,** 481 (1952).
Newman, A. I. és *D. B., Zilversmit.:* J. Biol. Chem., **237,** 2078 (1962).
Okishio, T.: Med. J. Osaka Univ., **11,** 367 (1961).
Smith, E. B., J. Atheroscler. Res., **5,** 224 (1965).
Taylor, H. E.: Amer. J. Path., **29,** 871 (1953).
Tracy, R. E., Merchant, E. B. és *Kao, V. C.:* Circulation Res. **9,** 472 (1961).
Tracy, R. E., Dzoga, K. R. és *Wissler, R. W.:* Proc. Soc. Exp. Biol., **118,** 1095 (1965).
Watts, H. F.: Evolution of the atherosclerotic plaque. p. 117. Ed.: Jones, R. J. Univ. of Chicago Press (1963).
Zemplényi, T., Lojda, Z. és *Grafnetter, D.:* Circulation Res., **7,** 286 (1959).
Zilversmit, D. B., Shore, M. L., és *Ackerman, R. F.:* Ciculation **9,** 581 (1954).
Zilversmit, D. B. és *Newman, H. A.:* Circulation, **20,** 967 (1959).
Zilversmit, D. B., McCandless, E. L., Jordan P. H. és *Henly, W. S.,* és *Ackerman, R. F.:* Circulation, **23,** 370 (1961).

Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete

A BÉKASZÍVKAMRA-SEJTEK AKTIVITÁSI INDEXE

A NYUGALMI POTENCIÁL ÉS A NÁTRIUMSZÁLLÍTÓ RENDSZER AKTIVITÁSA KÖZTI ÖSSZEFÜGGÉS ELEMZÉSE BÉKASZÍVEN CELLULIN- ÉS ADRENALINHATÁS ALAPJÁN

KELEMEN KÁROLY, az orvostudományok kandidátusa
KECSKEMÉTI VALÉRIA, SCULTÉTY LÁSZLÓ és FRIEDMANN TAMÁS

Közlésre érkezett: 1967. V. 29.

Hodgkin és *Huxley* (1952a, 1952b) polip óriás—axonján voltage clamp módszerrel végzett vizsgálataik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az általuk felfedezett, a facilitált nátriumdiffúzióért felelős nátriumszállító rendszer aktivitása a depolarizációt közvetlenül megelőző membránpotenciál függvénye. A depolarizáció során a nátriumszállító rendszer fokozatosan inaktiválódik, majd a repolarizáció eredményeként ismét nyugvó, aktiválható állapotba jut. *Weidmann* (1956) ezeket az összefüggéseket borjú és juh Purkinje rostjain is igazolta. Békaszíven hasonló kísérleti elrendezés a sejtek kis átmérője (kb. 10 μ) miatt nem valósítható meg, viszont az egyes sejtek nyugalmi potenciáljának aránylag nagy fiziológiás szórása (a különböző szerzők által kapott *átlagértékek* is 58—85 mV között ingadoznak [*Woodbury*, *Woodbury* és *Hecht*, 1950, *Woodbury*, *Hecht* és *Christopherson*, 1951, *Trautwein* és *Zink*, 1952, *Kleinfeld*, *Stein* és *Meyers* 1954, *Hecht*, 1957, *Ware*, *Bennett* és *McIntyre*, 1957, *Brady* és *Woodbury*, 1960, *Ware*, 1961, *Niedergerke* és *Orkand*, 1966a)] megfelelően nagyszámú, statisztikai feldolgozásra alkalmas adat birtokában lehetőséget nyújt a nyugalmi potenciál nagysága és a nátriumszállító rendszer aktivitásának indikátoraként felfogható depolarizációs sebesség (az akciós potenciál felszálló szárának meredeksége), illetve a fordított potenciál (overshoot) közti összefüggés elemzésére. Megfelelő számú adat összegyűjtésére a transzmembrán potenciálok általunk kidolgozott magnetofonos regisztrálási módszere nyújtott módot.

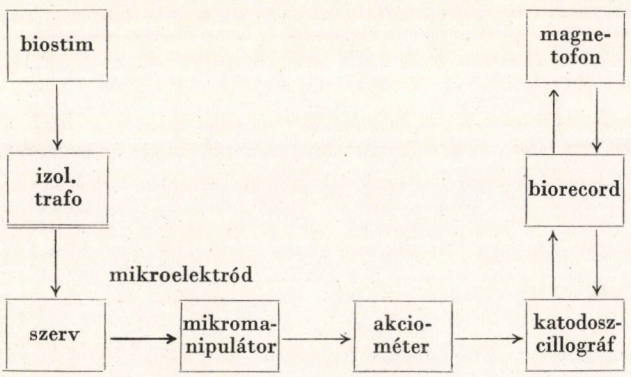
A kérdés elemzését új szempontból tette lehetővé egy eddig ismeretlen sejtmembrán anyag, a *Knoll* által felfedezett cellulin (*Knoll*, 1961) alkalmazása. A cellulin erős kardiotonikus hatású anyag (*Knoll* és mtsai, 1955a, 1955b), és olyan erős káliumantagonista hatással rendelkezik a békaszíven, hogy ennek alapján specifikus módon titrálható (*Knoll*, *Kelemen*, *Knoll*, 1962, *Knoll*, 1965). A cellulin szerepet játszik az izolált békaszív magas káliumkoncentrációhoz történő alkalmazkodásában (*Knoll*, *Kelemen*, *Knoll*, 1965). A cellulin jelentősen és specifikusan fokozza a szívizomsejtek facilitált nátriumdiffuzióját (*Kelemen*, *Kecskeméti*, *Knoll*, 1965). Biológiai vizsgálatokhoz alkalmas béka- és emlősszíven egyaránt hatékony cellulinpreparátumok békabőrből állíthatók

elő (*Knoll, Scheiber, Magyar* és mtsai, 1965). Vizsgálatainkban ezt a *Knoll* által cellulin-A-nak nevezett, organikus kalciumkomplex molekulának feltételezett (*Knoll* és mtsai, közlés alatt) állapotformát használtuk fel. Elemzésünkben felhasználjuk a cellulin hatásmódjának igazolására közölt adataink (*Kelemen, Kecskeméti, Knoll*, 1965) egy részét is.

Módszerek

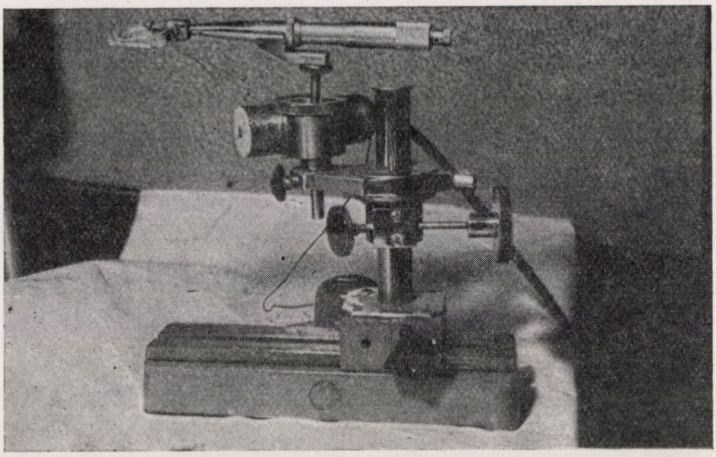
Békaszívsejtek transzmembrán potenciáljának vizsgálata esetén az intracelluláris technika alkalmazásakor követett szokásos eljárás (az oszcilloszkópon megjelenő potenciálok direkt fényképezése az ernyőn) meglehetősen nehézkes, miután az akciós potenciál (AP) különböző komponenseinek elemzéséhez az elektromos választ a regisztráló oszcilloszkóp különböző vízszintes eltérítési sebességei mellett kell lefényképezni, aminek feltétele, hogy ugyanarról a sejtről — intakt állapotban — aránylag tartós válaszsorozatot kapjunk. Ez a békaszívsejtek kis átmérője és a szövet mozgása miatt az eseteknek csak kisebb részében sikerül. E nehézségek áthidalására magnetofonos regisztrálási eljárást dolgoztunk ki, miután az ily módon rögzített akciós potenciál, változatlan formában, ismételten visszajátszható az oscilloszkópra, és a komponensek teljes analízise rövid AP sorozat esetén, sőt elvileg akár egyetlen AP felvétele után is elvégezhető. Mivel a szívizom akciós potenciálja egyenáramú (izoelektromos) és lassú komponenseket (nyugalmi potenciál, plató, kezdeti repolarizáció) is tartalmaz, a magnetofonos regisztrálás és visszajátszás csak a bioelektromos jel megfelelő konvertálása, illetve dekonvertálása útján oldható meg.

A transzmembrán potenciálok regisztrálására szolgáló teljes berendezés *blokksémája* az 1. ábrán látható. A szervet izoláló transzformátoron keresztül, négyszögimpulzusokkal ingereljük. A transzmembrán potenciálok elvezetése kézzel húzott, kb. 0,5 μ csúcsátmérőjű, 3 M KCl oldattal töltött, 5—15 megohm ellenállású kapilláris mikroelektróddal történik. A mikroelektród mozga-



1. ábra. A transzmembrán potenciálok regisztrálására szolgáló berendezés blokksémája

tására gömbcsuklós, mikrométercsavarral beállítható mikromanipulátort használunk (2. ábra). A negatív kapacitású elektrométer erősítő (Akciométer) dolgozza fel a mikroelektródon kapott jelet, ennek bemeneti fokozata, a 2. ábrán látható módon, a mikromanipulátorra van felszerelve. Az Akciométer erősítő egyenáramú oszcilloszkópra csatlakozik. Az oszcilloszkópon történő



2. ábra. Gömbcsuklós mikromanipulátor a negatív kapacítású elektrométer erősítő bemenet fokozatával

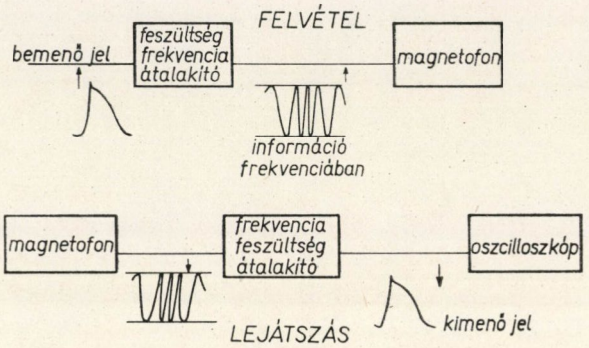
megfigyeléssel egyidejűleg a jelet frekvencia modulációs konverteren (Biorecord) keresztül magnetofonszalagra rögzítjük. A rögzített jel a Biorecord deconverter egységén keresztül az oszcilloszkópon visszajátszható.

A házi előállítású *izoláló transzformátor* szekunder tekercsének földkapacitása kb. 5 pF értékű, így az oszcilloszkópon az ingerbetörés az alkalmazott 20 V ingerlés mellett minimális, és a potenciálok regisztrálását nem zavarja.

A vizsgált szerv lappangási és ingerületvezetési idejének kompenzálására az oszcilloszkóp sugarát a stimuláló négyszögimpulzushoz képest később indítjuk („postpulse"). Ez a megoldás eltér a szokásos biológiai ingerlők „prepulse" megoldásától. Ez teszi lehetővé, hogy az aránylag hosszú (esetleg több száz msec) lefutású akciós potenciál aránylag rövid (0,5—5 msec-os) szakaszát (felszálló szár) az oszcilloszkóp ernyőjén széthúzva megfigyeljük.

Az *Akciométer* szintén házi előállítású, bemeneti fokozata egy katódkövető erősítő, elektrométer üzemmódban. Az alkalmazott elektroncső anódfeszültségének és anódáramának optimális beállításával sikerült elérni, hogy a szövetet terhelő rácsáram maximálisan 10^{-12} A értékű, tehát biológiai hatása elhanyagolható. A katódkövető erősítő bemeneti kapacitásának kompenzálását az Akciométer egységben található kompenzáló erősítő végzi. 5—20 MOhm elektródellenállás mellett az Akciométer felfutási ideje maximum 40 μsec.

Az Akciométer a szokásos megoldásokkal ellentétben, teljesen hálózati táplálású, külön telepet nem igényel. Elektrométer csőként konvencionális pentodát használtunk fel, trioda kapcsolásban, az elektroncső fűtőfeszültséget tranzisztoros feszültségstabilizátorral tápláljuk. A készülék egyben kalibrátort is tartalmaz, 0—400 mV-ig, 1,10 és 100 mV dekadikus lépésekben.



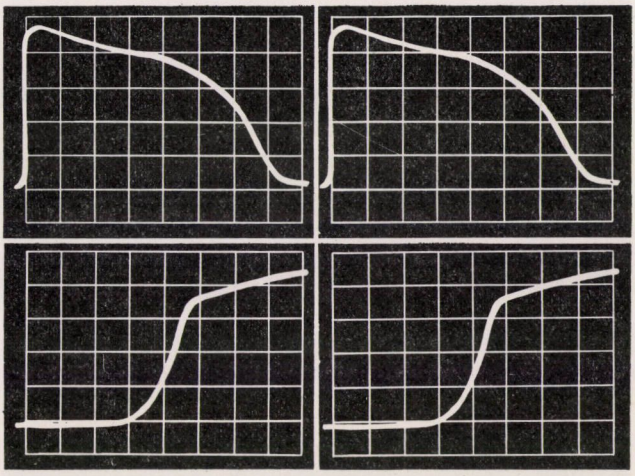
3. ábra. A frekvencia-modulációs konvertálás és dekonvertálás elve

Az oszcilloszkópon megfigyelt jel magnetofonos rögzítéséhez szükséges konvertálást és dekonvertálást a házi gyártású *Biorecord* végzi *(Scultéty*, 1964). A 3. ábrán látható a konvertálás (feszültség-frekvencia konverzió) és dekonvertálás (frekvencia-feszültség konverzió) elve.

Felvételnél az oszcilloszkóp egyenáramú erősítőjének kimenetén kapott jellel relaxációs oszcillátor frekvenciáját moduláljuk. A relaxációs oszcillátor frekvenciája lineárisan függ a vezérlő jel feszültségétől *(feszültség-frekvencia konverzió)*. A frekvencia-modulált jelet szűrés után vezetjük a magnetofonra (felvétel). A regisztrálandó potenciál 120 mV-os tartományán belül a relaxációs oszcillátor frekvenciája 8—20 kHz között változik.

Visszajátszásnál a magnetofonszalagon frekvenciában tárolt információt a *frekvencia-feszültség konverter* az eredeti jellé alakítja vissza. A frekvencia-feszültség konverter egységben a magnetofonszalagról visszakapott változó frekvenciájú jelet kétfokozatú limiter egység uniformizált alakú négyszögjellé alakítja át, aminek frekvenciája a szalagon rögzített jel frekvenciájával azonos. Az uniformizált, változó frekvenciájú négyszögjel RC elemekből felépített passzív számláló típusú diszkriminátort vezérel, aminek kimenetén, megfelelő szűrés után, az információt eredeti formájában kapjuk vissza. A frekvencia-modulációs technikával sikerült elérni, hogy a magnetofonszalag pontatlan felfekvéséből eredő káros amplitudó-moduláció hatása a dekonverter kimenetén nem jelentkezik.

A teljes felvevő és visszajátszó rendszer frekvenciasávja 0—600 Hz, tehát a transzmembrán potenciál egyenáramú komponenseit is teljes hűséggel átvisszük. A nem-lineáris torzítás kb. 2%. A teljes átviteli zaj a bemeneti feszültségtartományra (120 mV) vonatkoztatva maximálisan 1%.



4. ábra. Békaszívkamra-sejt akciós potenciálja (fent) és nagyobb vízszintes eltérítési sebességgel kihúzott felszálló szára (lent). Bal oldalt: direkt felvétel az oszcilloszkóp ernyőjéről a behatolás idején. Jobb oldalt: ugyanaz a potenciál magnetofonszalagról visszajátszva. Erősítés: 20 mV/cm (függőlegesen). Vízszintes eltérítés: Fent: 40 msec/cm. Lent: 1 msec/cm

Felvételkor az oszcilloszkópot indító impulzust is rögzítjük a magnetofonszalagon, ez biztosítja visszajátszásnál az oszcilloszkóp sugarának megfelelő pillanatban történő indítását. Ily módon a visszajátszáskor is vizsgálni tudjuk mind az akciós potenciált, mind — nagyobb sugáreltérítési sebességgel — az akciós potenciál felszálló szárát (4. ábra).

A magnetofonfelvétel és -visszajátszás 9,5 cm/sec sebességgel történik. E célra alkalmas bármely általános célú magnetofon, amellyel még 20 kHz körüli frekvenciájú jel rögzíthető és visszajátszható.

A kísérleteket béka (Rana esculenta) szívkamráján végeztük. A szívet Straub kanülre kötöttük, majd Ringer oldattal végzett alapos kimosás után a kamrát a pitvarkamrai határtól kissé disztálisan lemetszettük és tengelyével párhuzamosan a csúcstól a bázisig terjedő metszéssel felvágtuk. Az így kapott háromszögletű kamra lemezt endocardiális felszínével felfelé kiterítve felül nyitott szervedénybe helyeztük. A bázist (a háromszög alapját) két fonállal enyhén megfeszítve, többé-kevésbé immobilizáltuk. A megfelelő fekvés (a mikroelektróddal való hozzáférhetőség) biztosítására a kamralemez alá plexiből készült hengerszeletet helyeztünk. A mikroelektróddal a bázis mentén hatoltunk be. A szervet a csúcs közelében elhelyezett bipoláris platinaelektróddal ingereltük 20 V, 0,5 msec, 0,6 Hz paraméterű derékszögű impulzusokkal.

A szervedény 3 ml tápoldatot tartalmazott. A kísérletekben használt Ringer oldat összetétele a következő: Na^+ 113,2 mEq/l, K^+ 1,0 mEq/l, Ca^{2+} 1,8 mEq/l, Cl^- 114,8 mEq/l, HCO_3^- 1,2 mEq/l. A csökkentett NaCl-tartalmú (92,6, illetve 71,9 mEq/lNa^+) oldatok ekviozmotikus mennyiségű szaccharózt tartalmaztak. A vizsgált anyagokat (adrenalin HCl, cellulin—A-t tartalmazó békabőrből előállított liofilizált kivonat *(Knoll, Scheiber, Magyar* és mtsai, 1965) a fenti oldatokban oldottuk.

A cellulin hatását oly módon vizsgáltuk, hogy a Ringer oldatba helyezett kamrához 1½—2 órás kontrollvizsgálat után adtuk hozzá a cellulintartalmú oldatot (1. és 2. táblázat adatai), részben korábbi kísérleteink adatait használtuk fel *(Kelemen, Kecskeméti, Knoll* 1965), melyekben a Straub kanülön izolált békaszíveket 20 percig cellulintartalmú oldatban működtettük és ezután metszettük le a kamrát. Ezekben a kísérletekben a kontrollértékeket párhuzamos kísérletekben, más kamrákon nyertük (2. és 3. kísérletsorozat). Az adrenalin hatását minden esetben önkontrollal vizsgáltuk.

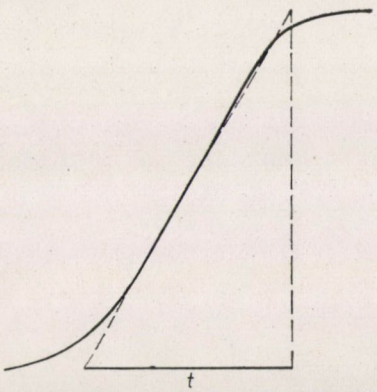
A kísérleteket szobahőmérsékleten, oxigenizálás nélkül végeztük. A potenciálokat magnetofonnal regisztráltuk és a magnetofonról visszajátszva fényképeztük az oszcilloszkóp ernyőjéről. Az akciós potenciál felvételre 40, illetve 80 msec/cm, a felszálló szár elemzésére 1—2—5 msec/cm sugárátfutási sebességet alkalmaztunk. A felvételek értékelése fényképészeti nagyítóval kivetítve történt. Az értékelésnél minden akciós potenciált figyelembe vettünk, melynek a) nyugalmi potenciálja az 50 mV-ot meghaladta, b) a repolarizáció során a membránpotenciál a kiindulási nyugalmi potenciálra tért vissza, c) sem a felszálló szár középső meredek szakaszán, sem a repolarizáció során nem mutatkozott „csomó". Ugyanazon sejtről regisztrált hosszabb AP sorozat esetén, ha a potenciálok nem voltak teljesen egyformák, a legnagyobb nyugalmi potenciálú, illetve ezeken belül a legnagyobb depolarizációs sebességű AP-t értékeltük. A felszálló szársebesség (depolarizációs sebesség) meghatározásánál a görbék középső, legmeredekebb 50%-os szakaszát vettük figyelembe.

A szignifikancia vizsgálatokat *t* teszttel végeztük. Az 1. és 3. táblázaton feltüntetett szórásértékek minden esetben standard deviációt jelentenek, és nem a középérték standard hibáját.

A különböző időszakokban — egyébként azonos feltételek mellett — végzett kísérletek némileg eltérő eredményei (1., 4. és 5., illetve 3. és 6. kísérletsorozat kontrollértékei) részben a békaszív viselkedésének ismert szezonális ingadozásaival magyarázhatók. A békaszív egyes elektrofiziológiai paramétereinek szezonális ingadozásait másik munkánkban elemezzük *(Kelemen, Kecskeméti, Friedmann*, 1967. közlés alatt).

Eredmények és diszkusszió

Az 1. táblázaton a depolarizációs sebesség (DS) és a fordított potenciál (FP) értékeket a nyugalmi potenciál (RP) nagysága szerint csoportosítottuk. Látható, hogy a nátriumpermabilitás (helyesebben a nátriumszállító rendszer aktivitása) indikátorainak tekintett paraméterek nagysága, a jelentős szórás ellenére, békaszívkamra-sejteken is nyilvánvaló összefüggést mutat a nyugalmi potenciál nagyságával.



5. ábra. Az aktivitási index értelmezése (részleteket lásd a szövegben)

Az összefüggés természetéről közelebbi felvilágosítást kapunk, ha a sejt millivoltban kifejezett akciós potenciál értékét elosztjuk a V/sec-ben kifejezett depolarizációs sebességgel. A hányados msec dimenziójú[1] és azt az időtartamot reprezentálja, amely alatt a sejt a kísérletekben mért (a középső 50%-os szakasznak megfelelő) depolarizációs sebességgel a nyugalmi potenciállal jellemezhető nyugalmi állapotból az akciós potenciál csúcsával jellemezhető maximálisan depolarizált állapotba jutna (5. ábra, *t*). Az egyes sejtekre számított ilyen hányadosok átlagértékei a különböző nyugalmi potenciáltartományokban gyakorlatilag állandó értékeket adnak (2. táblázat). Ez a nyugalmi potenciál, fodított potenciál és depolarizációs sebesség értékekből derivált index tehát adott feltételek mellett valamennyi békaszívkamra-sejtre — nyugalmi potenciáljától függetlenül — jellemző, és a nátriumszállító rendszer aktivitását fejezi ki. Ezt az értéket ennek alapján a békaszívkamra-sejtek *aktivitási index*ének nevezzük. A békaszívkamra-sejtek nátriumszállító rendszerének aktivitása Ringer oldatban ilyen módon 3,78 aktivitási indexszel jellemzhető. Mint a 2. táblázat mutatja, a nátriumpermeabilitást specifikusan fokozó cellulin hatására az aktivitási index jelentősen csökken (2,81).

[1] $\dfrac{\text{AP} = \text{akciós potenciál (mV)}}{\text{DS} = \text{Depolarizációs sebesség (V/sec)}} = \text{Aktivitási index (msec)}$

MTA V. Oszt. Közl. XVIII, 1967

1. táblázat

A békaszívkamra-sejtek akciós potenciáljának depolarizációs sebessége és fordított potenciálja a nyugalmi potenciál függvényében Ringer oldatban és 1 E/ml cellulint tartalmazó Ringer oldatban.
(Középérték és standard deviáció)

Kísérl. sorsz.	Oldat összetétele	Depolarizációs sebesség (V/sec)					Fordított potenciál (mV)				
		51—90 mV	51—60 mV	61—70 mV	71—80 mV	81—90 mV	51—90 mV	51—60 mV	61—70 mV	71—80 mV	81—90 mV
		Nyugalmi potenciál mellett					Nyugalmi potenciál mellett				
1.	Ringer oldat n = 153 RP $\bar{x} = 67{,}73 \pm 6{,}93$	20,44 ±7,57	16,33 ±4,67	19,44 ±5,66	22,48 ±6,65	33,01 ±12,50	7,16 ±4,23	5,90 ±3,71	6,90 ±3,69	7,45 ±4,83	11,91 ±3,53
1. a.	Ringer oldat + 1 E/ml cellulin n = 225 RP $\bar{x} = 69{,}97 \pm 7{,}81$	31,23 ±9,07	23,54 ±5,69	28,10 ±5,56	33,38 ±7,17	42,60 ±10,04	13,51 ±5,90	9,23 ±4,54	13,45 ±5,35	14,90 ±5,87	15,25 ± 5,33

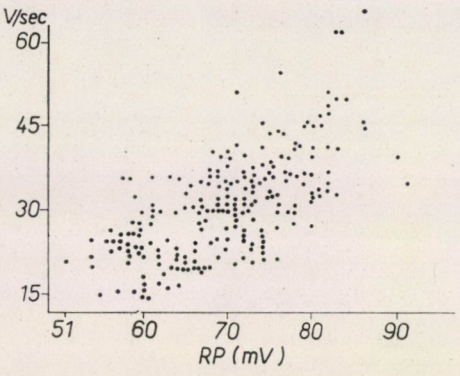
2. táblázat

A békaszívkamra-sejtek aktivitási indexe (AP/DS) Ringer oldatban és 1 E/ml cellulint tartalmazó Ringer oldatban

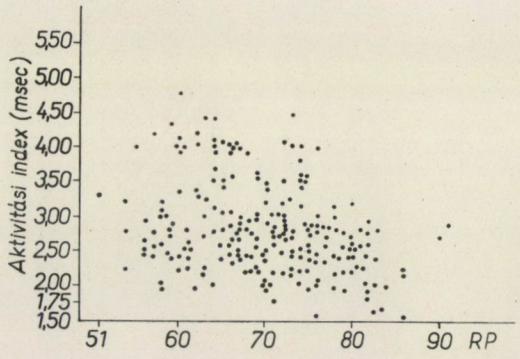
Kísérl. sorsz.	Oldat összetétele	Aktivitási index nyugalmi potenciál tartományonként					Eltérés	Megfigyelések száma nyugalmi potenciál tartományonként					Csoporton belüli közös variancia
		51—90 mV	51—60 mV	61—70 mV	71—80 mV	81—90 mV	P	51—90 mV	51—60 mV	61—70 mV	71—80 mV	81—90 mV	
1.	Ringer oldat	3,78	3,88	3,74	3,84	3,33	<0,1%	153	38	64	40	11	1,03
1.a.	Ringer oldat + 1 E/ml cellulin	2,81	2,99	2,95	2,77	2,43		225	36	82	74	33	0,41

A depolarizációs sebesség függését, illetve az aktivitási index függetlenségét a nyugalmi potenciáltól az egyik kísérletsorozat valamennyi adatát feltüntető pontdiagramok igazolják (6., 7. ábra).

Mivel az aktivitási index szórása is igen tekintélyes, az összefüggés általában annál világosabban mutatkozik, minél több adatból számítjuk. Más-



6. ábra. A depolarizációs sebesség (V/sec) a nyugalmi potenciál (mV) függvényében (l. a. sz. kísérletsorozat adatai)



7. ábra. Az aktivitási index a nyugalmi potenciál függvényében (l. a. sz. kísérletsorozat adatai alapján)

részt azonban az egyes szívek között szisztémás különbségek is fennállhatnak, ami fokozza a szummáris szórást. Ez az oka annak, hogy az aktivitási index állandósága ugyanazon szívkamra különböző sejtjeire vonatkozóan néha jobban demonstrálható, mint az összesített adatokon. Ilyen kísérlet adatait mutatja a 8. és 9. ábra, ahol egyértelmű az aktivitási index állandósága, a nyugalmi potenciál nagy szórása mellett, és a cellulin hatása is igen demonstrábilis.

MTA V. Oszt. Közl. XVIII, 1967

3. táblázat

Cellulin és adrenalin hatása a békaszívkamra-sejtek akciós potenciáljának depolarizációs sebességére és fordított potenciáljára fiziológiás és csökkentett nátriumtartalmú ionmiliőben (középérték és standard deviáció)

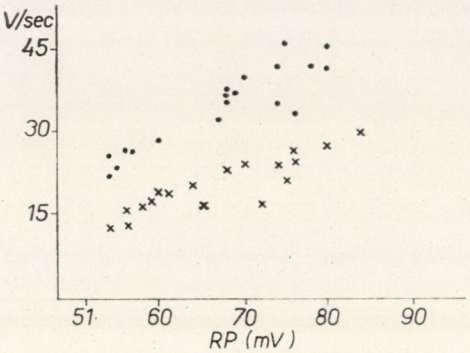
Kísérlet sorozat sz.	Oldat összetétele	Depolarizációs sebesség (V/sec)					Fordított potenciál (mV)				
		51— 90 mV	51—60 mV	61—70 mV	71—80 mV	81—90 mV	51—90 mV	51—60 mV	61—70 mV	71—80 mV	81—90 mV
		nyugalmi potenciál mellett					nyugalmi potenciál mellett				
2.	0,53% NaCl-tartalmú Ringer oldat n = 89 RP = 64,59±6,93 mV	15,94 ±6,90	13,53 ±5,53	16,85 ±7,95	17,76 ±5,88	—	3,53 ±4,61	1,41 ±3,85	3,97 ±4,35	5,77 ±4,97	—
2.a.	u. a. + 1 E/ml cellulin n = 148 RP = 64,02±7,22 mV	24,01 ±7,85	20,73 ±6,36	25,12 ±7,34	29,46 ±8,33	—	15,33 ±6,91	13,90 ±7,41	15,87 ±6,39	17,63 ±5,97	—
3.	0,41% NaCl-tartalmú Ringer oldat n = 86 RP = 63,12±8,85 mV	12,64 ±5,59	11,54 ±6,33	13,26 ±5,34	13,77 ±2,59	18,60 ±4,77	2,67 ±4,92	0,87 ±4,06	3,42 ±5,11	5,47 ±4,63	8,99 ±4,87
3.a.	u. a. + 1 E/ml cellulin n = 93 RP = 64,68±10,70 mV	24,68 ±16,62	18,40 ±6,68	22,81 ±5,57	27,18 ±8,47	35,00 ±7,01	18,48 ±7,53	16,73 ±8,42	18,86 ±5,48	19,83 ±7,42	21,04 ±5,56
4.	Ringer oldat n = 94 RP = 68,94±9,33 mV	23,54 ±8,27	17,87 ±5,02	20,07 ±5,62	27,39 ±7,33	33,11 ±8,92	8,14 ±5,52	7,10 ±4,97	8,06 ±5,83	7,48 ±4,82	12,12 ±5,84
4.a.	u. a. + 10^{-6} g/ml adrenalin n = 124 RP = 66,18±9,17 mV	21,31 ±7,77	16,47 ±6,31	18,71 ±6,70	25,18 ±5,58	29,89 ±6,64	11,48 ±6,61	9,50 ±5,20	9,06 ±6,63	14,27 ±5,38	15,56 ±8,17
5.	Ringer oldat n = 87 RP = 57,48±5,99 mV	18,08 ±6,63	15,43 ±4,62	21,40 ±7,08	26,98 ±6,56	—	9,87 ±5,28	9,24 ±5,31	10,70 ±5,30	11,82 ±4,64	—
5a.	u. a. + $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml adrenalin n = 117 RP = 56,61±5,87 mV	17,02 ±7,22	12,95 ±4,76	18,92 ±4,39	24,84 ±7,73	—	16,28 ±5,48	14,85 ±5,42	17,42 ±4,97	18,46 ±5,36	—
6.	0,41% NaCl-tartalmú Ringer oldat n = 64 RP = 68,73±5,01 mV	12,14 ±5,99	11,24 ±6,61	10,70 ±5,01	13,63 ±6,77	13,75 ±5,02	6,06 ±6,27	4,12 ±4,46	5,94 ±6,03	6,36 ±7,27	8,25 ±6,32
6.a.	u. a. + 10^{-6} g/ml adrenalin n = 81 RP = 66,95±7,98 mV	12,08 ±6,57	9,80 ±5,03	10,99 ±6,08	14,93 ±7,78	14,32 ±6,12	10,64 ±8,08	10,00 ±4,20	11,72 ±7,58	8,53 ±10,70	10,77 ±7,94

4. táblázat

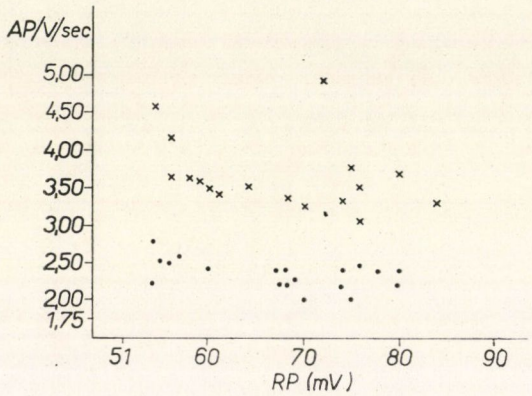
Cellulin és adrenalin hatása a békaszívkamra-sejtek aktivitási indexére (AP/DS) fiziológiás és csökkentett nátriumtartalmú ionmiliőben

Kísérlet sorozat sz.	Oldat összetétele	Aktivitási index nyugalmi potenciál tartományonként					Eltérés	Megfigyelések száma nyugalmi potenciál tartományonként					Csoporton belüli közös variancia
		51—90 mV	51—61 mV	61—70 mV	71—80 mV	81—90 mV	P	51—90 mV	51—60 mV	61—70 mV	71—80 mV	81—90 mV	
2.	0,53% NaCl-tartalmú Ringer oldat	4,77	4,97	4,65	4,73	—	<0,1%	89	30	38	21	—	2,63
2a.	u. a. + 1 E/ml cellulin	3,56	3,76	3,36	3,44	—		148	67	51	30	—	1,17
3.	0,41% Na-Cl tartalmú Ringer oldat	5,55	5,42	5,60	5,82	5,37	<0,1%	86	41	29	14	2	5,29
3a.	u. a. + 1 E/ml cellulin	3,90	4,01	4,03	3,88	3,37		93	25	19	40	9	1,59
4.	Ringer oldat	3,53	3,82	3,75	3,27	3,12	~5%	94	20	32	31	11	1,18
4.a.	u. a. + 10^{-6} g/ml adrenalin	3,83	3,96	4,04	3,62	3,60		124	35	38	36	15	0,98
5.	Ringer oldat	4,04	4,27	3,72	3,45	—	<0,1%	87	53	29	5	—	1,37
5.a.	u. a. + $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml adrenalin	4,98	5,18	4,73	4,75	—		117	62	30	25	—	1,35
6.	0,41% NaCl-tartalmú Ringer oldat	7,82	7,44	8,19	7,61	7,36	~80%	64	7	27	26	4	13,60
6.a.	u. a. + 10^{-6} g/ml adrenalin	7,97	8,32	8,00	7,96	7,26		81	11	43	19	8	15,15

Az aktivitási index, mint a nátriumszállító rendszer aktivitását kifejező, a nyugalmi potenciáltól független állandó viszonyszám, a nátriumszállítást befolyásoló egyéb beavatkozások után is érvényes marad. A 3. táblázat a békaszívkamra-sejtek depolarizációs sebességét és fordított potenciálját mutatja a nyugalmi potenciál függvényében 18,3, illetve 36,6%-kal csökkentett külső



8. ábra. A depolarizációs sebesség V/sec a nyugalmi potenciál (mV) függvényében, ugyanazon békaszívkamrán Ringer oldatban és 1 E/ml cellulint tartalmazó Ringer oldatban. × × × Kontroll. . . . Cellulin



9. ábra. Az aktivitási index a nyugalmi potenciál függvényében, a 8. ábra adataiból számítva. × × × Kontroll. . . . Cellulin

nátriumkoncentráció mellett, valamint különböző nátriumkoncentrációjú oldatokban cellulin és adrenalin hatása esetén. A két paraméter függése a nyugalmi potenciáltól az összes vizsgált feltétel mellett megmarad. Mint a 4. táblázaton látható, a békaszívkamra-sejtek nátriumszállító rendszerének aktivitása az összes vizsgált kísérleti feltételek mellett nyugalmi potenciáljuktól függetlenül jellemezhető a megfelelő aktivitási indexszel.

Tekintve, hogy ugyanazzal a mikroelektróddal, ugyanazon a kamrán egymásután a legkülönbözőbb nyugalmi potenciálú akciós potenciálokat regisztráltuk és 50—60 mV nyugalmi potenciál mellett is szabályos, tartós AP sorozatokat vezettünk el, valószínűnek tartjuk, hogy a nyugalmi potenciál szórása, — legalábbis részben — a kamrasejtek fiziológiás variációit tükrözi és az alacsony értékek nem tulajdoníthatók kizárólag a mikroelektród okozta membránsérülésből fakadó „shunt-effektusnak". Ugyanakkor az aktivitási index konstans volta, vagyis az a körülmény, hogy az egyidőben ingerületbe kerülő, különböző nyugalmi potenciálú sejtek nátriumszállító rendszere — adott extracelluláris feltételek mellett — statisztikusan azonos ideig marad aktív állapotban, a különböző sejtek depolarizációs folyamatának sajátos szinkronizációját jelenti.

A nátriumszállító rendszert befolyásoló tényezők (ionmiliő megváltozása, mediátorok, antifibrilláns és egyéb gyógyszerek) hatásának statisztikus értékelése esetén az aktivitási index változásának vizsgálata megbízhatóbb felvilágosítást adhat e tényezők hatásáról, mint a depolarizációs sebesség, vagy a fordított potenciál átlagának vizsgálata, miután ez kiküszöböli a nyugalmi potenciál megváltozásából vagy a vizsgált mintákban mutatkozó nem egyenlő megoszlásából származó torzításokat.

Az aktivitási indexek figyelembevételével az alábbiakat állapíthatjuk meg a vizsgált tényezőknek a nátriumszállító rendszerre gyakorolt hatásáról.

1. *Nátriumkoncentráció csökkentése a médiumban.* A külső nátriumkoncentráció 18,3—36,6%-os csökkentése mind a depolarizációs sebesség, mind a fordított potenciál jelentős csökkenését eredményezi (3. táblázat), anélkül, hogy megváltoztatná e paraméterek nyugalmi potenciállal való összefüggésének jellegét. Ennek megfelelően a különböző nyugalmi potenciálú sejtek továbbra is egységesen jellemezhetők a megfelelő aktivitási indexszel (4. táblázat). Alacsony nátriumtartalmú oldatban az aktivitási index számértéke magasabb, mint normális ionösszetétel mellett, miután a depolarizációs sebesség számszerűen jobban csökken, mint a fordított potenciál. Az aktivitási index számértékének növekedése azt jelenti, hogy alacsony nátriumtartalmú miliőben a nátriumszállító rendszer, noha egy-egy AP kapcsán kevesebb nátriumot transzportál (változatlan RP, kisebb FP), látszólag hosszabb ideig marad aktív állapotban, mint normális ionösszetétel mellett, vagyis a kevesebb nátriumot hosszabb idő alatt szállítja a sejt belsejébe. Ha a nátriumelvonás hatása csak a nátriumionokat befelé hajtó koncentrációgradiens csökkenése útján valósul meg, és a nátriumszállító rendszer aktiválódása (fokozott nátriumpermeabilitás kialakulása) és inaktiválódása (a nátriumpermeabilitás csökkenése az idő függvényében) változatlan marad, akkor az aktivitási index növekedése úgy magyarázható, hogy a lassúbb nátriumbeáramlás következtében lassabban csökken, illetve később fordul meg az elektrosztatikus gradiens és így további nátriumionok hatolhatnak be

a sejtekbe a nátriumszállító rendszer részleges inaktiválódása idején is, amikor normális ionmiliőben a jelentős elektrosztatikus gradiens már határt szab a további influxnak.

2. *Adrenalinhatás.* Adrenalin mind normális ionmiliőben, mind csökkentett nátriumtartalmú médiumban növeli a békaszívkamra-sejtek aktivitási indexét. Ez a növekedés — változatlan depolarizációs sebesség mellett — a fordított potenciál növekedéséből fakad. Az eredmények összhangban állnak *Antoni* és *Engstfeld* (1961), valamint *Engstfeld* és mtsai (1961) adataival, akik káliumbénítással végzett kisérleteikben szintén azt találták, hogy az adrenalin béka- és emlősszíven egyaránt növeli a fordított potenciált és nem befolyásolja a depolarizációs sebességet. Eredményeiket az adrenalin aktív transzportra gyakorolt stimuláló hatásával, a Na koncentrációgradiensének fokozódásával próbálják magyarázni. Ez a magyarázat véleményünk szerint kevéssé valószínű, miután a koncentrációgradiens fokozódása esetén a depolarizációs sebességnek is növekednie kellene.

Több szerző — főleg spontán ingerképzéssel rendelkező szívszöveten — a fordított potenciál növekedése mellett a depolarizációs sebesség némi fokozódását is észlelte. Ilyen adatokat közöltek béka sinus venosusról *Hutter* és *Trautwein* [1956], *Hutter* [1957], juh Purkinje rostról *Otsuka* [1957], valamint kutyaszív Purkinje rostjairól és a sinus tájékot is magában foglaló jobb pitvar szövetéről *Trautwein* és *Schmidt* [1960]. Miután ezekben a kísérletekben az adrenalin valamelyest növelte a nyugalmi potenciált is, a fordított potenciál és a depolarizációs sebesség változásait a nyugalmi potenciál növekedésének, vagyis az aktív káliumtranszport fokozódásának tulajdonítják. Ezt megerősíti, hogy *Trautwein* és *Schmidt* (1960) mesterségesen beállított és a kísérlet során stabil szinten tartott nyugalmi potenciál mellett Purkinje roston nem kapott változást adrenalin hatására a nátriumtranszportot indikáló elektromos paraméterekben, sem normális ionösszetételű környezetben, sem a külső káliumkoncentráció 4-szeres emelésekor (10,8 mM/l), bár megemlítik, hogy a káliumkoncentráció emelése esetén adrenalin hatására a fordított potenciál látszólag aránytalanul nő. *Glitsch* és mtsai (1965) békapitvaron végzett közvetlen mérésekkel adrenalin hatására mind a Na, mind a K mindkétirányú mozgásának (eflux és influx) némi fokozódását találták, miközben az intracelluláris ionkoncentrációk gyakorlatilag változatlanok maradtak. Ők a különböző szerzők által kapott, részben ellentmondó adatokat úgy magyarázzák, hogy egyes szövetféleségeken az adrenalin a Na-transzportra, másokon pedig a K-transzportra gyakorolt hatása áll előtérben.

Békaszívkamrán statisztikus módszerrel nem tudtuk kimutatni az adrenalin nyugalmi potenciált növelő hatását, az aktivitási index növekedése pedig amellett szól, hogy az adrenalin a nyugalmi potenciáltól függetlenül fokozza a fordított potenciált. Döntő azonban az, hogy a pumpa-mechanizmus serkentése végkép nem ad magyarázatot az adrenalin nagyobb káliumkon-

centrációk szívbénító hatását antagonizáló tulajdonságára. Békaszíven a Ringer oldat káliumkoncentrációjának 10-szeres növelése (13,5 mM) esetén 10^{-6} g/ml adrenalin a működést az esetek jelentős részében megindítja anélkül, hogy a nyugalmi potenciál kimutathatóan megváltozna az adrenalin hozzáadása előtt, káliumbénulásban álló szív sejtjeinek nyugalmi potenciáljához (átlag 45 mV) viszonyítva; hasonlóképpen nem észleltünk nyugalmi potenciálváltozást 10-szeres káliumkoncentrációval (27 mM) megbénított macska bal fülcsén, sem a működést megindító adrenalin adagok hatására. Utóbbi megfigyelésünk összhangban áll *Engstfeld* és mtsai (1961) adataival.

Mindezek alapján feltételezzük, hogy a pumpa-mechanizmus serkentése mellett az adrenalin más módon is befolyásolja a békaszívkamra-sejtek — és valószínűleg más szívszövetek — elektromos működését is. A fordított potenciál növelése a depolarizációs sebesség befolyásolása nélkül legkézenfekvőbben úgy magyarázható, hogy az adrenalin késlelteti a nátriumszállító rendszer inaktiválódását, megnyújtja a rendszer aktivitásának időtartamát. Ilyen módon adrenalin hatására változatlan nátriumpermeabilitás mellett változatlan intenzitással hatolnak be a nátriumionok a sejtbe, a nátriumszállító rendszer inaktiválódásának késlekedése folytán azonban a beáramlás nem áll meg a fordított potenciál kontrollértékének megfelelő szinten, hanem a koncentráció gradiens az elektromos gradiens egyre fokozódó gátló hatásával szemben még további nátriumionokat juttat be, azaz a koncentráció gradiens, elektromos gradiens és transzport rendszer aktivitás által együttesen meghatározott végpont eltolódik (a Na influx áram és a K eflux áram magasabb pozitív membránpotenciálértéknél kerül egyensúlyba). Ennek megfelelően adrenalin normális ionmiliőben és csökkentett külső nátriumkoncentráció mellett egyaránt növeli a fordított potenciál és az aktivitási index értékét. Ez az elképzelés magyarázatot ad az adrenalin káliumantagonista hatására is (lásd alább).

Különböző — és részben ellentmondó — kísérleti adatok alapján több szerző következtet arra, hogy a békaszív akciós potenciáljában két depolarizációs mechanizmus különíthető el: a gyors depolarizációt egy második, lassúbb depolarizáció követi, mely utóbbi döntő szerepet játszik a fordított potenciál kialakulásában (*Wright* és *Ogata*, 1961, *Ware*, 1961, *Niedergerke* és *Orkand*, 1966). Nem zárható ki az sem, hogy az adrenalin ezt a második, lassúbb depolarizációs mechanizmust befolyásolja.

3. *Cellulinhatás.* Cellulin jelentősen növeli a békaszívkamra-sejtek fordított potenciálját (1. és 3. táblázat), 1 E/ml cellulin ilyen hatása meghaladja 10^{-6} g/ml adrenalin hatását, de nem éri el $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml effektusát. Az aktivitási index vizsgálatából azonban egyértelműen kiderül, hogy a cellulin hatásmódja az adrenalinétól merőben eltér. Cellulin — adrenalinnal ellentétben — a depolarizációs sebesség erőteljes fokozása útján csökkenti az aktivitási indexet (2. és 4. táblázat), azaz cellulin hatására a sejtek a kontrollnál lénye-

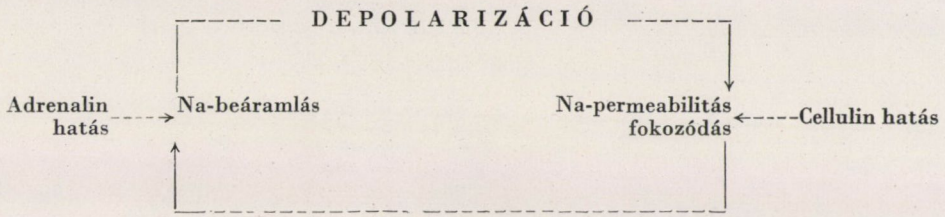
gesen rövidebb idő alatt érik el az akciós potenciálnak a kontrollét jóval meghaladó csúcsértékét. Ilyenkor tehát a nátriumszállító rendszer manifeszt aktivitási ideje megrövidül, ami úgy magyarázható, hogy a cellulin a nátriumpermeabilitást, az időegység alatt behatoló nátriumionok számát fokozza, a nátriumszállító rendszer inaktiválódásának késleltetése nélkül. A cellulin az ez idő szerint ismert egyetlen anyag, melynek számottevő hatása van a facilitált nátriumdiffúzióra és minden valószínűség szerint döntő szerepet játszik a nátriumszállító rendszer fiziológiás működésében. Adrenalin saját kísérleteink szerint más jelleggel hat és más szerzők sem következtetnek a nátriumpermeabilitásra gyakorolt jelentős hatására. Az acetilkolin feltételezett szerepét (*Nachmansohn*, 1955) sem sikerült igazolni és mint *Rudolph* (1961) összefoglalóan megállapítja: „Die für eine universelle Erregungssubstanz zu fordernde selektive Erhöhung der Na-Permeabilität, ist damit bis jetzt nicht gefunden worden".

A Cellulin-A kémiai természetét illetően *Knoll* már 1958-ban, majd későbbi munkákban (*Knoll*, 1958, 1961, 1965), ismételten felvetette azt a hipotézist, hogy ez a vegyület a sejtmembrán felületén elhelyezkedő organikus kalciumkomplex. Ezt a nézetet alátámasztja, hogy a cellulin különböző membránfelszínek káliumtúlsúlyos és kalciummentes oldattal való mosása, illetve perfúziója útján nyerhető (*Knoll*, 1961, *Knoll*, *Scheiber*, *Magyar* és mtsai, 1965). Lehet, hogy a cellulin negatív töltésű kalciumkomplex molekula, melyet elektrosztatikus és adszorptív erők kötnek a membránfelszínhez és a „leválasztó oldatban" a káliumtúlsúly depolarizáló hatása az elektrosztatikus erőket, a kalciumhiány pedig az adszorpciós erőket szünteti meg. Figyelembe véve a cellulinnak a nátriumtranszportra gyakorolt messzemenően specifikus hatását, lehet, hogy a cellulin valamilyen relációban van azzal a negatív töltésű kalciumkomplexnek feltételezett „nátriumszállító" molekulával, amelynek létezésére *Hodgkin* és mtsai (1949) elméleti számítások alapján gondoltak.

4. *Cellulin és adrenalin káliumantagonista hatásának mechanizmusa.* A cellulin és az adrenalin közös tulajdonsága, hogy mindkét anyag hatékonyan antagonizálja jelentős extracelluláris káliumkoncentrációk szívbénító hatását (*Knoll*, *Kelemen*, *Knoll* 1965). Az antagonizálható káliumkoncentrációk határa között azonban lényeges mennyiségi különbség van: adrenalin 1,0—10,0·10^{-6} g/ml koncentrációban maximálisan 16—18 mM K^+ hatását képes izolált békaszíven ellensúlyozni, míg 1 E/ml cellulin definíciószerűen minimálisan 27 mM extracelluláris káliumionnal szemben hatékony. A szívműködés restitúciójában a nyugalmi potenciál befolyásolása gyakorlatilag egyik esetben sem játszik szerepet.

Alacsony nyugalmi potenciál, tehát a nátriumszállító rendszer csökkent aktivitása esetén a működés restitúciója a nyugalmi potenciál helyreállítása nélkül az elektromos aktivitás ionelméletét figyelembe véve elvileg két úton képzelhető el: a) a restituáló tényező megváltoztatja a nyugalmi potenciál

és a nátriumpermeabilitás közti kölcsönviszonyt a nátriumpermeabilitás javára, azaz több nátriumszállító molekulát tesz hozzáférhetővé (10. ábra, cellulinhatás); vagy b) lehetővé teszi, hogy a csökkent aktivitású nátriumszállító rendszer változatlan aktivitással hosszabb ideig funkcionáljon és az öngerjesztő folyamat beindításához elegendő küszöbmennyiségű nátriumiont transzportáljon (10. ábra, adrenalinhatás).



10. ábra. A cellulin és az adrenalin káliumantagonista hatásának illusztrálása Weidmann (1956) sémáján

ÖSSZEFOGLALÁS

1. Módszert írtunk le békaszívsejtek transzmembrán potenciáljának magnetofonos regisztrálására és visszajátszására.

2. A módszer segítségével kapott, qualitatív célokat szolgáló statisztikai feldolgozásra alkalmas számú adat alapján megállapítottuk, hogy békaszívkamra-sejtek nyugalmi potenciáljának fiziológiai szórása igen jelentős, és békaszíven is törvényszerű összefüggés mutatkozik egyrészt a nyugalmi potentiál nagysága, másrészt az akciós potenciál depolarizációs sebessége és fordított potenciálja (overshoot) között.

3. Békaszívkamra-sejteken az akciós potenciál (mV) és a depolarizációs sebesség (V/sec) hányadosa a nyugalmi potenciáltól jóformán független, gyakorlatilag állandó értéket ad („aktivitási index"). Az aktivitási index változásai megbízható felvilágosítást adnak a membrán nátriumszállító rendszerére gyakorolt fiziológiai és farmakológiai hatásokról.

4. Az extracelluláris nátriumkoncentráció csökkentése a depolarizációs sebesség csökkenése következtében az aktivitási indexet jelentősen növeli.

5. Adrenalin mind fiziológiás, mind csökkentett nátriumtartalmú ionmiliőben kissé növeli az aktivitási index értékét, ami a fordított potenciál növekedéséből fakad, gyakorlatilag változatlan depolarizációs sebesség mellett. Adrenalin a membrán nátriumpermeabilitását nem befolyásolja, de megnyújtja a depolarizáció idejét, valószínűleg a nátriumszállító rendszer inaktiválódásának késleltetésével.

6. Cellulin a depolarizációs sebesség fokozása útján szignifikánsan csökkenti az aktivitási indexet. Cellulin az ez idő szerint ismert egyetlen anyag, mely a szívsejtek membránjának nátriumpermeabilitását (a nátriumszállító rendszer aktivitását) számottevően fokozza.

7. A cellulin káliumantagonista hatása a membrán nátriumpermeabilitásának fokozása útján, az adrenalin hasonló, de csak kisebb extracelluláris káliumkoncentrációval szemben érvényesülő hatása a nátriumszállító rendszer inaktiválódásának késleltetése útján magyarázható.

Köszönetet mondunk Dr. Juvancz Iréneusznak a statisztikai feldolgozáshoz nyújtott tanácsaiért, Gulyás Antalnak a mikromanipulátor elkészítéséért, és Nagy Lászlónénak értékes technikai segítségéért.

IRODALOM

1. *Antoni, H.* és *Engstfeld, G.:* Verhandl. Deutsch. Ges. Kreislauf. **27,** 232 (1961).
2. *Brady, A. J.* és *Woodbury, J. W.:* J. Physiol. **154,** 385 (1960).
3. *Engstfeld, G., Antoni, H.* és *Fleckenstein, A.:* Pflüger's Arch. **273,** 145 (1961).
4. *Glitsch, H. G., Haas, H. G.* és *Trautwein, W.:* Arch. exp. Path. u. Pharmak. **250,** 59 (1965).
5. *Hecht, H. H.:* Ann. N. Y. Acad. Sci. **65,** 700 (1957).
6. *Hodgkin, A. L.* és *Huxley, A. F.:* J. Physiol. **116,** 497 (1952a).
7. *Hodgkin, A. L.* és *Huxley, A. F.:* J. Physiol. **117,** 500 (1952b).
8. *Hodgkin, A. L., Huxley, A. F.* és *Katz, B.:* Arch. sci. Physiol. **3,** 129, (1949).
9. *Hutter, O. F.:* Brit. Med. Bull. **13,** 176 (1957).
10. *Hutter, O. F.* és *Trautwein, W.:* J. gen. Physiol. **39,** 715 (1956).
11. *Kelemen, K., Kecskeméti, V.* és *Friedmann T.:* Közlés alatt
12. *Kelemen, K., Kecskeméti, V.* és *Knoll, J.:* MTA. V. Oszt. Közl. **16,** 351 (1965).
13. *Kleinfeld, M., Stein, E.* és *Meyers, S.:* Circulation. Res. **2,** 488 (1954).
14. *Knoll, J.:* Klin. Wschr. **36,** 141 (1958).
15. *Knoll, J.:* Doktori disszertáció, Budapest, (1961).
16. *Knoll, J.:* MTA V. Oszt. Közl. **16,** 311 (1965).
17. *Knoll, J.:* III. Internat. Pharmacol. Congr. Abstracts of Communications, No. 500 p. 196. Sao Paolo, (1966).
18. *Knoll, J., Kelemen, K.* és *Knoll, B.:* Proc. XXII. Int. Cong. Physiol. Sci. Vol. II. p. 556 (1962).
19. *Knoll, J., Kelemen, K.* és *Knoll, B.:* MTA. V. Oszt. Közl. **16,** 327 (1965).
20. *Knoll, J. Scheiber, E., Magyar, K., Hadházy, P.* és *Friedmann, T.:* MTA. V. Oszt. Közl. **16,** 339 (1965).
21. *Knoll, J., Tardos, L., Komlós, E., Kelemen, K.* és *Balázsi, I.:* Acta Physiol. Hung. **8,** 173 (1955a).
22. *Knoll, J., Tardos, L., Komlós, E., Kelemen, K.* és *Balázsi, I.:* Acta Physiol. Hung. **8,** 187 (1955b).
23. *Nachmansohn, D.:* Erg. Physiol. **48,** 575 (1955).
24. *Niedergerke, R.* és *Orkand, R. K.:* J. Physiol. **184,** 291 (1966a).
25. *Niedergerke, R.* és *Orkand, R. K.:* J. Physiol. **184,** 312 (1966b).
26. *Otsuka, M.:* Pflüger's Arch. **226,** 512 (1958).
27. *Rudolph, G.:* Verhandl. Dtsch. Gesellsch. f. Kreislaufforsch. **27,** 93 (1961).
28. *Scultéty, L.:* Híradástechnika, **15,** 321 (1964).
29. *Trautwein, W.* és *Schmidt, R. F.:* Pflüger's Arch. **271,** 715 (1960).
30. *Trautwein, J.* és *Zink, K.:* Pflüger's Arch. **256,** 68 (1952).
31. *Ware, F.:* Am. J. Physiol. **201,** 1113 (1961).
32. *Ware, F. jr., Bennet, A. L.* és *McIntyre, A. R.:* Am. J. Physiol. **190,** 194 (1957).
33. *Weidman, S.:* Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser Med. Verlag. H. Huber, Bern (1956).
34. *Woodbury, L. A.* és *Hecht, H. H.:* Am. J. Physiol. **164,** 307 (1951).
35. *Woodbury, L. A., Woodbury, J. W.* és *Hecht, H. H.:* Circulation, **1,** 264 (1950).
36. *Wright, E. B.* és *Ogata, M.:* Am. J. Physiol. **201,** 1101, (1961).

Magyar Tudományos Akadémia
1967. évi közgyűlésén
az Orvosi Tudományok Osztálya
az Agrártudományok Osztálya
és a
Biológiai Tudományok Osztálya
által rendezett

A kemizáció egészségügyi problémái

című

közös tudományos ülésen elhangzott előadások

Szerkesztette:

DR. SÓS JÓZSEF
MTA lev. tag

DR. GÁTI TIBOR
az orvostudományok kandidátusa

Az ülés időpontja: 1967. május 4.
Az ülés helye: Magyar Tudományos Akadémia Díszterme
Budapest, V., Roosevelt tér 9.

MEGNYITÓ

BABICS ANTAL akadémikus

Igen Tisztelt Tudományos Ülés ! Igen Tisztelt Hallgatóság !

A civilizáció gyors fejlődése a tudomány és a technika hatalmas előrelendülése sok vonatkozásban megváltoztatta a ma emberének életmódját és mélyrehatóan átalakította a környezetét.

A civilizáció a nagyszerű eredmények mellett a környezeti feltételek megváltoztatásával egy sor új „kórokozó agens"-et is teremtett, amelyek a civilizációs betegségek alapjait képezik.

A XX. században feltűnő módon megszaporodott szív- és érrendszeri betegségek, a neurózisok, a caries, a daganatos betegségek, a diabetes és egyes specialisan foglalkozási betegségek.

Nyugodtan állíthatjuk, hogy vannak civilizációs betegségek, amelyeknek előidézésében bár sokfajta tényező szerepel, közülük azonban igen fontos helyre kell tennünk a környezetből származó vegyi hatást, a kemizációt.

A mezőgazdaságban a vegyi gyomirtószerek használatának elterjedése központi idegrendszeri és pajzsmirigy működési zavarok keletkezését idézheti elő. Az ipari üzemekből és közlekedésből származó kémiai anyagok főleg a levegő és a víz szennyeződésével veszélyeztetnek és károsítanak. Az élelmiszeripar is számos új anyagot használ, amelyek adott körülmények között károsak lehetnek. Nagyon jelentős világszerte a szükségtelen gyógyszerek felhasználása miatt fellépő kemizációs ártalom.

A vegyi anyagok közvetlen toxikus hatása mellett számolnunk kell azzal is, hogy megbontják a környezetünk biológiai egyensúlyát és azáltal közvetett módon is károsítják az egészséget.

Nyilvánvaló, hogy a kemizációnak vannak veszélyei és ezek elhárításánál abból kell kiindulni, hogy a vegyi hatások egy része szükséges velejárója a civilizációnak. A feladat tehát kettős: egyrészt csökkenteni kell a kemizáció veszélyeit, másrészt gondoskodni kell a szükségszerűen ilyen környezetben élő szervezetek ellenálló erejének fokozásáról.

Tanácskozásunk célja a kemizációs veszély áttekintése, megvizsgálása, a vegyi ártalmak pontos körülhatárolása, a védekezés alapelveinek kidolgozása.

E komoly feladatra vállalkoztak az Akadémia IV., V. és VIII. osztályának kutatói. Munkájukért köszönet illeti őket és remélhetően azt siker is követni fogja.

A tudományos ülést megnyitom és felkérem Sós József professzort, levelező tagot, a bevezető referátum megtartására.

MTA V. Oszt. Közl. XVIII, 1967

Budapesti Orvostudományi Egyetem Kórélettani Intézete

A KEMIZÁCIÓ EGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMÁI

SÓS JÓZSEF MTA lev. tag

A kemizáció a civilizáció fejlődésének egyik jelentős tényezője. Irányzat és szükségszerűség. A vegyi termékek uralják az egész életet. A vegyipar szintetikus termékeinek a számát még megítélni sem lehet. A vegyszerkatalógusok negyedszázad alatt sokszorosra duzzadtak. A vegyi termék az iparból bevonult a háztartásba is. Szintetikus festéket, aromát, tartósítószert stb. kapunk ételben és italban. Vegyszeres a mosás és a mosogatás is. A mezőgazdaság kemizációja rohamlépésben tör előre. A települések a víztisztítás, fertőtlenítés, a rovarok elleni küzdelem és sok más célból kénytelenek kommunálisan is vegyszereket használni.

Sajnos e fejlődés egészségügyileg gondokat is hozott. Egyes krónikus betegségek és az ún. civilizációs ártalmak nagyon megszaporodtak. Ebben az ember szervezetébe került idegen vegyületek kórokozó hatásának is jelentős a szerepe.

Foglalkozási betegségek alakulhatnak ki vérszegénységet kiváltó vegyszerek, pl. nitrotoluol származékok és halogénezett szénhidrogének hatása alatt. Bőrártalmak, túlérzékenységi folyamatok lépnek fel. Idült légúti betegségeket váltanak ki a közlekedés és ipar által termelt izgató gázok. Világrahozott fejlődési rendellenességeket okoznak feleslegesen szedett gyógyszerek is, de egyéb ok miatt a szervezetbe került vegyszerek is. Sok vegyület az idegrendszert támadja meg. Idült neurotoxikosis van sok neurosis, sőt baleset hátterében. A magas vérnyomás és ennek terhelése révén fejlődő ér- és szívkárosodásban is jelentős a vegyi tényező. A daganatos betegségek ijesztő mértékű terjedésében a kemizációs ártalom nemcsak hangsúlyos tényező, de egyúttal az a faktor, amely ellen lehetne védekeznünk.

Az előidézett ártalmak számáról a következőket mondhatjuk: kemizációs eredetű ipari és mezőgazdasági heveny mérgezés mintegy 5000—6000 lehet országunkban évente. A szenzibil eset még több. A rejtett idült következmények száma a fentieknek többszöröse. Végül azoknak az eseteknek a száma, amelyekben a kemizációnak cofaktor szerepe van, az előbbieket is sokszorosan felülmúlja. Bizonyos, hogy a betegségek többségében akad kemizációs részténye zető.

I. A mezőgazdasági kemizáció és veszélyei

A mai mezőgazdaság széles körben teszi ki az emberi szervezetet új anyagok hatásának. A pesticidek elterjedése rendkívüli. A fejlődésre jellemző *Frear:* Chemistry of Pesticides könyvének átalakulása [20]. Két kiadás (1942 és 1955) közötti 13 év alatt 600 új szerves vegyülettel bővült anyaga.

Hazánkban 1964-ben a mezőgazdaságban és a háztartásokban felhasznált vegyszerek mennyisége elérte a 70 millió kg-ot. Ebből legnagyobb mennyiségű az idegméreg volt (24 millió kg), azután a detergensek következtek, majd a klóros oxidáló szerek és a rézgálic. A gyomirtók még csak felfejlődésben vannak 3,6 millió kg-al, amit a kén, a csávázók és a padlólakk követnek (1. ábra). Ezeken felül az ipar és a tudományos kutatás még nagy vegyszertermelők és fogyasztók, de adataik nem állnak rendelkezésünkre.

Kétségtelen, hogy a mezőgazdasági és háztartási vegyszerfogyasztás továbbra is gyorsan növekedni fog. Elsősorban a vegyi gyomirtók és a detergensek mennyisége.

Ma elfogadott vélemény, hogy a Föld népességének élelmezését nem tudnánk biztosítani a mezőgazdaság kemizálása nélkül. A kemizálás szükséges, de bizonyos veszéllyel jár. Az élelem és ital révén vegyszermaradékok (reziduum) kerülnek a szervezetbe és az anyagcserében zavarokat válthatnak ki (19, 45, 49, 50, 59, 62).

A vegyi gyomirtónk a 2,4-dichlorphenoxyecetsav phenylalanin származék. Auxin hatású anyag. Vegyi szerkezete alapján (Dikonirt, 2,4-D) a phenylalanin és tyrosin anyagcserében, a viszonylag nagy tyrosin forgalmú pajzsmirigy működésében okoz zavart *(Sós*, 45, 47).

Ezt kísérletek igazolták is (1. táblázat). Enteralis és parenteralis felvétel után fokozott a ^{131}J-izotóp felvétele összmennyiségben is, de ezen belül a szerves formába kötése is. Ez kifejezetten hyperthyreotikus változás. Ennek hátterében központi idegrendszeri működési változások állnak *(Dési* 14, 15, 16, 17). Változik az agykérgi és agytörzsi idegsejtek izgalmi állapota és elektromos aktivitása, módosul a feltételes reflextevékenység stb.

1. táblázat

A pajzsmirigy jód kötésének változása 2,4-dichlorphenoxyecetsav hatása alatt albino patkányokban

	J^{131} organikus kötése %	Összesen J^{131} kötése %
Kontroll	8,3	8,5
Per os 2,4-D	17,0	18,0
2 inj 2,4-D	14,3	14,5
5 inj 2,4-D	30,8	31,2

Ha az anyagot krónikusan adagoljuk, az állatokon a máj zsíros elfajulása, helyenként cirrhosisa is beáll. Két másik tyrosin származék, a tosyltyrosin és a p-OH-phenylglycin (*Sós*, 48) szintén megváltoztatják a pajzsmirigy jód kötését, ^{131}J szerves formába kapcsolását és a vérsavó fehérjéhez kötött jódtartalmát. Ez arra vall, hogy a tyrosinszerű szerkezettől függ a hatás.

A 2,4-D hatása jó példa a folyamat láncreakció jellegére. Hatása legkorábban psychés tünetekben, emlékezés zavarában stb. nyilvánul meg. Azután agytörzsi tünetek, vegetatív zavarok uralhatják. Közben kialakul a hyperthyreosisnak mutatkozó folyamat. Végül a rendkívüli lefogyás dominálja a kórképet.

A kísérletek kétségtelenül igazolták, hogy a vegyi gyomirtó szer az emberi és állati szervezetre is hat. Ez amellett szól, hogy alkalmazását megfelelő előírások mellett szabad csak fokozni.

A mezőgazdaság a növények kártevői ellen sokféle vegyszerrel védekezik. Ezek közül a halogénezett szénhidrogének májtoxikus anyagok. Megállapításaink szerint igen korán és kis adagoktól érvényesülhet pankreotoxikus hatásuk (*Véghelyi, Kemény, Sós*, 27, 60). Ez is új, alig ismert környezeti hatás. Joggal mondható civilizációs ártalomnak, hiszen a mezőgazdaság fejlődésének velejárója.

A pesticidektől észlelhető baj abból származott, hogy a pusztítandó rovarra, vagy gyomra kifejtett hatás mellett nem figyelték meg idejében az egyéb élőkre gyakorolt hatást. Nem kétséges, hogy a méhállomány és a beporzást végző más hasznos rovarok számának csökkenése mérsékli a mezőgazdasági termelékenység fokozására tett erőfeszítéseink eredményét. A pesticidek nem megfelelő alkalmazásával e nem kívánatos mellékhatás növekszik.

A pesticidek alkalmazása 2—3 évenként megkétszereződik. Előrelátható an 20 év alatt az intenzív mezőgazdasági területeken mindenütt általánossá válik a kemizálás. Éppen ezért a pesticideket a szakemberek által előírt mennyiségben, időben és kombinációban megfelelő feltételek mellett szabad alkalmazni. A növényvédőszerek használatát szabályozni kell. Így az almákat és a csonthéjas gyümölcsöket DDT mentesen kell kezelni. Az akut mérgezésre veszedelmesebb szerves foszfátok használatát kell növelni még akkor is, ha ez nagyobb gondosságot kíván. Ezek a szerek elbomlanak és késői egészségrontó hatásuk nem lesz.

Vannak még megfontolandó és vizsgálandó problémáink. Pl.: a báriumszulfidokat tartalmazó ún. szilárd mészkénlé vízben emulgeálás után porlasztással kerül a fákra. A permet belégzésével akut báriummérgezés veszélye áll fenn. Arról alig tudunk valamit, hogy mi lesz az ilyen úton fokozódó Ba-tartalom sorsa a talajban. Jelentős része talán szulfáttá alakulva oldhatatlan és ezzel számunkra közömbös lesz. De egy része felszívódhat a növényekbe és

lassanként emelkedő Ba színvonal alakulhat ki táplálékul szolgáló növényeinkben és ezzel krónikusan mikroadagoknak lehetünk kitéve.

Hasonlóan említhetjük a higanyvegyületek kérdését. Szerves higanyvegyületek használatosak magvak, gumók, hagymák védésére. A szer elsősorban a vele dolgozót, de gondatlan kezelés és kereskedelem esetén a fogyasztókat is veszélyeztetheti. Az esetleg fokozódó Hg szintnek a jelentőségéről mit sem tudunk.

II. A környezet vegyi szennyeződésének kérdése

A pesticidek jelentős része, éppúgy mint az ipari vegyi szennyeződés, a talajba kerül. Ebből az ott élő szervezetekbe jut. A talajban élő földi giliszták és a vízben, vagy földön élő rovarok szervezetében felhalmozódás következik be. Az ezeket fogyasztó madarakban újabb koncentrálódás történik. Kimutatták, hogy a vegyszer károsító mértékű gyűjtése jött létre madarak agyában (*De Witt*, 63). Ez hormonális úton (köztiagyhypophysis-gonádok) a vadmadár tojások terméketlenségéhez vezetett. E veszélyt felfokozta a tojásban történt DDT felhalmozás, ami az embrió fejlődését zavarja. A szaporulatkiesést súlyosbította a fokozódó pusztulás (*Hunt* és *Bishoff*, 24, valamint *Baker*, 1).

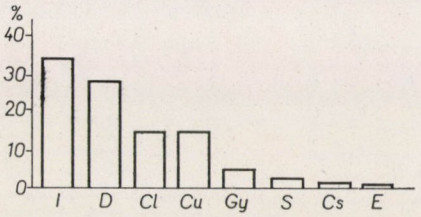
Hasonló a következmény a halak világában. *Butler* és *Springer* (9) Alaszka parti vizében az alkalmazás helyétől több mérföldnyire 5 ppb (10^{-12}) töménységben találtak DDT-t. A pisztrángokban ott nyolcszoros mértékűre koncentrálódott. *Burdick* (6) és munkatársai halak zsírjában észleltek olyan mértékű felhalmozást, amelytől az ivadékok elpusztultak.

A homoklégy elleni védekezés mellékhatásaként egyik tengerparton két rákfajban hatalmas volt a kihalás. Az elpusztult rákokban DDT felhalmozást mutattak ki. A tűzhangya elleni védekezés céljából az USA délkeleti részén pesticiddel végzett beporzás a vízi állatok és a madarak között egyaránt veszteséget idézett elő. Az adagot erre csökkentették, majd újból csökkentették és az eredeti mennyiség 1/4—1/8 részénél (1/3—1/2 kg/hektár) állapodtak meg. A gondosabban megszabott védekezés mellett a nemkívánatos pusztulás korlátozódott (*Butler* és *Springer*, 9).

Hazánkban az 1965. évi balatoni halpusztulással többször foglalkoztak napilapjaink is. Biológusok, orvosok, vegyészek, agronómusok és hidrológusok vizsgálták az okot. A vegyi ártalom lehetősége és ennek eredete körül vita forgott. Elsősorban a sovány halfélék pusztultak. Tudjuk, hogy a DDT és hasonló típusú vegyületek a zsírraktárakba kerülnek. Tárolódik az anyag, kikerül a hal anyagcseréjéből. Így enyhül az akut kórokozó hatás. A sovány állatban azonban gyorsan kifejti mérgező hatását.

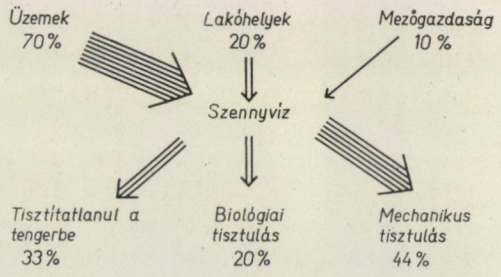
Azt is tudjuk, hogy az ipari mérgek túlnyomó része májtoxikus. Zsírmájat idéz elő a lassú szervesfoszfát mérgezés is. Az így károsított máj nagyon érzékeny a DDT, vagy bármely más hepatoxikus anyag iránt. Ilyen körül-

mények között összetevődnek, sőt sokszorozódnak a különböző mérgező hatások. Esetleg egyik sem ér el önmagában kimutatható kórokozó koncentrációt, de együttes hatásuk már pusztulást idéz elő. Ez történt a Balatonban is. Együttesen hatottak.



1. ábra. A mezőgazdaság és a háztartások által felhasznált vegyszerek %-os arányai Magyarországon. 1964—65. J: idegméreg. D: detergens. Cl: hypochloritok. Cu: rézszulfát. Gy: gyomirtók. S: Kén. Cs: csávázók. E: egyéb

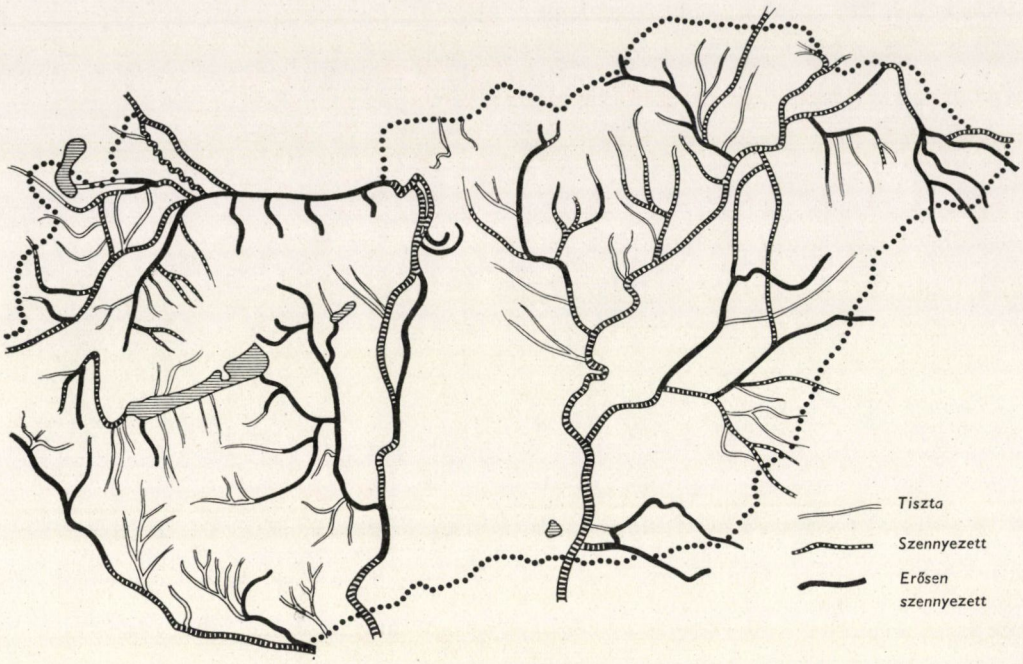
Arról kevés szó esett, hogy a Hortobágy-Berettyó vizében is pusztultak a halak. A folyókban és tavakban levő víz fokozódó elszennyeződésének a halak és más vízi állatok pusztulása olyan természetes következménye, mint a talaj vegyi szennyeződését követő giliszta és más földben élő rovar, féreg stb. pusztulása.



2. ábra. A szennyvíz származásának arányai és további sorsa

A vízszennyeződés ma már hazánkban is rendkívüli mértékű. Ebben még az üzemek játszanak legnagyobb szerepet (2. ábra), de a mezőgazdaságban és a lakóhelyeken felhasznált vegyszerek mennyisége nagy gyorsasággal növekszik. A szennyvíz miatt folyóink vize olyan mértékben tartalmaz vegyszereket (3. ábra), amely egészségügyi szempontból — emberekre és állatokra is — károsító.

A szennyvíz mennyisége Budapesten évente átlag 8%-kal növekszik. A háztartási szennyvíz tömege kissé, az ipari gyorsan emelkedik. Együttesen ma már megközelíti az évi 200 millió m^3-t. A mennyiség növekedését még súlyosabbá teszi az a körülmény, hogy öntisztulását gátolják egyes anyagok.



3. ábra. Hazai természetes vizeink szennyezettsége

Ilyenek a detergensek, műanyagok, olajak, a fenol és a benzol származékok. Az öntisztulás bénulása hozza magával, hogy a folyók vize hosszú lefolyás alatt is szennyezett marad. Felszíni vizeinkben már 1/3 mg/liter detergens található. Ásványolajból a termelés, szállítás és tárolás folyamata alatt 5‰ is kerülhet a talajba és talajvízbe. Ez sokszor kilométerekre elszivárog. Évtizedeken át halmozódik. A detergens és az olaj a vízszennyeződésnek szinte konzerválása révén akkor is károsító, ha önmagában kis dózisuk nem kórokozó a szervezetre.

Környezetünk vegyi szennyezésének problémáit több nemzetközi symposium tárgyalta. Ezek egyikén a magyar biológia képviselőjeként *Sebestyén Olga* vett részt. Rachel Carsonnak „A néma tavasz" könyvében (10) leírt kemizációs veszély tényét Warning (62) közlése szerint a Kennedy elnök által kiküldött vizsgáló bizottság igazolta. A kérdést *Tarzwell* (56) ökológiai perspektívában foglalta össze. Elérkezett az ideje, hogy a kérdést sajátos hazai helyzetünk és szempontjaink szerint is előkészítsük rendezésre. A kérdést nem lehet megoldani, ha csak az egyik szaktudomány, pl. a mezőgazdaság szempontjából nézzük. Teljes biológiai szemlélettel, az élők világának sokrétű és kölcsönös egymásra hatásának ismeretében kell megoldást keresnünk.

Tarzwell szerint ma már szinte lehetetlen olyan halat találni, amely pesticidmentes. Ugyanezt mondhatjuk hazai baromfiállományunkról és a

forgalomba kerülő tojásról. Sok területen a használat szükségessége kérdéses. Várható hatékonysága kicsi. A mellékhatás gyakran nagy és több közvetett kárral jár, mint az alkalmazástól azon a helyen várható haszon.

III. Az ipari és közlekedési kemizáció

Az ipari és közlekedési vegyi károsító lehetőségek közül példaként a trikrezilfoszfátot említjük. A triortokrezilfoszfát (TOCP) elterjedése nem kicsi. Használják lágyítószernek műanyagokba, nitrocellulóz lakkokba, hűtőolajnak, sok műszaki célra, sőt a vegyi tűzoltásnál is ajánlották. Úgy is okozott emberi mérgezéseket, hogy műanyagdugók anyagába keverték lágyítószernek. A fekve tárolt borosüvegek alkoholtartalma kioldotta. Az italt fogyasztók súlyos neuromuscularis tünetekkel megbetegedtek.

A központi idegrendszeri károsodás esetleg arra vezethető vissza, hogy a cholinesterase aktivitás változik a TOCP behatása alatt és ez az acethylcholin hatást befolyásolja. Emellett szól *Simon* (43) és más munkatársaimnak az a megállapítása, hogy 150 mg/kg TOCP adagok után 14 nappal az acethylcholinesterase aktivitás már csak 20% és a pseudocholinesterase 55% a normál kontroll értékhez képest.

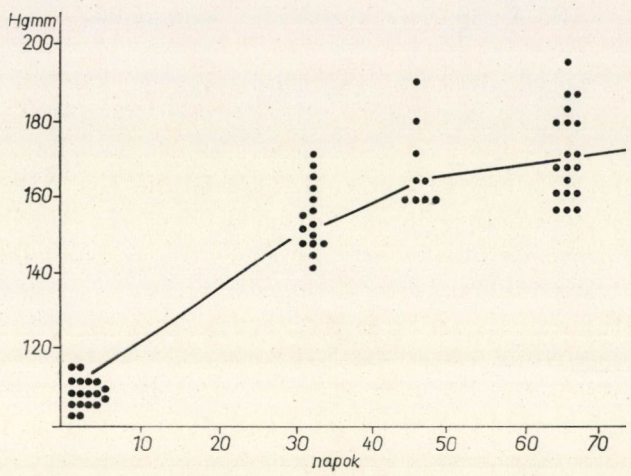
A második világháború alatt a TOCP-t egyes helyeken zsírpótlónak csempészték be az élelmezési iparba és kereskedelembe. Pl. Svájcban 1941-ben (*Walthard*, 61), Szászországban 1942-ben. Ugyanez nálunk is megtörtént 1945—46-ban és 6 eset adatait *Paál* (37) közölte. Az USA-ban hamisított szeszesitalok zúgforgalmában szerepelt. *Burley* (7) adatai szerint ott néhány év alatt mintegy 1500 diagnosztizált toxikozist okozott és az általa előidézett kárt több mint 50 millió dollárra becsülték. Európában a 30-as években egy abortivum révén került felhasználásra. A mérgezési esetek számát megbecsülni sem tudtuk.

Drasztikus tömeges toxikozis történt a „marokkói tragédia" révén emlegetett esetben. Lopott TOCP étolajként került felhasználásra és mintegy tízezer ember megbetegedését okozta. A legsúlyosabb esetek gyermekparalízisszerű kórlefolyást mutattak.

Saját vizsgálataink e kérdésben arra irányultak, hogy az idegi működésben történt változást minél korábban, kis adagtól is kimutassuk. Erre mód van. A központi idegrendszer károsodása megállapítható olyan korán és olyan kis adagtól, amely még nem okoz klinikai tüneteket (*Dési*, 13). A korai felismerés pedig az ipari és általában a környezeti toxikus behatások esetén a gyógyítás és megelőzés leglényegesebb és legcélravezetőbb módja.

Kis, rendszeres TOCP adagoktól hypertónia keletkezését (4. ábra) is észleltük (*Sós*, 45). Ez a körülmény is megmagyarázhat kóros jelenségeket és késői következményeket. Munkatársaim vizsgálatai (*Hegyváry* és *Csalay*, 22)

szerint endokrin változások is bekövetkeznek TOCP hatása alatt. A vérsavóban antidiuretikus anyag halmozódik fel. Májkárosodás következik be a brómsulfalein visszatartási próba szerint. A mellékvese súlya növekszik és a vizelet Na/K hányadosa csökken.



4. ábra. Hypertonia kialakulása triortokrezilfoszfát krónikus kis adagjaitól

A trikrezilfoszfát az ipar megszokott anyagává lépett elő, amellyel sokfelé találkozunk. Az emberek nagy csoportjai vannak kitéve kis, subtoxikus adagú trikrezilfoszfát hatásának. Ennek következményeivel számolnunk kell.

Az utolsó 3 évtizedben előtérbe kerültek az anilin, a nitrobenzol és a nitrotuolol származékok. Ezek nagy sora a mai iparnak mindennapos anyaga. Velük az emberek igen széles rétege kerül érintkezésbe. Hepatotoxikus sajátságuk jól ismert.

Számításba kell vennünk, hogy a behatások jelentős része subtoxikus marad. Azonban, ha a mérgezéses állapot kifejlődése el is maradt, a szervezet felett nem vonult el nyomtalanul a kémiai expozíció. Vezethetett valamelyik tápanyag fogyásához, hiányához. Az emiatt esetleg megnyilvánuló pl. riboflavinhiányt azután vagy nem veszik észre, vagy nem vezetik vissza az eredeti kórokra.

Ilyen helyzet magyarázhatja meg azt a körülményt, hogy megfelelőnek talált élelmezési körülmények között hiánybetegség tüneteit fedezi fel a szakember. Rejtett vegyi behatás lehet az élelmezésileg nem magyarázható hiányállapot eredete. Ez az endogén, vagy indukált avitaminozisok leggyakoribb oka. Végeredményben ez a kemizációnak nehezen felismerhető káros hatása.

A közismert ipari anyagok károsító hatása mellett egy ritkaságként említettet is hozunk példaként. A berillium (29) foszforeszkáló mutatók és

fluoreszkáló lámpák stb. készítésénél szerepelt. Az ipari toxikozis dermatológiai jelenségekből, vérszegénységből *(Stokinger, Stroud,* 52), rhinitisből, conjuctivitisből, máj-, lép- és vesekárosodásokból állt. Idült módon légcsőhurut és tüdőgyulladás lépett fel. Évekkel később pneumonitis, granulomatosis, miliáris jellegű elváltozások alakulnak ki. Ez a késői jelenség hangsúlyozza berilliosis kórtani fontosságát. Jelentőssé válható környezeti ártalomként pedig azért lehet vele számolni, mert az utolsó években ötvözetek előállítására kezdték használni. A metallurgia előtérbe hozza. Ha azonban ipari szerepe erősödik, akkor a berilliosis veszélye civilizációs ártalomként jelentkezhet. Biológiai hatásának ismerete egyre fontosabbá válhat.

Hasonló a helyzet a cadmium és a selen vonatkozásában, de talán még nagyobb gondot okoznak az alumínium és a timföldben azt kísérő vanádium és titán. Az alumíniumgyártás terén ilyen toxikus, vagy főleg subtoxikus állapotok bizonyos gyártási technológiák esetén üzemi és környezeti ártalomként jelentkezhetnek. Az egészségügynek ezt figyelemmel kell kísérnie.

Az ipari toxikozisok problémája olyan nagy, hogy az elhárítás érdekében a nemzetközi Eurotox Bizottság több tudományos ülésén foglalt állást határértékek stb. kérdésében. Az ipari oldószerek toxikológiáját *Browning* (5) nagy kötetben foglalta össze, de e könyv már folytatása a Med. Res. Council gondozása alatt megjelent munkáknak. A kemizációs veszély az oldószerek útján is állandósult.

A közlekedésnek két ismert kémiai következménye van. Egyik az égéstermékek állandóan fokozódó mennyisége, másik a por. Az égéstermékek között szerves illó anyagok, kátrányszármazékok és más biológiailag aktív anyagok egyre változatosabb formában kerülnek a szervezetbe.

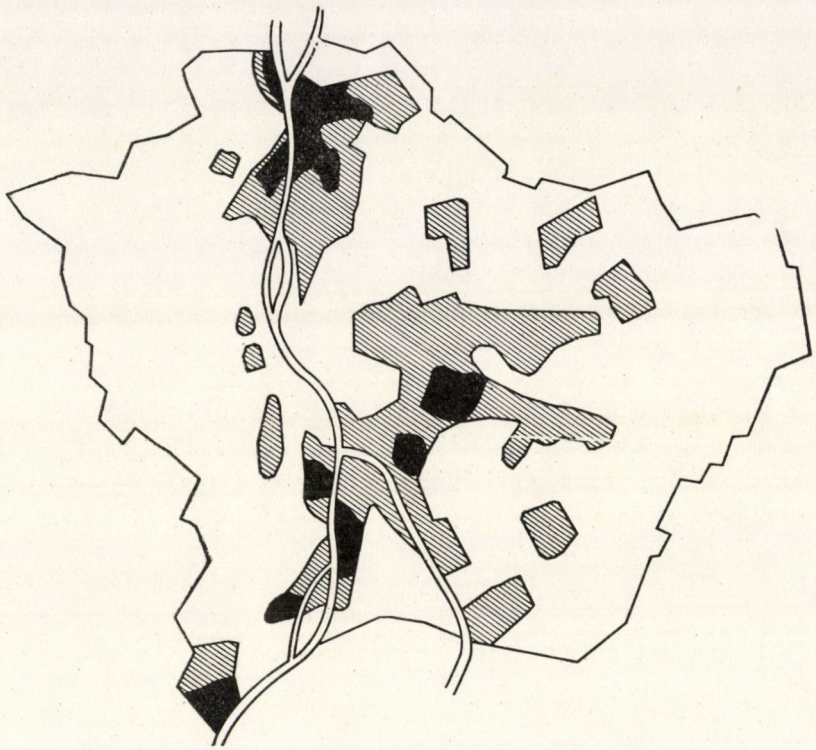
A CO-expozíció nagy városokban igen jelentős *(Portheine,* 39*)* Párizsban és a Ruhrvidéken emberi szájmagasságban vett levegőpróbák 15%-a az egészségügyileg kifogásolandó színvonal fölé emelkedett értéket mutatott. A CO-koncentráció pedig csak indikátor. Vele párhuzamosan különféle égéstermékek, szerves és illó vegyületek mennyisége is hasonló komoly mértéket ér el a sűrűn lakott, az ipari és a zsúfolt közlekedésű helyeken.

Budapesten a 2 mg/m³ CO higiénés határértékkel szemben időnként a Calvin téren és Marx téren 5—10 mg/m³ mennyiségeket találunk. A határértéket elérő vagy meghaladó töménység gyakran és sok helyen észlelhető. Budapest levegője vegyi anyagokkal annyira szennyezett, hogy az egészségügyileg káros (5. ábra). Egyéb ipari településeken hasonlóan szennyezett a levegő. Pl. az ammóniatartalom 0,2—0,3 mg/m³ értéket átlagosan elért Miskolcon és Ózdon.

Jelentős ártalmat jelent a kéndioxidtartalom. Ez Tatabányán 0,38 mg/m³ átlagosan, ami ± 50% ingadozást mutat. Miskolcon 0,28 mg/m³, Ózdon 1963-ban 0,87 mg/m³ értéket mértek. A szénmonoxidtartalom időnként

60—90 mg/m³ volt, ami alaposan meghaladta az üzemekben megengedhetőnek tartott 20 mg/m³ mennyiséget.

A levegő szennyezettségének károsító hatását a megbetegedési statisztikák igazolják. A légúti megbetegedések rendkívül nagy aránya kétségkívül a levegő szennyeződésére vezethető vissza. Ózdon pl. *Biró* (3) vizsgálataiban



5. ábra. Budapest levegőjének szennyezettsége. Vonalkázott ≡ a szennyezettség az elfogadható határértékek feletti. Fekete: a szennyezettség kifejezetten károsító hatású

az összes betegségi esetek 49,4%-a légúti. A levegő szennyezettségének mértékével hozzák összefüggésbe azt a tényt, hogy falun kevesebb a légzőszervi megbetegedés, mint a városokban. A hazai adatok 1960-ból a következők: megyékben 14,3, megyei városokban 18,3 és Budapesten 25,5 eset 100 000 lakosra. A levegőszennyeződés e számokkal párhuzamos. Különösen a kéndioxid bronchushám károsító.

Városi levegőben élő ember 50 év alatt a belégzett levegőben átlagosan 0,6 g carcinogen anyagot kap. E mennyiség kórokozó volna, ha a szervezetbe valóban felvételre kerülne. Szerencsére nagy részét ki is lélegezzük. Csak nem ismert hányada tapad meg a légutak felszínén. Miután a megtapadást

fokozza a hurutos állapot, az idült bronchitis egyúttal fokozza a carcinogen anyag felvételt is.

A levegő szennyeződése váltja ki az időnként jelentkező füstköd (smog) képződést. A ködděl kondenzálódó szennyeződésben égési eredetű mérgező gázok is vannak (SO_2, CO stb.). Ezek a füstköd nyomasztó psychés hatásán túl közvetlen toxikus hatást váltanak ki.

Bányavidékeken általában a porártalom áll első helyen, azután a rezgési károsodások, majd a bőr elváltozásai és a belgyógyászati vegyi toxikozisok következnek. Végeredményben az első, harmadik és negyedik helyen vegyi eredetű egészségkárosodások állnak.

A por, füst és velük több vegyi kórokozó a légmozgásokkal mindenüvé eljut. A porból évi 150 t/km² érték feletti mennyiségét a megfigyelések károsnak mutatják.

A kórokozó határértéket sajnos számos városunk eléri, sőt meghaladja. Pl. Tatabánya területére átlagosan 368 t/km² por ülepszik évente (*Mórik*, 35), Miskolcon a káros határértéket mindig meghaladó volt. Ózdon még nagyobb mennyiségű por úszott a levegőben. 480 és 1992 t/km² évi értékeket mértek (*Biró Zs.*, 3).

A pornak 1/4—1/3 része organikus. Kátránytartalma 3—8% szokott lenni, ami a rákokozó hatás miatt jelent súlyos körülményt.

A porral sok vegyszer kavarodhat a levegőben. Ezek esetleg nem okoznak manifest, csak rejtett károsodást.

IV. A „küszöbalatti" vegyi károsítás problémája

A subliminalis, a küszöbalatti, a subtoxikus, a rejtve maradt hatás gyakori. Távlatban gondolkozva a subtoxikus adagoknak van jelentőségük. Amint a természet alakulásában a mindennapos kis korróziós hatásoknak nagy a jelentőségük, ugyanúgy a szervezetre is az egyenként nem jelentős károsító befolyások évek alatt hatásossá válnak.

Erre legjobb példa a DDT. E szer kétségkívül mentőeszköz volt a II. világháború végén a tetvek és a kiütéses tífusz elterjedésével szemben. Közegészségügyi értékének elismerése mellett azonban nem hallgatjuk el, hogy éveken át szinte DDT ködben éltünk. Ennek kóros következményei vannak.

Biskind (4) szerint DDT-mérgezés volt az a gastroenteritissel járt betegség, amelyet egy feltételezett X-vírussal magyaráztak. *Hermann* (23) szerint nem egy tisztázatlan aetiológiájú gastroenteritis, paraesthesia, neuralgia, vagy éppen „idegösszeomlás" mögött szerepelhet DDT intoxikáció. A DDT központi idegrendszeri károsító anyag (*Dési*, 18). Hatásában azt a tényt is kevéssé vettük tekintetbe, hogy a bélbolyhok sorvadását és elhalását váltja ki (*Melis*, 33). Emiatt a bélhámfelszín csökken. Ez felszívódáscsökkenéshez, rossz táplálékkihasználáshoz és végeredményben részleges éhezéshez is

vezet. A sokrétű zavarhoz tartozik az endokrin egyensúly felborulása is *(Burlington*, 8).

DDT vércukorcsökkenést okoz, gátolja a fehérjeanyagcserét és növeli a kreatininürítést *(Kawano*, 25). A mindennapos mg-nyi DDT adagok több más kórokozó tényezővel együtthatva nem maradnak hatástalanok, hanem részt vesznek pl. a máj megbetegítésében.

A kérdés áttekintését nehezíti, hogy a káros hatás nem azonnal az alkalmazás után, hanem később jelentkezhet. Kórélettani szempontból természetesnek találjuk, hogy a kis mennyiségű DDT-t tartalmazó tápszerrel etetett állatokban nem az etetéskor, hanem később, egy éhezés, vagy láz alkalmával jelentkeztek a mérgezés tünetei. Az etetés alatt az egyes dózisok aprók voltak. Így a felszívódás alatt kicsi volt a vérben a DDT koncentrációja. A zsírraktárakban lassan felhalmozott DDT azonban éhezéskor, vagy az anyagcsere élénkülésekor gyorsan, nagy mennyiségben mobilizálódik. A vérben ekkor eléri a manifest toxikozis szintjét. A folyamat halálossá válhat. *(Dale*, etc, 11). A subletalis DDT toxikozis a katabolizmus fokozásával (stress, láz, éhezés) végzetessé súlyosbítható.

Az ember szervezetébe DDT főleg táplálék útján jut, annak zsírjában oldva. Ez a bejutott összes DDT 90%-a. A levegő és a víz útján a felvett DDT-nek csak 0,1%-a kerül szervezetünkbe, míg közel 10%-a kontakt úton, a lakásban, üzemben stb. helyen elszórt DDT-ből származik. E számadatokból következik, hogy a szervezetet terhelő DDT csökkentését elsősorban a kimutathatóan szennyezett élelmiszerek kikapcsolásával érhetjük el.

A DDT tolerancia értékek — az egészségügyileg megengedett mennyiségek — országonként nagyon különbözők és egyre csökkenők. Így az USA-ban jelenleg egyes élelmiszerek zsírtartalmára számítva 1,0—7,0 ppm értéket tűrnek el a minőséget vizsgáló szervek, de a csecsemőtejben csak az ún. „adminisztratív zero" a megtűrt mennyiség. Az „adminisztratív zero" a jelenlegi módszerrel kimutatható mennyiség határát jelzi, ez kb. 0,01 ppm.

DDT mennyisége emberi zsírszövetben a nemzetközi adatok alapján 2,2—12,9 ppm helyenként. Magyarország 1962-ben elérte a 12,4 ppm értéket *(Dénes*, 12), a következő évben még nagyobbat, majd erre ismét visszatért *(Tarján)*. Anyatejben észleltek 6,6 mg/kg tejzsír értéket. Nálunk kisebb kemizáció — kevesebb felhasználás — mellett azonos mértékű a szennyeződés, a környezeti expozíció, mint az USA-ban. Ez lazaságból, gondatlanságból eredő szétszórás következménye.

A hatásmódot, az idegrendszer károsításának mechanizmusát nagyjából ismerjük (18). DDT hatása alatt az acethylcholin-cholinesterase kötés akadályozása miatt a megfelelő helyeken acethylcholin felhalmozódik és az idegi aktivitás kórossá válik.

A kémiai rákkeltés szempontjából legutóbb az Országos Élelmezéstudományi Intézet kutatói mutattak be komoly megfontolást igénylő vizsgálato-

kat. Rendkívül kis mennyiségű DDT öt nemzedéken át adva, malignus folyamatok számát többszörösére emelte (*Kemény, Tarján*, 26). Közegészségügyi szempontból nem szabad elkésnünk a következtetések levonásával.

Meg kell gondolnunk azt is, hogy toxikológiai kísérleti adataink arra az ideális állapotra vonatkoznak, ha a szervezetbe csak egyetlen károsító anyag jut be. Amikor azonban az ember krónikusan, a vitathatóan toxikus vagy nem toxikus pl. 2,4-D adagoknak van kitéve, egyúttal DDT, TOCP és még 20, vagy 100, vagy esetleg több száz más anyag is befolyásolja. Köztük néhány feleslegesen szedett gyógyszer is. Kérdés, hogy ilyen viszonyok között nem válnak-e kórokozóvá legalább az azonos támadáspontú vegyületek? Azt már általában elfogadjuk, hogy két májtoxikus anyag külön-külön subtoxikus adagja együtt hatva toxikus lehet. Arról azonban mit sem tudunk, hogy pl. egy májtoxikus és egy thyreotoxikus anyag egyenként hatástalan adagjai együttes behatolásának lesz-e következménye. A küszöbérték alatti krónikus toxikus adagok vizsgálatában még sok teendőnk van. *Tarján* és mt (55) ilyen irányú vizsgálata idegen anyagoknak 10 hónapon át történt etetésével nem mutatott ki károsító hatást. A kérdést további kombinációkban, többféle anyaggal és hosszabb ideig kell vizsgálnunk, mire általános értékű következtetést vonhatunk le.

V. Az élelmiszeripari kemizáció

Kórokozó vegyületekkel a táplálkozásban rendszeresen számolnunk kell. A mai táplálkozásban a reziduumokon kívül is több az idegen anyag, több az ipari termék és kevesebb a természetes friss termék, mint ezelőtt. Konzerválószerek, festőanyagok, illó aromásító vegyületek hatalmas mennyisége szerepel az élelmiszeriparban. Az ipar egyre több ilyen anyagot akar használni, az egészségügyi szervek kevesebbet szeretnének látni. A festékeket és egyéb anyagokat rendeletek szorítják keretek közé.

Ismeretes, hogy technológiai hibák miatt a margarin sok nikkelt, a borkősav és a vele savanyított termék sok ólmot tartalmazhat. Az is ismeretes, hogy a tej jelentős része nem úgy jut a fogyasztóhoz, hogy megőrzik tisztán. Higiénikus tárolás, szállítás és kezelés helyett gyakran vegyszeres kezelés a pótszer.

Jelenleg ún. lisztjavító szerek hazánkban nem használatosak. Sokfelé azonban tendencia, hogy borátok, piroszulfátok stb. vegyületekkel javítsák a liszt technológiai viselkedését.

E szerek egy részét *Becker* (2) nem találta kórokozónak. Azonban a lisztkezelés egyik módja, ma már jól ismerten, az USA-ban hatalmas méretekben kórokozó lett. A nitrogéntrikloriddal kezelt lisztfehérjében a methionin átalakult methioninsulfoxiddá és sulfoximinné. Ezek a vegyületek toxikusak.

Vizsgálataink közben patkányokon spastikus paresiseket is láttunk az utóbbi adásától (*Sós*, 47, 48). Kisebb adagban is májtoxikusak, növekedést csökkentők, anaemizáló hatásúak stb. *Lodin* és *Klousek* (31) methionin-sulfoximinnel kísérleti epilepsiát idéztek elő. EEG felvételek epileptiform paroxysmusokra vallanak kutyákon, patkányokon és egereken.

Újabb vegyületek az élelmiszeriparban bizonyos tartósítószerek. Pl. a dehidroecetsav. Ajánlották gyümölcsleveknek, sőt kenyérnek penésztől megvédésére. Többen nem látták toxikusnak (*Spencer*, 51, *Seever*, 41, *Woods*, 64, *Shideman*, 42) patkány-, kutya- és majomkísérletekben. Ez a vizsgálati adat elterjedésének kedvez. Az elterjedés bizonyos fokán azután szemben fogunk állni a károsító hatással, mert bármiféle szer ártalmatlan vagy ártalmas volt, a használati idő, mód és adag függvénye. Az elterjedéssel ezek a komponensek növekednek és természetes tény, hogy a kezdetben ártalmatlannak mutatkozott vegyszer kórokozó tényezővé válhat. A lehetőség igen nagy. *Souci* és *Mergenthaler* (50) mintegy 400 olyan vegyületet soroltak fel könyvükben, amelyeket főleg konzerváló idegen anyagként tesznek az élelmiszerbe.

Etilgallat a zsír avasodását gátló anyag. Nálunk is ajánlották a zsír eltarthatóságának fokozására zsírba keverését. *Roy* (40) szerint patkányra elég nagy adag, több mint fél g/100 g az LD_{50} per os adása esetén. Nagyon keveset tudunk azonban a kis adag krónikus hatásáról.

Élelmiszeripari adalék- és maradványanyagok nagyon változatosan, sokféle vegyszer nyomadagjaival terhelik a szervezetet.

VI. A túlzó gyógyszerfogyasztás

Az ipari, mezőgazdasági, települési és élelmezési vegyi ártalmakhoz az utolsó két évtizedben még a *gyógyszer túlzó fogyasztása* is társult. Ez is kemizációs ártalom.

A gyógyszerszedés 20 év alatt ugrásszerűen növekedett hazánkban és az egész világon. Magyarországon az egy fő biztosítottra eső gyógyszerfogyasztás 1950-ben csak 72 Ft volt. 1955-ben már 135 Ft, 1960-ban 200 Ft, 1965-ben 270 Ft. E növekedésből csak 9% esik az áremelkedésre. Tehát mintegy 170% a felhasznált gyógyszeremelkedés mértéke. Ebben nagy veszélyt jelent az orvosi ellenőrzés nélküli gyógyszerszedés.

A kiváltott károsodások sokfélék. Máj-, vese-, csontvelő-, gastrointestinalis, hormonális, neurális károsodások közismertek. Véralvadási zavar, enzimek aktivitási zavara, anyagcsere zavar, fejlődési rendellenesség, cancerogen hatás, gyomorfekély, „acut abdomen", steroid diabetes, szemészeti esetek, indukált mycosis, vérnyomás anomáliák, fényérzékenység, myocarditis stb. (*Meyer*, *Peck*, 34). A következmény azonban lehet megszokás, túlérzékenység kialakulása, vagy az ellenállóképesség csökkenése. E tényezők azután más

kórokozó behatással együtthatva olyan kórfolyamatot indítanak el, amelynek eredetét szinte lehetetlen tisztázni a manifestatio időszakában. Ez a helyzet legtöbbször a fejlődési rendellenességek és a tumorok esetében.

A fejlődési rendellenességek előfordulására vonatkozóan nincsenek megbízható adataink. *Szabó* (53) közel 50 ezer boncjegyzőkönyv alapján több mint 4%-ban talált veleszületett fejlődési rendellenességet. Miután anyaga csak a morfológiai eltéréseket tárta fel, nyilvánvaló, hogy ennél nagyobb az arány. Közel járhatnak a valósághoz azok az elképzelések, amelyek szerint minden hetedik gyereken lehet komoly vizsgálattal rendellenességet észlelni.

E rendellenességek oka azonban nem egy bizonyos vegyszer. Igazságtalan és naiv elképzelés a közelmúltban sokat tárgyalt contergant speciális és ritka kórokozóként felfogni. Sajnos a legtöbb gyógyszer bizonyos időben, módon, adagban és alkalmas körülmények között képes a magzat fejlődését megzavarni. Különösen az idegrendszerre hatók, az altatók, nyugtatók és izgatók ilyen káros mellékhatása ismert.

A nem megfelelő időben és módon szedett gyógyszer ártalmas. Anyaga társul az egyéb kemizációs hatásokhoz és kölcsönösen segítik egymást a káros hatás előidézésében.

VII. A cancerizáció veszélye

A syncarcinogenesis elve abból indul ki, hogy egy időben számos kórokozó tényező hat a szervezet sejtjeire és összhatásuk idézi elő a tumor kifejlődését. Ez az elv a kemizációs tapasztalatokkal összhangban áll. Számtalan adat szól arról, hogy a modern élet révén naponta több száz, de esetleg ezernél is több afiziológiás anyag kerül a szervezetbe *(Eichholtz*, 19, *Frear*, 20, *Neumann*, 36, *Sós*, 44, *Truhaut*, 58, 59, *Warning*, 62).

A kemizáció — különösen a rákkérdésben — alapvető elméleti és gyakorlati kérdéseket vetett fel. Kezdetben csak néhány cancerogen anyagról volt szó. Azután számuk szinte áttekinthetetlenre növekedett. *Truhaut* korán meglátta, hogy a rákkeltés nem néhány anyag fenyegető sajátossága. A legnagyobb veszély a daganatkeltő vegyületek végtelen sora. Az élelmiszerek hevítése, pirítása is kis mennyiségű cancerogen anyag termelését jelenti. Ez más tumorkeltő hatásokhoz társulhat. A jelentéktelen mennyiségűnek látszó rákokozó anyagot így a feltételek összejátszása folytán nem hagyhatjuk ki a számításból. *Fritz-Niggli* (21) határozottan kimondta, hogy a carcinogen anyagok subliminalisnak tartott adagja is károsító. Koncentráció és idő sorozata (c. t) adja lényegileg a behatás mértékét. Ha számos anyag különböző időkön át hat, a károsítás eredményét képletben így érzékeltethetjük:

$$K = c_1 \cdot t_1 + c_2 \cdot t_2 + c_3 \cdot t_3 + \ldots\ldots c_n \cdot t_n .$$

Az együtthatásra hazai vizsgálati bizonyítékokkal is rendelkezünk. *Masszi* (32) a vajsárga által kiváltott tumor növekedésének meggyorsulását észlelte olyan kis trotyl adagoktól, amelyek egymagukban nem okoztak kimutatható elváltozást. Ugyancsak az együtthatás bizonyítéka, hogy az ammóniumklorid által kiváltott gyomorkárosodást, amely rákelőző állapot, súlyosbította glycocorticoid kezelés.

Kombinált behatások tumorkeltő hatásáról írtak *Szám* és *Hankovszky* (54). Alábbi kísérleteink és az idézett hazai szerzők mellett nem szükséges a temérdek külföldi közlést idézni, de a nagy szám miatt ez lehetetlen is volna. Csak a légkör radioaktív izotópokkal szennyeződésének példáját emelem ki.

Philips (38) a leukaemiák számának fokozódását figyelte meg Nagybritannia 5 olyan környezetében, ahol a radiostroncium felvétel emelkedett az 1950—57 években. A rendszeres carcinogenanyag hatás, a vírusfertőzések és a szövetizgató befolyások mellé az emelkedett sugárhatás is társult. Ezzel növekedett az együttes kórokozó hatás.

A károsító hatások összegeződésének a kérdésében azonban azt is számításba kell vennünk, hogy nemcsak két sejtkárosító, toxikus hatást kifejtő vegyületnek az előidézett következményei összegeződnek, hanem tápanyaghiány és kórokozó anyag egyenként nem veszélyes mértékű előfordulása együttesen károsító a szervezetre nézve.

Kendrey (28) primer májrákot az összes boncolások 0,44%-ában talált. Ez kissé magasabb az európai és amerikai átlagnál, de alacsonyabb az afrikainál. Közbülső helyzetünket érthetővé teszi, hogy fehérjeellátásunk az afrikainál jobb, a nyugatinál rosszabb volt évtizedeken át és ennek a májra nézve az afrikai helyzethez képest védő, a nyugatihoz mérve kórokozó hatása szerepelt a betegség arányszámának alakulásában.

A táplálkozás egyenetlensége állatkísérletben fokozza a veszélyt. Ha intermittálva alkalmaztuk a minőségi fehérjehiányt és állandóan adtunk vajsárgát, a daganat gyorsan növekedett. A tumor olyan helyen és olyan formában is jelentkezett, ami vajsárga hepatomától szokatlan *(Tóth*, 57). A táplálás az azotumoros folyamatot nagymértékben megváltoztatta. Ilyen lehetőséggel emberi vonatkozásban is számolnunk kell. Ez esetben a kemizációból eredő cancerizáció veszélyének felfokozásáról beszélhetünk.

Még arra is van kísérletes bizonyíték, hogy a vegyileg nem különösen ártalmas port, a szilika lisztet is rákokozóvá tehetik a körülmények. Kísérleteink egyik csoportjában a gyomor helyi izgalmát váltottuk ki, hogy nézzük a diétásan ledált gyomorfal reagálását. E célból az ételbe 1% szilikaport kevertünk. A fehérjehiányos, táplálékban szilikaport kapott állatok gyomorfalán több sárgásfehér göb tűnt elő, melyek közül egyesek lencsényiek voltak. Az új képződmények láncban helyezkedtek el *(Sós*, 47, *Véghelyi*, *Kemény)*. Mikroszkóposan a hámréteg többszörös vastagságúra túltengését és elszarusodását láttuk. A mélyben szarugyöngyöket észleltünk. A csak diétás (por-

nélküli) és a normál étrenden por hozzákeverésével táplált állatok gyomra a kísérleti időn belül ilyen elváltozást nem mutatott. Azonos törzsből származott 3000 kontroll állatunk boncolása közben, ilyen korú állatokban, hasonló elváltozást nem találtunk. A gyomorban észlelt burjánzás és hyperkeratosis kétségtelenül a kísérleti feltételek következménye.

Hasonló módon a tüdőkben is lehetett tumoros elváltozást előidézni. Por + táplálkozási hiány, vagy CCl_4 + táplálkozási hiány tumoros burjánzást indított el a légcsövekben. Végeredményben olyan károsító vegyi hatást, amely egyébként nem cancerogén, a táplálkozás hiányosságával rákokozóvá tettünk.

Ez nem teljesen újdonság. Régen megállapították már egyes vitaminhiányok fokozzák a rákkeltés veszélyét (A, B_6, B_x, B_2, és E-vitaminhiány). A kemizációs veszély tehát egyéb tényezők hatásakor súlyosbodik.

VIII. Összefoglalás

A kemizáció a mai ipari, mezőgazdasági, civilizációs fejlődésben szükségszerű. E kemizációnak azonban veszélyei vannak. A károsítások túlnyomó része nem szükségszerű. A kockázat csökken, ha a gondosság megfelelő. Ennek eléréséhez egészségügyi szempontú rendszabályokat kell alkalmazni a vegyszerek felhasználásában. A pesticidek felhasználására szigorú előírás (pl. kg/hold) szükséges. Élelmiszerekben, főleg csecsemő tápszerekben az előforduló idegen anyagokra az eddiginél kisebb határértékeket kell előírni. A detergensek és fertőtlenítőszerek maradványaira is határértékeket kell kialakítani. A füstölt élelmiszerek carcinogen anyag tartalmát jelentősen le kell szorítani. Csökkenteni kell az ételekbe jutható vegyszer mennyiségét. Rovarok elleni védekezésben a fokozott tisztaságot kell elsődleges védekezésként előírni. A nyomelem és a sugárzó szennyeződést tovább kell csökkenteni. A gyógyszerrel, vegyszerrel kezelt állat húsának felhasználásához meg kell szabni bizonyos határidőt a vegyszeradagolás megszüntetése és az állat levágása között. Az aroma anyagok, essenciák felhasználását is pontosan szabályozni kell. Ipar és közlekedés területén a gondosság fokozásával kell elérni a környezeti vegyszer szennyeződés csökkentését.

IRODALOM

1. *Baker, R. J.:* J. Wildlife Mgmt. **22,** 269 (1958).
2. *Becker, J., H. Szabó, B.:* Mezőgazd. Kutatások. **9,** 37 (1936).
3. *Bíró, Zs.:* Vaskohászati üzemek levegőszennyező hatása. Kand. ért. 1964.
4. *Biskind, M. S.:* Amer. J. Digest. Dis. **16,** 79 (1949).
5. *E. Browning:* Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Elsevir, Amsterdam, 1965.
6. *Burdick, G. E.:* et al.: Trans. Amer. Fish. Soc. **93,** 127 (1964).
7. *Burley, B. T.:* J. Amer. Med. Ass. **98,** 298 (1932).

8. *Burlington, H., Lindeman, V. F.:* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **74,** 48 (1950).
9. *Butler, P. A., Springer, P. F.:* Pesticides — A new factor in coastal enviroments. Trans. 28-th N. Amer. Wildl. Nat. Res. Cont. 378, 1963.
10. *Carson, Rachel.:* Silent Spring. Hamilton, London, 1963.
11. *Dale, W. E., Gaines, T. B., Hayes, W. J.:* Toxicol. and Appl. Pharmac. **4,** 89 (1962).
12. *Dénes, A.:* Egészségtudomány, **11,** 158 (1967). Megjel. alatt.
13. *Dési, I., Sós, J.:* Acta Physiol. Hung. **23,** 63 (1963).
14. *Dési, I., Sós, J., Nikolits, I.:* Kísérletes Orvostud. **15,** 5 (1963).
15. *Dési, I., Sós, J.:* Acta Med. Hung. **18,** 429 (1962).
16. *Dési, I., Sós, J., Olasz, J., Süle, F., Márkus, V.:* Arch. Enviromental Health. **4,** 95 (1962),
17. *Dési, I., Nikolits, I., Sós, J.:* Acta Physiol. Hung. **22,** 73 (1962).
18. *Dési, I., Farkas, I., Kemény, T.:* Acta Physiol. Hung. **30,** 275 (1966).
19. *Eicholtz, F.:* Die toxische Gesamtsituation auf dem Gebiet der menschlichen Ernährung. Springer Verlag, 1956.
20. *Frear, D. E. H.:* Chemistry of the Pesticides. Nostrand Co., 3. Edit., New-York, 1955
21. *Fritz-Niggli, H.:* Oncologia. **4,** 53 (1951).
22. *Hegyvári, Cs., Csalay, L.:* Kísérletes Orvostud. **15,** 275, (1963)., Endokrinologie, **44,** 62, (1963).
23. *Hermann, B.:* Acta Med. Hung. **11,** 209 (1958).
24. *Hunt, E. G., Bishoff, A.:* Calif. Fish Came. **46,** 91 (1960).
25. *Kawano, T.:* Folia Pharm. Japon. **47,** 6 (1951).
26. *Kemény, T., Tarján, R.:* BOTE. tudományos ülésén előadás, 1966.
27. *Kemény, T., Sós, J., Véghelyi, P., B. Händel, M., Csalay, L., Horváth, G.:* Orvosi Hetilap **92,** 1160 (1951).
28. *Kendrey, G.:* Elsődleges májdaganatok időszerű kérdései. Kand. dissert. Budapest,1965.
29. *Kimmerle, G.:* Beryllium. Hb. der exp. Pharmakol. XXI. Springer Verlag, Berlin, 1966.
30. *Lehoczky, T., Sós, J., Halasy, M.:* Animal Experiments on the Aetiology of Myelopathy. Akadémiai Kiadó, Bp., 1964.
31. *Lodin, Z., Kolousek, J.:* Českosl. Neurol. **19,** 83 (1956).
32. *Masszi, F.:* Kísérleti és klinikai megfigyelések a rosszindulatú daganatok kémiai gyógyításában. Kand. értek. Bp., 1965.
33. *Melis, R.,* G. Mal. Infett. Parasitt. **5,** 47 (1953).
34. *Meyer, Peck, H. M.:* Drug-induced Diseases. Excerpta Med. Found, Internat. Congr. Ser. 85. Amsterdam, 1965.
35. *Mórik, J.:* Tatabánya levegőegészségügyi helyzete. Kand. értek. 1960.
36. *Neumann, W.:* Arch. f. exp. Path. Pharm. **232,** 12 (1957).
37. *Paál, J.:* Orvosi Hetilap, **89,** 298 (1948).
38. *Philips, T. A.:* Lancet. 1959, II. 659.
39. *Portheine, F.:* Zbl. Verkehrs-Med. **3,** 14 (1957).
40. *Roy, B. R.:* Indian J. Med. Sci. **41,** 201 (1953).
41. *Seever, M. H., Shideman, F. E., Woods, L. A., Weecks, J. R., Kruse, W. K.:* J. Pharmacol. Exp. Ther. **99,** 69 (1950).
42. *Shideman, F. E., Woods, L. A., Seevers, M. H.:* J. Pharmacol. Exp. Ther. **99,** 98 (1950).
43. *Simon, Gy., Sasvári, K., Gál, M., Szücs, J.:* Kísérl. Orvostud. **15,** 355 (1963).
44. *Sós, J.:* Orvosi Hetilap, **96,** 505 (1955).
Therapia Hung. 1955, N°4:3.
45. *Sós, J., Kertai, P.:* Acta Physiol. Hung. **14,** 367 (1958).
46. *Sós, J.:* Vitalstoffe Zkr. **4,** 118 (1959).
47. *Sós, J.:* Die Pathologie der Eiweissernährung. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1964.
48. *Sós, J.:* Egészségtudomány. **2,** 35 (1958).
49. *Sós, J., Kertai, P., Nagy, J., Csuzi, S.:* Acta Physiol. Hung. **14,** 57 (1958).
50. *Souci, S. W., Mergenthaler, E.:* Fremdstoffe in Lebensmitteln. Bergmann Verlag, München, 1958.
51. *Spencer, H. C., Rowe, V. K., Mc. Collister, D. D.:* J. Pharmacol. Exp. Ther. **99,** 57 (1950).
52. *Stokinger, H. E., Stroud, C. A.:* J. Lab. Clin. Med. **38,** 173 (1951).
53. *Szabó, Zs.:* Adatok a fejlődési rendellenességek gyakoriságához és az önálló fejlődési rendellenességek halálozásban való szerepéhez. Kand. értek. 1966.
54. *Szám, I., Hankovszky, M.:* Orvosi Hetilap, **91,** 481 (1950).
55. *Tarján, R., Kállai, L., Kemény, T., Sándi, E., Dénes, A., Gonda, Gy.:* Egészségtudomány. **9,** 172 (1965).
56. *Tartzwell, C. M.:* The Toxicity of Synthetic Pesticides to Aquatic Organism and Suggestion for Meeting the Problem. V. Symp. Brit. Ecological Soc. 1964. Blackwell Sci. Publ. Oxford, 1965. 197—218.

57. *Tóth, E., Lapis, K., Sós, J.:* Acta Morphol. Hung. **4,** 493 (1954).
58. *Truhaut, R.:* Bull. Soc. Sci. Hyg. Alim. **43,** 79 (1955).
59. *Truhaut, R.:* Ann. Nutr. l'Aliment. **9,** 5 (1955).
60. *Véghelyi, P., Kemény, T., Sós, J., Händel, M. B., Csalay, L., Horváth, G.:* Experimentia, **8,** 72 (1952).
61. *Walthard, K. M.:* Schweiz. Z. f. Path. u. Bakt. **4,** 402 (1941).
62. *Warning, H.:* Vitalstoffe, Zkr. **9,** 253 (1964).
63. *De Witt, J. B., Crabtree, D. G., Finley, R. B., George, J. L.:* U. S. Fish and Wildl. Serv. Circ. 1960. N° 143, 4.
64. *Woods, D. A., Shideman, F. E., Seewers, M. H., Weeks, J. R., Kruse, W. T.:* J. Pharmacol. Exp. Ther. **99,** 84 (1950).

Növényvédelmi Kutató Intézet, Budapest

A PESZTICIDEK KÁROS MELLÉK- ÉS UTÓHATÁSÁNAK MINIMALIZÁLÁSA AZ INTEGRÁLIS NÖVÉNYVÉDELEM RÉVÉN

UBRIZSY GÁBOR, MTA lev. tag

Az ember civilizációjának kifejlesztése érdekében átalakítja a természetet. De minden emberi beavatkozás a természetbe és annak természetes életközösségeibe úgy hat, mint a választóvíz: bizonyos élő szervezetek elpusztulnak az anthropogén hatásokra, mások közömbösen elviselik azokat, ismét mások alkalmazkodnak az új biotikus feltételekhez. Az ember a Föld meghódítása során lerombolta a természetes biocönózisokat, átalakította a tájak ősi arculatát és helyettük a saját céljait szolgáló mesterséges és csak az ember állandó befolyása mellett fenntartható, igényes kultúrákat hozott létre. Ez a természetformáló, döntő átalakítás a biocönózisok eredeti, többé-kevésbé állandó cönológiai struktúráját, ökológiai egyensúlyát és kölcsönhatás-rendszerét megváltoztatta és a kultúrterületeken rendkívül ingataggá tette. A mezőgazdasági művelés alatt álló, de minden más kultúrterületen is voltaképp állandó küzdelem folyik az ember és az eredeti tenyészhelyét visszahódítani igyekvő növények (gyomok) és az ezeket követő állatvilág között (ún. biológiai rekonstrukció). Ez a permanens küzdelem maga az agrotechnika, a növénytermelés, ill. annak szerves részét képező növényvédelem (*Ubrizsy*, 5, 6).

Ma még túlságosan keveset tudunk az agrobiocönózisokról és azokról a táplálékláncokról, ökostruktúrákról, melyek szervezik és szabályozzák ezeket az életközösségeket. S mivel az agrobiocönózisokban a cönostruktúra mindig labilis, könnyen felborulhat, ezért minden olyan biológiai stress, amely tartósabban és egyoldalúbban hat, olykor egy-egy élő faktor tömeges elszaporodásához, a biodinamizmus egyoldalú megváltozásához vezet. A kártevők, a patogén szervezetek és gyomnövények ilyen túlszaporodása esetén a gyakorlatban az utóbbi 30 év folyamán az agrotechnikai módszerek mellett mindinkább előtérbe kerültek a kémiai jellegű eljárások (legáltalánosabban vett chemoagrotechnika), azaz a peszticideknek különböző technikai kivitele a fertőzött területre.

Az USA-ban jelenleg 900 eltérő hatóanyagot tartalmazó 60 875 különböző peszticidet tartanak nyilván, amelyekből mintegy 3500 készítmény került rendszeres alkalmazásra a mezőgazdaságban. A növényvédőszerek eladásának

értéke az 1930—40 közötti évek 30—40 millió dollárjáról, 1965-ben 771 millió dollárra emelkedett. A növényvédőszergyártás növekedési üteme itt sokkal gyorsabb, mint a kémiai ipar átlaga. Hazánkban a növényvédőszer-igény és -fogyasztás nagymértékű megnövekedését az alábbi adatokkal érzékeltethetjük: amíg 1950-ben az összes növényvédőszer-felhasználás csupán 3650 tonna volt, addig 1962-ben 54 ezer tonna, és 1960-tól kezdve kb. 63 ezer tonna, tehát kb. 20-szoros az emelkedés. A gyakorlati növényvédelemben felhasznált szerek értéke 1959-ben 460 millió forintot, 1962-ben 680 milliót, míg jelenleg kb. 850 millió forint értéket tesz ki. A növényvédelmi ráfordítások összköltsége (anyagköltség, munkabér, gépköltség stb.) 1959-ben 697 millió forintot tett ki, jelenleg pedig meghaladja az 1,3 milliárd forint értéket.

A növényvédőszerek kutatásától és előállításától ma már nemcsak azt várjuk, hogy hatékony peszticideket juttassanak a termelők kezébe, mert szinte a legfontosabb követelmény lett a káros mellékhatások kiküszöbölése, az akkumuláció és a krónikus toxicitás megakadályozása. A növényvédőszermaradványok kérdése az élelmiszeren és az állati takarmányon, valamint az ember miliőjének szennyeződése a növényvédőszerektől, de más kémiai anyagoktól is, ma még meg nem szokott és ezért izgalmas probléma, amely sok vitát és szenvedélyt kavart fel. A kémiai növényvédőszerek, mint tudjuk, ma nélkülözhetetlen fegyverek a mezőgazdaság kártevői elleni küzdelemben. Ugyanakkor a legtöbb vád is éppen a vegyi növényvédelmet éri, hogy az megbontja a biocönózisok természetes egyensúlyát, a szermaradványok révén pedig haszonállatokat, sőt magát az embert is megmérgezheti.

Az agresszív bioaktív peszticidek a biocönózisokban komoly mérgezést idézhetnek elő. Az USA több területén, ahol nagyarányú védekezést hajtottak végre repülőgépről granulált Aldrinnal és heptaklórral a japán cserebogár ellen, a vadállomány jelentős pusztulását figyelték meg. A kaliforniai Clear Lake tavat árvaszúnyogok ellen, melyek tömeges rajzásuk idején zavarják a horgászokat, a DDT-nél kevésbé mérgező DDD-vel kezelték. A vízbe mindössze 1/50 ppm hatóanyag került, de ez felhalmozódva a planktonban (5 ppm), a planktonevő halakon keresztül (40—300 ppm) eljutott a ragadozóhalakig is, amelyeknek zsírszövetében már 2500 ppm, míg a halevő madarakban 1600 ppm DDD-t találtak. A halakkal táplálkozó madarak tojásaiban az embriók már nem fejlődtek ki, így számos madárfaj néhány év alatt kipusztult *(R. Carson*, 1).

Drámai módon terelte nálunk a közfigyelmet a növényvédőszerek, de környezetünk más kémiai szennyeződésének akut problémájára az 1965. évi balatoni halpusztulás. A kérdés korántsincs lezárva; azonban nem vitatható, hogy mind több oldalról kell megközelíteni a miliő vegyi anyagokkal történő szennyeződésének, illetve toxifikációjának kérdését, hogy a biocönózisok és azok hasznos, számunkra értékes tagjainak fokozott védelmét a jövőben kellőképpen biztosítani tudjuk.

Közismert dolog azonban, hogy a növényvédőszerek, amelyek természetüknél fogva biológiailag hatásosak (agresszív bioaktívak), erőteljes beavatkozást jelentenek a termesztett növényekben kialakult életközösségekre. Az agrobiocönózisra gyakorolt hatás egyik oldala, ami az alkalmazás tulajdonképpeni célja is, előnyös, ti. a kártevők, kórokozók és gyomnövények egy csoportjának elpusztítása, ellenben a másik része az életközösség hasznos tagjainak megsemmisítését idézi elő, vagy kártevő rezisztenciát alakít ki, és ez káros. A számunkra hasznos parazita, ragadozó fajokat, valamint a kultúrnövények megtermékenyítésében résztvevő beporzó rovarokat csak úgy tudjuk megkímélni, ha a korábban alkalmazott többé-kevésbé totális (omnipotens) hatású peszticidek és univerzális módszerek helyett — amelyek biológiai hatásspektruma nemcsak a célba vett kártevőket, illetve a táplálékláncnak azon szakaszát érte, amelyet kiiktatni kívántunk, hanem sokszor a teljes táplálékláncot is — a jövőben a szelektív és szuperszelektív hatású vegyületeket használjuk, amelyek az élőlényeknek szűkebb csoportjára toxikusak, a táplálékláncnak csak kisebb szakaszait veszélyeztetik s ugyanakkor megkímélik a hasznos rovarokat. Be kell vezetni továbbá a növényvédőszerek váltogató használatát, az ún. peszticid rotációt, amely különböző hatóanyagok és különböző irányú hatások váltogatásával megakadályozza az egyoldalú biológiai stress kialakulását. E tekintetben jelentősége van a speciális (inkább csoportspeciális, mint fajspeciális) hatású preparátumok kutatásának és előállításának. Szerepet kapnak a biológiai preparátumok (antibiotikumok, fitoncidok), mikrobiális inszekticidek és ezeknek a peszticidekkel képzett kombinációi. A vegyszeres növényvédelem új irányait ma a biológiai szemlélet előretörése és a nagyüzemi gyakorlat követelményei szabják meg. Előbbi inkább a hatóanyagok továbbfejlesztéséhez, utóbbi inkább az alkalmazási formák megválasztásához mutat irányt. Az a vetélkedés, ami egy jó évtizede a kémiai és biológiai védekezés irányzata között kifejlődött, végeredményben közelebb hozta a kettőt egymáshoz és mindkét irányzatra kedvezően hatott.

Az egyoldalú és rotáció nélküli szerhasználat következménye a hasznos élőlények, elsősorban a parazita rovarok nagymértékű kigyérülése. Hazánkban pl. a nagyarányú DDT-s és foszforsavészteres (parathionos) védekezés az almafavértetű fürkészdarazsát olyan mértékben gyérítette meg, hogy ma már a vértetű jelentős kártevővé vált. Amíg a korábban alkalmazott mészarzenátos szerek esetében a gyümölcsösökben a vértetvek 72%-a volt parazitált, addig a DDT-vel kezelt gyümölcsösök parazitáltsága csak 2,5% volt. A burgonyabogár elleni rendszeres DDT-s védekezések hatására feltűnően elszaporodtak a levéltetvek. S mivel ezek a burgonya levélsodródás vírusait is közvetítik, ezáltal elősegítették a vírusos leromlás terjedését, amely évente 400 millió forint nagyságrendű. Csak a levéltetű kár értéke is eléri az évi 100—200 millió forint nagyságrendet. Az újabban ajánlott Sevinnel permetezve a levéltetvek még jobban elszaporodtak, mert az eredeti egyedszám 28-szoro-

sára növekszik a populáció. A DDT-s és parathionos védekezések következménye, hogy nálunk is be kellett vezetni a levéltetvek, de különösen az elszaporodó takácsatkák ellen a specifikumokat, vagyis az akaricideket. A használt akaricidek mind importból származnak (pl. Diazinon-Phenkapton, Tinox, Intration, PCBS típusú akaricidek) s ezek évente mintegy 10 millió forintos nagyságrendű védekezést jelentenek. A hasznos rovarok irtásából eredő kár nagyságrendileg több száz millió forintra tehető Magyarországon.

Jelentős az a kár, amelyet a házi és vadméhek, továbbá más beporzó rovarok pusztítása révén mutatkozik. Tudjuk azt, hogy hazánkban tavasszal munkába induló méhek száma $2{,}5 \times 10^9$, ami naponta 5×10^{11} viráglátogatást és beporzást jelent. Általában az a vélemény, hogy a megporzásból eredő haszon nagyságrendűleg a közvetlen haszonnak (méz + viasz) 10—15-szöröse, ilyen alapon nálunk a házi méhek pusztulása inszekticidek révén 100—200 millió forint nagyságrendet reprezentál. (1. sz. táblázat).

I. táblázat

A vegyi növényvédelem eltúlzásából, illetve a hibás alkalmazásból eredő károk Magyarországon

A kár oka	Évente millió Ft-ban
Hasznos rovarok, ragadozó rovarok pusztításából eredő károk	200
Levéltetű, takácsatka, vértetű stb. túlszaporodása következtében jelentkező károk	250
Mézelő méh, vadméhek, beporzó rovarok elpusztításával okozott kár ...	102
Rovarrezisztencia következtében fellépő többletköltség, ill. kár	10
Haszonállatok (erdei vadak, madarak, halállomány) pusztulásából eredő kár	25
Rezisztens gyomok kialakulása következtében beálló kár	15
Herbicid utóhatás okozta termelési veszteségek (kb. 250 000 kh-on)	100
Kár évente összesen	702
Növényvédelmi költségráfordítás évente (anyagköltség + munkabér)	1200
Kémiai növényvédelem következtében elért eredmény terméstöbbletben	4000
A növényvédelem révén biztosított évi netto terméstöbblet	2008

Az eltúlzott, a túl gyakran megismételt és rendszerint totális hatásokra törekvő vegyi növényvédelem mégis az oka annak a sok vádnak, amit ma a peszticidek alkalmazásával szemben felhoznak és emlegetnek. Ezek közül fontosabbak, mint láttuk: az élelmiszerek és a takarmány megmérgezése a szermaradványok révén, egyes peszticidek erősen kumulatív hatása, a perzisztens típusú szerek hosszú időn át való jelenléte a talajokban és a talajvízben és ezáltal a talajtermékenység kedvezőtlen befolyásolása; a nem szelektív hatások miatt az egész agrobiocönózisra kiterjedő átfogó hatás, különösen a kontakt szereknél s így az érzékenyebb hasznos parazita és ragadozó fauna, mint regulatív faktor meggyengítése, vagy kikapcsolása. Egyáltalán a szerek nem tisztázott hatásmechanizmusa, ill. amiatt, hogy a különböző peszticidek-

nek nem tanulmányozták kellőképpen a hasznos parazitákra, a beporzó rovarokra stb. gyakorolt kedvezőtlen befolyását — a nagy adagú és nagy területekre kiterjedő védekezések alkalmával —, biocönózisok összetételének és egyensúlyának erős megzavarása, sőt azok megmérgezése következik be (beleértve a táplálékláncok egész vonalát a kultúrnövény és a gyomokon élő fitofág rovaroktól és gerincesektől kezdve a parazitákon és hiperparazitákon át a ragadozó madarakig és emlősökig), továbbá a vizek és talajok biológiailag káros szennyeződése áll elő, mint direkt, ill. közvetett hatások (II. sz. táblázat.).

II. táblázat

PESZTICIDEK KÁROS MELLÉK- ÉS UTÓHATÁSAI

emberre		haszonállatokra	kártevőkre	mediumra
direkt hatás:				
munkaegészségügyi mérgezések		mérgezések (szertől)	paraziták és ragadozók pusztulása	talajélővilág károsítása
indirekt hatás:				
élelmiszerek mérgezése (szermaradvány) ←	növényi- állati termék →	takarmánymérgezés (szermaradvány) ←	kártevő rezisztencia potenciális fajok kártevővé válása	erdőben gradációk kialak. vizek, tavak szennyezése (hal-, vizimadár pusztulása)
		háziméh, beporzó rovar pusztulása		
tartós (kumulatív) hatás:		erdei vadak, madarak (fácán) pusztulása	biotikus korlátozó tényezők kiiktatása (gradációs gyakoriság)	perzisztens szerek felvétele a növények által
kancerogén stb.		halpusztulás ←		

A növényvédőszereknek a direkt hatásokon felül rendkívül jelentős mellék- és utóhatásai is vannak és ezek sem közömbösek. A direkt hatások között kell számon tartanunk az egyre fokozódó inszekticid rezisztenciát, ill. a hasonlóan aggodalmassá váló gyomnövény-rezisztenciát is. Egy adott biocönózisban mindig vannak az alkalmazott növényvédőszerekkel szemben többékevésbé ellenálló vagy toleráns törzsek és egyedek. Ha az ilyen populáció éveken át rendszeres nagyüzemi védekezés során érintkezésbe kerül az inszekticiddel — amennyiben nem alkalmaznak peszticid rotációt — úgy előállhat, hogy a normális érzékenységű egyedek kipusztulása következtében a rezisztens típusok viszonylag elszaporodnak, sőt egyes esetekben teljesen rezisztens populáció alakul ki. A peszticid rezisztencia általában nem egyetlen vegyi anyagra, hanem a rokonvegyületek kisebb-nagyobb csoportjára nézve alakul ki. Így pl. egy amerikai házilégy törzsön a következő peszticidekkel szembeni rezisz-

tenciát figyelték meg: DDT-vel szemben 500-szoros, DDD-vel szemben 200-szoros, metoxiklórral szemben 14-szeres, Lindan-nal szemben 8-szoros és Toxaphen-nel szemben 3-szorost. Világviszonylatban mintegy 80—100 rovarkártevőnél tapasztalták a rovarrezisztencia kialakulását. Az USA-ban ez 18 fontos mezőgazdasági kártevőnél fordul elő és igen nagy gazdasági hátránnyal jár, mert nemcsak a klórozott szénhidrogénekkel, foszforsavészterekkel, hanem újabban a karbamát típusú inszekticidekkel (Sevin, Isolan), a természetes Pyrethrinnel, sőt a hidroxikumarin szerrel szemben is megfigyeltek ellenállóságot. A jelenség tehát általános biológiai törvényszerűségen nyugszik és különösen ott gyakori, átmeneti vagy teljes rezisztencia formájában, ahol egy-egy inszekticidet hosszú időn keresztül folyamatosan és eltúlzott adagolásban használtak. Kaliforniában a lucernalevéltetvek ellen végzett parathionos permetezések hatására a levéltetvek 113-szoros rezisztenciára tettek szert, míg az NSZK-ban olyan új levéltetű törzset izoláltak, amely valamennyi szerves foszforvegyülettel szemben, így a Metasystox-szal szemben is 10-szeres rezisztenciát mutatott. A takácsatkák rezisztenciájának kialakulása a klórozott szénhidrogénekkel és a foszforsavészterekkel szemben általánosan ismert.

A peszticidek közvetlen káros effektusai sok esetben a helyesebb szermegválasztással, a szelektívebb hatásokra való törekvéssel, a kontakt peszticidek helyett a szisztemikus vagy mélyhatású, ún. terápiás szerek bevezetésével csökkenthetők, de a tartós káros hatások, különösen a perzisztens klórozott szénhidrogének, a halogénezett ciklodién-származékok esetében csupán az egész védekezési rendszert megszabó biocönológiai és biodinamikai szempontok érvényesítésével kerülhetők el. E tekintetben különös jelentőséget kell tulajdonítanunk az egyes peszticideknek a hasznos élőlényekre gyakorolt hatását illetően. *Steiner* (4) bevezette a „hasznossági effektivitás" és a „kímélő hatású növényvédőszerek" fogalmát, amelyen azt érti, hogy az alkalmazott inszekticidek, fungicidek, akaricidek stb. a direkt hatáson felül mellékhatásként a tápláléklánc azon tagjainak fennmaradását biztosítják-e, amelyek a biocönózis egyensúlya szempontjából nélkülözhetetlenek.

A korszerű biocönológiai, tehát *integrális növényvédelem* úgy fogható fel általában, mint az agrobiotop és agrobiocönózis körültekintő védelme. A biocönológiai szemlélet ugyanis megköveteli, hogy minden növényvédelmi, különösen kémiai beavatkozásnál gondoljunk arra, hogy a néhány kiirtásra szánt kártevő-populáció mellett vagy velük társulva lényegesen több nélkülözhetetlenül hasznos rovarpopuláció tevékenykedik ugyanakkor és ugyanott. Azaz ne tévesszük össze a növényvédelmet az egyoldalú rovarirtással. Ezen a szinten kapcsolódik be a gyakorlatba a sokoldalú, harmonikus módszereket alkalmazó, tehát az integrális növényvédelem, amelynek révén elkerülhetjük a biocönózisok megmérgezésének veszélyét és mindazokat a káros mellék- és utóhatásokat, amikről fentebb szóltunk. Célunk mindig az legyen,

hogy ne törekedjünk totális hatásokra, elégedjünk meg a kártevőpopuláció, a kórokozók és gyomok olyan mérvű korlátozásával, amely őket a veszélyességi létszám alatt tartja, és így a termést megvédi.

Az integrális növényvédelem, mint új és átfogó komplex módszer lényegét az alábbi jellemvonásokban látjuk: 1. Nélkülözhetetlen az agrobiocönózisok, a biocönotikai struktúrák, és a regulációs rendszer pontos tanulmányozása, a táplálékláncok teljes egészének felmérése. 2. A vegyi védekezés szükségességét egy adott biocönózisban, ill. termőhelyen annak kell eldöntenie, hogy a kártevők egyedsűrűsége vagy a fertőzés mértéke elérte-e a veszélyességi fokot vagy sem. 3. Alapos kártevő-, betegség- és gyomprognózis alapján kell a védekezéseket előkészíteni. 4. A vegyszeres kezeléseket lehetőleg összpontosítsuk a megvédendő területre, ill. növényrészekre (sávos kezelés, refugium-területek hagyása, attraktánsok és repellensek alkalmazása stb.) 5. Törekedjünk a szelektív és szuperszelektív peszticidek alkalmazására, továbbá lehetőleg rövid hatástartalmú szisztemikus, ill. mélyhatású szerek alkalmazására. 6. Nagyon kívánatos az ún. csökkentett számú kezelést magában foglaló kímélő permetezési programok összeállítása, amelyekben mikrobiális peszticidek, antibiotikumok, fiziko- és kemosterilánsok, attraktáns és repellens szerek, továbbá parazitarovarok és predatorok tömeges kibocsátása is helyet kap. 7. Nem nélkülözhető a peszticid rotáció. 8. Végül jelentősek a helyes növényi sorrend és vetésforgó, másrészt a káros szomszédság kerülése, a kártevőket és gyomokat pusztító talajművelési és növényápolási módszerek folyamatos alkalmazása.

Az integrális növényvédelem szempontjából nagyon fontos a védekezések időpontjának a helyes megválasztása, különösen a nem szelektív növényvédőszerek esetében, mert ilyenkor tekintetbe kell venni a gazdanövények fenológiai állapotát, a fitofág rovarkártevők fejlődésviszonyait és érzékeny stádiumait, valamint a parazitáknak fejlődésmenetét, továbbá az alkalmazott inszekticidek hatástartamát. Így pl. Nyugat-Németországban a Lymantria dispar ellen a DDT porozásokat az erdőkben a kártevő első lárva-stádiumában végzik el, mert ha 1—2 hetet késnek, a talajból előjövő és a kártevőn parazitáló fürkészlegyeket pusztítanák el, ami előbb-utóbb gradációhoz vezetne.

A harmonikus védekezésnek egyik iránya lehet az is, amikor gazdanövény érzékeny fejlődési időszakát és a kártevő koincidenciáját igyekszünk megszakítani vagy időben széttépni. Így pl. a tölgyesekben kártékonykodó Tortrix viridana kártétele ellen úgy védekeznek Németországban, hogy kihajtás előtt a tölgyfákat maleinsavhidraziddal permetezik, miáltal a rügyek fakadása meglassul és így nem esik egybe a fiatal sodrómoly-lárvák fejlődésével. Hasonlóképpen védekeznek vörösfenyőn a Coleophora laricella kártevő ellen úgy, hogy a hernyók kibújása idején, mielőtt azok a fenyőtűk között áttelelő hernyófészket készítenének, a lombot DNOC-s permetezéssel leperzselik. További parazitakímélő eljárások még: az entomopathogen mikrobák

kombinálása peszticidekkel, az inszekticidekkel szemben ellenálló parazitarovarok szelektálása, tömegtenyésztése és szabadonbocsátása, valamely területen a hasznos paraziták kigyérülése vagy elpusztulása esetén ezen entomofágoknak sürgős visszatelepítése és elszaporítása a biocönózisban. A rendszeres permetezési előírásokban az alkalmazandó növényvédőszer-adagokat olyan mértékben kell csökkenteni, hogy az a biocönózisok egyensúlyát ne zavarja meg. A vegyi védekezést korlátozzuk a valóban szükséges és kifizetődő esetekre, azaz kerüljük a túladagolást és a túl gyakran végzett kémiai védelmet. Az eddigi széles hatásskálájú ún. totális vagy univerzális szerek helyett mindinkább térjünk át a speciális toxicitású szerek használatára (pl. szelektív toxicitású Thiodán, Melipax, Dipterex stb). E tekintetben a rövid hatástartalmú, gyorsan elbomló anyagoknak van jelentősége, mint a Phosdrin, Endothion, Mevinphos, Menazon, Bromophos, Bidrin, Phosphamidon stb. A szisztemikus és transzlokálódó hatóanyagok használata mindenképpen előnyben részesítendő a kontakt hatású és perzisztens szerekkel szemben.

A korszerű harmonikus, ill. integrális növényvédelemnek nemcsak a kémiai védekezést kell a minimumra csökkentenie, hanem ugyanakkor ki kell dolgoznia a természetes életközösségek védelmére szolgáló legalkalmasabb módszereket. E tekintetben minden fontosabb biotóp, mint pl. a különböző mezőgazdasági kultúrák hasznos rovarfaunájának védelmére meg kell állapítani megvédésük legkorszerűbb és a gyakorlatban is keresztülvihető technológiáját. A legújabb kutatások szerint itt tekintetbe jönnek a vegyi anyagokkal kombinált biológiai és mikrobiológiai védekezések, valamint a speciális attraktív és repulzív szereknek toxikus anyagokkal kombinált használata, továbbá a patogen mikroorganizmusok fokozott alkalmazása (beleértve az antibiotikumokat is). Végül az autocid védekezés, az ultrahangkezelés, a gammasugárzás, a fiziko- és chemosterilánsok szélesebb körű kibontakozása jelenti a fejlődés útját.

Az integrális növényvédelem egyik nagyhatású kezdeményezése a riasztó (repellensek), ill. a csalogató anyagok (attraktánsok) és azoknak inszekticidekkel kombinált alkalmazása. E módszer lényege az, hogy a permetlé az inszekticid hatóanyagon kívül olyan vegyületet is tartalmaz, amely a nem kívánatos kártevőt a megvédendő kultúrától elriasztja (mint pl. a rézvegyületek a burgonyabogarat), vagy az elpusztítandó kártevőt odacsalogatja (ún. táplálkozási és sexuális attraktánsok: gyplur, metileugenol, glyptol, ammónium-nitrát, NaOH stb.). Az attraktánsok révén lehetővé válik, hogy nem az egész kultúrát, sőt növényt, hanem annak csak egy kis részét permetezzük, mivel az odacsalt kártevők úgyis felkeresik a permetezett területet. A xylofág rovarok elpusztításában a fenyőfák bizonyos gyantavegyületeti attraktánsként használhatók, s ezért a fenyőerdők ilyen inszekticidekkel kombinált permetezésekkel megszabadíthatók a kártevőktől. Mindkét módszer jelentős szer- és munkaerő-megtakarítást tesz lehetővé. Egyes rovarok porított zúzalékából

készített permetlé ugyanazon fajra nézve erősen riasztó, sőt toxikus hatású lehet. A rovarok átalakulásának biokémiáját kutatva tisztázták a metamorfózist irányító hormonfolyamatokat. Az ún. juvenil hormonokkal megakadályozható a rovarok átalakulása. Az ecdyson hormonnal viszont idő előtti bábozódást lehet előidézni. A nitrofurán, tetrahidrofurán-származékok chemosterilitást idéznek elő. A kumol, anizol, furfurol stb. tojásrakást gátlók, míg az azridinek étvágytalanságkeltők.

Az ionizáló besugárzások (radioaktív kobalt 60 izotóppal) állati szervezetekre gyakorolt hatásának, e sugárzások lehetőségeinek felismerése teljes mértékben találkozik az integrális növényvédelem törekvéseivel. A besugárzással való védekezés egyik eljárása a kártevők (pl. raktározott terményekben) közvetlen megsemmisítésére törekszik, míg másik módszere a steril hímek alkalmazása tulajdonképpen a biológiai (autocid) védekezés egyik sajátságos területe, mert steril hímek esetében ugyancsak élőlényeket használunk fel a védekezés érdekében. A besugárzás közvetlen (letális dózisok) vagy közvetett (subletális dózisok pl. steril hím módszer) alkalmazása esetében általában a következő előnyök várhatók: 1. a sugárzásos védekezés nem ártalmas a biocönózis hasznos tagjaira, megkíméli a rovarparazitákat, ragadozókat és beporzást végző rovarokat, 2. kíméli a tenyésztett és a vadon élő haszonállatokat (vadat, halat, madarat). 3. megszűnik a kártevőpopulációban kifejlődő rezisztencia egyre jelentősebb problémája. 4. használatával elkerülhető az ember és a háziállatok közvetlen és közvetett (lassú méregkumuláció révén) mérgezési veszélye. *Knipling* (2) szerint a kártevőpopuláció csökkentésében, esetleges megsemmisítésében a besugárzásos ún. autocid módszer elvileg is nagyobb, tartósabb eredményeket biztosít, mint az eddigi kémiai védekezés.

Az intézetemben elkezdődött hímsterilezéses kísérletek a meglehetős lokalizált kártételt okozó cserebogarakkal, a cseresznyeléggyel, más légykártevőkkel, továbbá az almamollyal, a kukoricamollyal az autocid (röntgen-, gammasugárzás) védekezések hazai meghonosítását szolgálják *(Jermy-Nagy B.* stb. 1965, 3.)

Az integrális növényvédelem programjában szerepel a kontakthatású perzisztens tulajdonságú klórozott szénhidrogéneknek mint biocönózist romboló szereknek a lehető kiküszöbölése és helyettesítése kevésbé perzisztens, szelektívebb tulajdonságú készítményekkel. Az ún. kímélő permetezési programok össze sem állíthatók a klórozott szénhidrogének beiktatásával.

A perzisztens jellegű, nehezen detoxifikálódó klórozott szénhidrogének helyettesítésére elsősorban a szerves foszforvegyületek jönnek számításba, bár még átmenetileg a klórozott szénhidrogének egyes képviselőire is támaszkodnunk kell. Ilyen a DDT-nél sokkal kevésbé perzisztens és kisebb töménységben alkalmazható Lindan, valamint egyes területeken a melegvérűekre kevésbé mérgező és szerkezetileg is kevésbé test-idegennek tekinthető metoxiklór. A karbamát csoportba tartozó Sevin és Isolan, melyek közül az első az

USA-ban a DDT helyettesítésében a legelső helyen áll, több olyan mellékhatással rendelkezik (pl. nem teljesen tisztázott fiziológiai hatások, termésritkító hatás, rendkívüli veszélyesség a méhekre), amelyek miatt hazai elterjesztése valószínűleg korlátozott lesz.

A szerves foszforvegyületek általában gyorsabban metabolizálódnak és így még azok is, amelyeknek akut toxicitása nagy (pl. phosdrin, parathion, metasystox, Bidrin, Birlane stb.) inkább csak a könnyebben elhárítható munkaköri mérgezések szempontjából igényelnek nagy elővigyázatosságot, de az egész lakosságot érintő élelmezés-egészségügyi szempontból kedvezőbbek a klórozott szénhidrogéneknél. A legnagyobb figyelem egyrészt a gyorsan bomló, tehát közvetlenül termésérés előtt is alkalmazható hatóanyagok, valamint a melegvérűekre kevéssé mérgező szerek felé irányul. Az előbbiek közé tartoznak a phosdrin és a DDVP hatóanyagú Nogos (CIBA), a DDVP-tartalmú Vapona, ill. a klórvinilfoszfát hatóanyagú Birlane és Ciodrin. A melegvérűekre kevéssé mérgező foszforsavészterek közül a már nálunk is bevezetett Malathionon és Menazonon (Sayfos) kívül újabb vegyületek jelentek meg a világpiacon. Reménykeltőeknek tartjuk a következő készítményeket: a tiofoszfátok közül a fenitrothion hatóanyagú Folithiont (Bayer, $LD_{50} = 600-800$ mg/kg), a Bromophos hatóanyagú Nexiont (Cela, $LD_{50} = 4000-5000$ mg/kg), a fention hatóanyagú Lebaycidet (Bayer, $LD_{50} = 250$ mg/kg). Közülük a Bromophos elsősorban a szívókártevők ellen, a másik kettő a rágókártevők ellen is eredményesen használható. A Phosdrin (alkilvinilfoszfát) a szervezetben és a növényben is gyorsan ártalmatlan dimetilfoszfáttá alakul, de a mérgezőség szempontjából legaktívabb komponens felezési ideje a növényben kb. 20 óra!

Az integrális növényvédelem megalapozása tekintetében az első lépések már megtörténtek nálunk is az F. M. és Eüi. M. közös rendeletének kiadásával, mely a vizek egészségügyi védelme szempontjából Európában a legszélesebb körű és legkorszerűbb koncepciót tartalmazza.

A kontakt hatású perzisztens inszekticidek gyakorlati felhasználását nagymértékben korlátozta máris a Növényvédelmi Szolgálat. A halogénezett ciklodiénszármazékok (Aldrin, Dieldrin) használata már tilalmazott. Célul tűztük ki továbbá, hogy lépcsőzetes program keretében megvalósítjuk a különböző kultúrák teljes DDT és HCH mentesítését, ill. a DDT- és DL-tartalmú szerek felhasználásának csökkentését. Már 1966-ban az importból betervezett 750 tonna DDT hatóanyag behozataláról lemondtunk, s a DDT 10 és 20%-os porozószerek hatóanyag-tartalmának csökkentésével 7%-os DDT- és 0,7% Lindan-tartalmú porozószert gyártattunk csupán. A Lindan a szervezetből hamar metabolizálódik, kiürül és krónikus toxicitást nem okoz. 1967-ben már DDT-mentes almát és barackot kívánunk termelni és exportálni. Mind az üzemi almásokban és csonthéjas kultúrákban, mind a szórvány, ill. háztáji gyümölcsösökben DDT-mentes permetezési programokat alkalmazunk. Ennek érdekében a hazai DDT hatóanyaggyártást további 800 tonna hatóanyaggal

csökkentjük, majd megszüntetjük. Gyümölcsösökben a DDT szerek helyettesítésére a permetezési programokban a következő peszticideket kívánja a gyakorlat nálunk alkalmazni: Metilparathion, Phosdrin, Foszfothion, Dipterex, Bromophos, Sevin stb. A gyümölcsösök DDT-mentesítésével párhuzamosan a pillangós vetések DDT-, ill. diénszármazék mentesítését is megoldjuk. Mindezek a nagyszabású és átfogó jellegű intézkedések 1968. jan. 1-vel lépnek életbe. Reméljük, hogy az új alapokra felépülő vegyi növényvédelem az integrális, tehát harmonikus és ésszerű növényegészségügy ügyét is a leghatékonyabban fogja szolgálni.

A vázolt rövid áttekintésből is kitűnik, hogy az integrális növényvédelem bevezetésével nemcsak a növényvédelmi kutatás és annak szemlélete, de a gyakorlati növényvédelem és technikája is forradalmi változáson megy át, amennyiben a korábbi felszínes biotechnikai módszereket és szemléletet a mélyen tudományos alapokon nyugvó és természetszerű biocönotikai szemlélet váltja fel. Ennek alapjait csakis azok a biológiai kutatások képezhetik, amelyek széles felületen igyekeznek világossá tenni azokat az összefüggéseket, amelyek az egyes kártevők és betegségek és a termesztett növények mint gazdanövények között, valamint az ökológiai faktorok között fennállanak.

IRODALOM

1. *Carson, R.:* Der stumme Frühling. (Silent Spring), München Biederstein Verlag. (1963).
2. *Knipling, E. F.:* A new era in pest control: the sterility principle. Agriculture. **1,** 2 (1963).
3. *Nagy, B. — Pozsár, B. — Szalay Marzsó, L.:* Sugárzások alkalmazása állati kártevők elleni védekezésben. Budapest OAB kiadvány, 15. sz. (1965).
4. *Steiner, H.:* Einflusse von Insectiziden, Akariziden und Fungiziden auf die Biozönose der Obstanlagen. Entomophaga. Paris. (1962).
5. *Ubrizsy, G.:* MTA IV. Osztályközlem. **25,** (1966).
6. *Ubrizsy, G.:* Acta Phytopathologica **2,** 1 (1967).

Talajtani és Agrokémiai Kutató Intézet, Budapest

KEMIZÁCIÓ ÉS TALAJTERMÉKENYSÉG

SZABOLCS ISTVÁN
a mezőgazdasági tudományok doktora

Midőn a kemizáció egészségügyi kérdéseiről beszélünk, úgy vélem nem érdektelen néhány szót szólni a kemizációnak a talaj termékenységével való kapcsolatairól. Mezőgazdaságunk kemizálásának egyik központi problémája a talaj termékenységének fenntartása és emelése, ennek során körültekintően kell eljárni az egyes kémiai anyagok alkalmazásánál, abból a célból, hogy azok kedvező hatásait a lehető legmesszebbmenően kiaknázva, elkerüljük vagy minimumra csökkentsük esetleges kedvezőtlen hatásukat.

A mezőgazdaság kemizációjának két fontos problémaköréről kívánok szólni, mind a kettő közvetlenül hat a talaj termékenységének növelésére. Ezek közül az egyik a műtrágyák, a másik pedig a kémiai talajjavító anyagok alkalmazása.

Közismert tény az, hogy a növényzet tápanyagszükségletét a széndioxidon és néhány kisebb jelentőségű és kisebb mértékű tápanyagforráson kívül a talajból veszi fel. Ez az oka annak, hogy a földműveléssel egyidős az a törekvés is, hogy a talaj termékenységét — a növények tápanyagszükségletét — minél jobban biztosítsuk. A természettudományok fejlődésével nemcsak ennek a folyamatnak a lényegét és mechanizmusát igyekeztek jobban és jobban megismerni, de azokat a módszereket is, amelyekkel a földművelők a talaj termékenységét növelhetik. Forradalmat jelentett a növényi tápanyagoknak a talaj termékenysége céljából való alkalmazása területén a vegyipar fejlődése, s ezt némileg megelőzően a növények ásványi táplálkozásának megismerése, valamint törvényeinek és folyamatainak felderítése. Ma már mindenki előtt világos, hogy a talajból a növények ásványi sókat, szervetlen anyagokat vesznek fel, s a talaj szervesanyagainak közvetlen tápanyagként való felhasználása attól függ, hogy ezek mennyiben képesek a növényi életfolyamatokhoz szükséges tápanyagokat biztosítani. Szerte a világon növekvő tendenciát mutat a vegyipar által évről évre nagyobb mennyiségben előállított műtrágyák alkalmazása, ezen túlmenően az a törvényszerűség is felfedezhető, hogy a nagy terméseket biztosító országok területegységre való műtrágyafelhasználása is a legnagyobbak közé tartozik.

Az 1. táblázaton a FAO 1963-as összesítő adatai alapján (3) láthatjuk több ország műtrágya-felhasználásának mértékét tonnában, a szántóterület 1000 hektárjára megadva. Természetesen itt csupán az N, P_2O_5 és K_2O, mint a gyakorlatban használt legfontosabb tápanyagok nyernek feltüntetést. A nyomelemekről, mivel e kérdéssel jelen akadémiai ülésszak programjában mások részletesen foglalkoznak, a későbbiekben sem beszélek. A táblázat a szántóterület 1 hektárjára eső népsűrűséget is feltünteti abból a célból, hogy a népsűrűséggel kapcsolatban is értékelhetők legyenek az adatok.

I. táblázat

Műtrágyafogyasztás a szántóterülethez és népsűrűséghez viszonyítva

Ország	Műtrágyafelhasználás tonnákban a szántóterület 1000 hektárjára*			Népsűrűség a szántóterület egy hektárjára
	N	P_2O_5	K_2O	
Egyesült Államok	16,49	14,23	11,11	1,0
Szovjetunió	3,76	3,69	3,08	1,0
Belgium	111,72	101,60	183,55	9,8
Dánia	47,38	40,85	63,94	1,6
Franciaország	29,19	45,22	38,81	2,2
Kelet-Németország	49,74	41,39	91,59	3,2
Nyugat-Németország	73,04	73,44	121,82	6,4
Görögország	22,51	17,71	2,65	2,3
Hollandia	236,51	98,25	122,98	11,3
Egyesült Királyság	68,32	62,24	60,79	7,3
Kanada	2,35	4,70	2,54	0,4
Brazília	2,88	3,84	3,70	3,7
Peru	30,25	16,88	3,81	5,8
Tajvan	139,85	30,06	39,59	12,6
India	1,93	0,44	0,23	2,7
Japán	114,50	74,52	81,16	15,5
Törökország	2,16	0,74	0,07	1,1
Algéria	2,35	3,52	2,29	1,6
Délafrika	5,30	12,36	3,25	1,6
Egyesült Arab Köztársaság	74,72	18,85	1,27	10,4
Ausztrália	1,08	18,21	1,48	0,3
Újzéland	9,37	323,04	128,07	3,8
Világ**	8,32	7,86	6,49	1,8

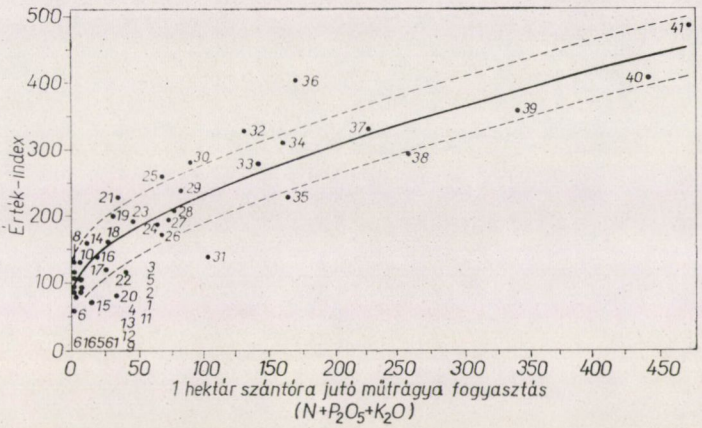
** Kivéve a Kínai Szárazföldet és Észak-Koreát.

A táblázat adatai igen szembetűnően mutatják, hogy az iparilag legfejlettebb országok használják fel a legtöbb műtrágyát a szántóterület egységére vonatkoztatva, s köztudomású, hogy a termésátlagok is ezekben az országokban a legnagyobbak.

Ezekről az összefüggésekről mutat be adatokat az 1. ábra (3). Ez az ábra már kapcsolatba hozza az egy hektár szántóra jutó műtrágyafogyasztást a termelt növények úgynevezett érték-indexével, F. W. Parker adatai (3) segítségével. Az egyes országok az ábrán látható görbe mentén helyezkednek el, a műtrágyafelhasználás, valamint a termelt növény érték-indexével való

összefüggések alapján. Az ábra is jól mutatja, hogy a nagyobb műtrágyafelhasználás egyértelműen nagyobb termésátlagokkal, illetve az ezzel egyértelmű érték-index számokkal jellemezhető.

Hazánkban éppúgy, mint külföldön is, a régebbi időkben a növényeknek a talajjal szemben támasztott tápanyagszükségletét szervestrágyával



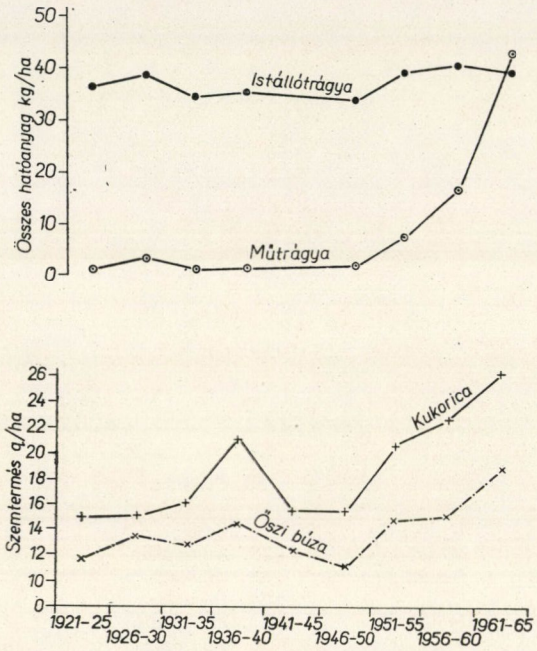
1. ábra. A szántóföld egységére jutó növénytermesztési érték-index és a műtrágyafelhasználás közötti átlagos összefüggés 41 országban, 1956—1958

Műtrágyafelhasználás

1. Burma
2. Argentína
3. Thaiföld
4. Pakisztán
5. Törökország
6. India
7. Szíria
8. Indonézia
9. Fülöp-szigetek
10. Kanada
11. Kolumbia
12. Mexikó
13. Brazília
14. Chile
15. Dél-Afrika
16. Jugoszlávia
17. Spanyolország
18. Görögország
19. Egyesült Államok
20. Portugália
21. Ceylon
22. Ausztrália
23. Olaszország
24. Peru
25. Egyiptom
26. Finnország
27. Izrael
28. Svédország
29. Franciaország
30. Ausztria
31. Dél-Korea
32. Dánia
33. Egyesült Királyság
34. Norvégia
35. Tajvan
36. Svájc
37. Nyugat-Németország
38. Japán
39. Belgium-Luxemburg
40. Hollandia
41. Új-Zéland

igyekeztek biztosítani. A fejlett vegyiparral rendelkező országokban már régebben tisztázódott az, hogy miután a műtrágyák termelése lényegesen gyorsabban fejlődhet, mint ezt a szervestrágyánál biztosíthatjuk, a tápanyagszükséglet nagy részét évről évre műtrágyával biztosították. Magyarországon hosszú ideig folyt a vita arról, hogy vajon a műtrágyák alkalmazása a szervestrágyákkal egyenértékűen biztosíthatja-e a talaj termékenységét, annak fenntartását, illetve növelését. Ámbár ez a vita napjainkban úgy gondolom, már megnyugtatóan lezárult, szeretném bemutatni a 2. ábrán századunk húszas éveinek kezdetétől 1965-ig a felhasznált szerves- és műtrágya hektáronkénti

mennyiségének, valamint két legfontosabb terményünknek, az őszi búzának és kukoricának termésátlagait (2). A 2. ábra, amely a hazai statisztikai adatok feldolgozása után *Sarkadi* (2) összeállításában készült, jól mutatja, hogy több évtizedes stagnálás, illetve ingadozás után a kukorica és őszi búza termésátlaga határozott növekvő tendenciája egybeesik a műtrágyák felhasználásának növekvő tendenciájával ugyanebben az időszakban.



2. ábra. Az istálló és műtrágya felhasználása, valamint a búza és a kukorica termésátlagai Magyarországon

Nem szorul különleges bizonyításra az, hogy a mezőgazdaság által termelt élelmiszerek mennyiségének növelése külföldön is, éppúgy, mint hazánkban, fontos feladat, s ez ha nem is mindig közvetlen, de feltétlen döntő és alapvető befolyással van a népélelmezésen keresztül a népegészségügyre is. Ez nemcsak a termelt mezőgazdasági termékek mennyiségével, hanem azok minőségével kapcsolatban is felmerül, így szeretnék néhány mondatot arról is szólni, hogy a mezőgazdaság kemizálása a termelt élelmiszerek és takarmányok mennyiségének növelésén túlmenőleg milyen hatással van azok minőségére.

Fenti kérdés megvilágítására ugyancsak *Sarkadi* hazai kísérleteinek adatait (2) kívánom bemutatni a II. táblázaton. Ez a táblázat a kukorica, valamint a kalászosok vonatkozásában dolgozza fel a műtrágyázás, illetve a

II. táblázat

Az istállótrágya és műtrágya hatása a termés mennyiségére és minőségére

Vizsgált tényező	Kukorica 12 részkísérlet átlaga				Kalászos (8 búza + 2 t. árpa = 10 részkisérlet átlaga)			
	∅	**	NPK	NPK**	∅	**	NPK	NPK**
Szemtermés* q/ha	49,6	58,7	58,9	0,2	19,5	24,7	30,0	5,3
Szem az össztermés %-ában	51,0	52,2	52,0	—0,2	40,5	40,1	39,2	—0,9
Szem* N-tartalma %	1,23	1,34	1,38	0,04	1,75	1,76	1,95	0,19
Szem P_2O_5 tartalma %	0,48	0,54	0,50	—0,04	0,66	0,76	0,74	—0,02
Szem K_2O tartalma %	0,34	0,36	0,34	—0,02	0,46	0,46	0,44	—0,02
Nyersfehérje hozam q/ha (szemtermésben)	3,8	4,9	5,1	0,2	2,1	2,7	3,6	0,9
Nyersfehérje hozam q/ha (összes termésben)	5,1	6,7	6,8	0,1	2,6	3,3	4,4	1,1

* 14% nedvességtartalmú anyagra számítva
** istáilótrágya

szervestrágyázás hatását, s az adatok nemcsak a termés mennyiségét mutatják be, hanem a termés tápanyagtartalmát, valamint fehérjekészletét is.

A II. táblázat adatai jól mutatják, hogy az ásványi trágyák — műtrágyák — alkalmazásával kedvező hatást érünk el a termés növelésén túlmenőleg a termelt takarmány, illetve gabona tápanyagtartalmában, nem utolsósorban fehérjetartalmában is, amelyeknek a táplálkozásra és egészségi viszonyokra való hatása nyilvánvaló. Érdekes megjegyeznünk, hogy a műtrágyák alkalmazása segítségével elért tápanyagminőségi javulás nemcsak eléri, hanem felül is múlhatja a szervestrágyák segítségével előírt minőségi javulás mértékét.

Az elmondottakból kialakulhat az a következtetés, hogy a hazai tapasztalatok is megerősítik azokat a külföldi eredményeket, amelyek bizonyítják, hogy a mezőgazdaságban termelt takarmányok és élelmiszerek mennyiségét és minőségét nagyban lehet emelni a kemizáció útján, az adott esetben a műtrágyák helyes felhasználásával. Ehhez még azt is hozzá kell tennem, hogy a műtrágyák alkalmazása közvetlenül az egészségre káros hatásokkal ritkán jár együtt, ilyenek csupán helytelen kezelés vagy nyilvánvaló szakmai vagy szervezési hibák következtében állhatnak elő.

A műtrágyák alkalmazásán túlmenően témakörömmel szorosan összefügg a kémiai talajjavító anyagok használatának néhány vonatkozása is. A kémiai talajjavító anyagok hatásának mechanizmusa részben hasonló a műtrágyázásnál ismertetettel, részben azonban attól különbözik. Míg a műtrágyázás alapvető feladata az, hogy a talajon keresztül a növényeket a vegetációs periódus alatt a megfelelő ásványi tápanyaggal ellássa, addig a kémiai talajjavítás emellett a talaj fizikai, kémiai és biológiai sajátságainak javításán keresztül a víz- és tápanyaggazdálkodás megjavítását is célozza. Természetesen ezek

a folyamatok éles határral egymástól el nem különíthetők, azonban külön való tárgyalásuk mégis célszerű. Célszerű azért is, mert míg a műtrágyázás vonatkozásában az ipari potenciál fejlődésének elmaradása miatt hazánk sok európai ország mögött maradt, addig a kémiai talajjavítás vonatkozásában igen régi és igen gazdag hagyományokkal, s ezzel együtt nagy nemzetközi tekintéllyel is rendelkezik. Természetszerűleg a kémiai talajjavítás eljárásai, éppúgy, mint a trágyázás régi eljárásai, nem a fejlett vegyiparra, hanem gyakorlati tapasztalatokra és helyi anyagkészletekre támaszkodtak, így például közismert, hogy hazánkban már 200 évvel ezelőtt az Alföldön a talajok alatt elhelyezkedő digóföldet felhasználták szikes talajok javítására Tessedik és mások.

Ma már a kémiai talajjavítás kérdése is másként vetődik fel külföldön is, nálunk is, mint néhány évtizeddel ezelőtt, s általános az a törekvés, hogy minél koncentráltabb anyagokat használjunk fel a kémiai talajjavításra, ezáltal csökkentve a szállítási, tárolási, kiszórási költségeket.

A kémiai talajjavítás köztudomásúan növeli a termés mennyiségét, ebben a tekintetben különösen kedvezőek az eredmények, ha a kémiai talajjavítás helyes műtrágyázással és helyes agrotechnikával együtt kerül alkalmazásra. Ezek az eredmények annyira közismertek, hogy itt részletes dokumentálásukra nem térnék ki. Meg szeretném azonban említeni ezzel szoros kapcsolatban és ezen túlmenőleg azt, hogy a terméseredmények növelésén kívül a helyesen végrehajtott kémiai talajjavítás a termés minőségére, a termelt takarmány és élelmiszer tápanyagtartalmára, s nem utolsósorban fehérjetartalmára is kedvező befolyással van.

Ebben a kérdésben mutatnám be ugyancsak az utóbbi évek hazai kísérleteiből *Máté* adatait (1) savanyú talajok meszezésével és helyes műtrágyázásával kapcsolatban elért termések mennyiségi és minőségi növekedéséről. Ezeket az eredményeket mutatja be a III. táblázat.

III. táblázat

Lucerna termése

	Szénatermés q/ha	Nyers fehérje %	Fehérje hozam q/ha	Fehérje többlet q/ha
Meszezetlen (Gagyvendégi, 1966)	29,2	13,7	4,01	—
Meszezett (Gagyvendégi, 1966)	77,3	16,7	12,37	8,36
Meszezetlen (Ragály, 1966)	45,6	17,9	8,18	—
Meszezett (Ragály, 1966)	66,0	18,2	12,04	3,86

A III. táblázat adataiból látható, hogy nemcsak a lucerna összmennyisége, hanem fehérjetartalma is nagymértékben emelhető helyesen végrehajtott kémiai talajjavítással. Úgy érzem, nem kell különösen alátámasztani

azt, hogy a takarmányban termelt fehérje milyen közvetett és közvetlen hatással bír élelmezési, sőt ezen túlmenően egészségügyi vonatkozásban is.

A III. táblázat adatai a hazai savanyú kémhatású erdőtalajok javítására vonatkoznak, de el kell mondani, hogy a hazai igen kedvezőtlen termékenységű szikes talajok kémiai javítása esetében is nemcsak a termés mennyisége, hanem a termés minősége is javul a helyesen végrehajtott javítómódszerek eredményeképpen.

Így például *Ábrahámmal* közösen végzett kísérleteink azt bizonyítják, hogy helyes kémiai javítással a cukorrépának nemcsak a termése több, hanem mintegy 3%-kal emelhető cukortartalma is. *Bocskai* és mások kísérletei pedig rámutatnak arra, hogy ugyancsak a hazai szikes talajokon a helyesen végrehajtott kémiai talajjavítás a pillangós növények fehérjetartalmát szignifikánsan és jelentős mértékben megnöveli.

Fentiek alapján a kémiai talajjavítással kapcsolatban, hasonlóan a műtrágyák alkalmazásához, megállapíthatjuk, hogy ezek felhasználásának kedvező, közvetlen, illetve közvetett egészségügyi vonatkozásai dominálnak, s a kémiai talajjavítás esetében is aránylag ritkán találkozunk olyan veszélyes tényezőkkel, amelyek közvetlenül káros egészségügyi hatásokkal járnának. Ezekben az esetekben is főként a helytelen felhasználás, egészségre káros, rendszerint savas vagy lúgos kémhatású anyagok kedvezőtlen hatásáról lehet szó, melyekkel kapcsolatban a szakszerűség és az elővigyázatosság a veszélyek nagy részétől megóvhat.

Az elmondottakkal a mezőgazdasági szakterület egy olyan részéről szerettem volna az előadássorozat témájához hozzájárulni, amely a kemizációban, annak helyes alkalmazásában igen nagymértékben érdekelt. Azért is célszerűnek tartottam erről a szakterületről néhány szót szólni, mert tudományágunkban a kemizáció a talaj termékenységének fenntartását és növelését szolgálja, amely az élet és minden kultúra alapvető forrása.

IRODALOM

1. MTA Talajtani és Agrokémiai Kutató Intézete 1965. évi jelentése.
2. *Sarkadi, J.:* Tudomány és Mezőgazdaság **3**, 25 (1965).
1. *Tisdale, S. L.* és *Nelson, W. L.:* Mg. Kiadó, Bpest, 1966.

Növényvédelmi Kutató Intézet, Budapest

RÉGI LEHETŐSÉGEK ÉS ÚJ REMÉNYEK A VEGYSZERES ÁRTALMAK CSÖKKENTÉSÉRE A KÁRTEVŐ ÁLLATOK ELLENI VÉDEKEZÉSBEN

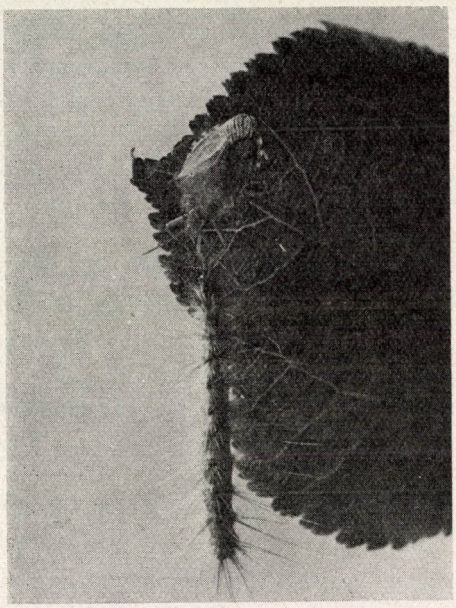
NAGY BARNABÁS, a mezőgazdasági tudományok kandidátusa

Példátlanul áll, hogy egy olyan általános használatú növényvédőszer, mint a DDT — a már széltében ismert egészségügyi okok miatt — oly gyorsan elveszítse hadállásait, s kivonják a forgalomból. Több inszekticid káros mellék- és utóhatásának megismerése folytán a rovarölőszerekkel szemben kül- és belföldön egyaránt egy bizonyos „kemofóbia", inszekticid-ellenesség kezd kialakulni. A rovarölő-vegyszerektől való ezen félelemnek egyrészt alapos okai vannak; erre utal Sós József professzor bevezető előadása, de számos további előadás is, amint erre már a címekből is lehet következtetni.

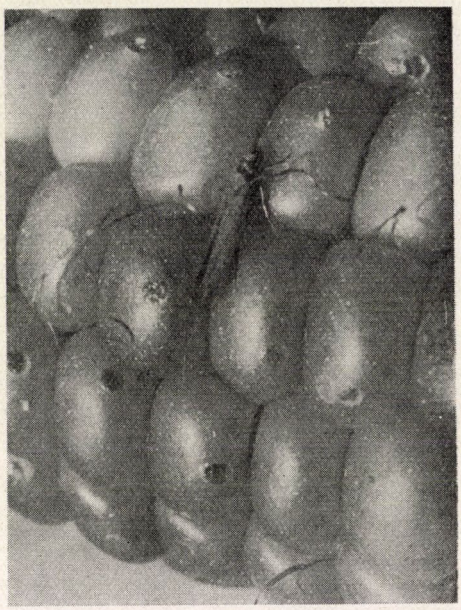
Nem nehéz azonban észrevenni — főleg az ismeretterjesztő, népszerűsítő írásokban — itt-ott némi túlzást is, amelyet a nyugati világban Rachel Carson: Silent spring-je, „Néma tavasz"-a testesít meg leginkább. Hazánkban a rovarölőszerek elleni, esetenként szakmaiatlan túlzásokra az 1965. év tavaszán jelentkező balatoni halpusztulás és egyéb vízbiológiai károsodások adtak alkalmat. A fentiek tükrében nem csoda, ha világszerte megindult az útkeresés abban az irányban, hogy a növényállományok egyoldalú kemoterápiáját harmónikusabb, természetesebb védekezési rendszerekkel váltsák fel. *A biológiai védekezési* módszerek irányában mutató kutatások kezdik reneszánszukat élni. A klasszikus értelemben vett biológiai növényvédelemnek, a természetes ellenségeknek és az állatbetegségeknek a kártevők elleni felhasználása a növényvédelemben egyáltalában nem nevezhető újkeletűnek, noha az újabb alapkutatások lehetővé teszik kiterjesztésüket. Kétségtelen, hogy a veszélyes szerek használatának csökkentésére való törekvés újabb impulzusokat adott a biológiai védekezés fejlesztésének. Újabb természetes ellenségek (paraziták, ragadozók) meghonosítása, a Trichogramma tojásfürkész elárasztásos módszerének tökéletesítése — bár ezekkel már régebben is értek el kisebb-nagyobb sikereket — az utóbbi évtizedben újabb lendületet vett. Valószínűnek tartjuk, hogy Magyarországon is, a japán pajzstetű és a vértetű ellen évtizedekkel korábban elért sikeres parazita-utántelepítéses akciót más káros rovarral kapcsolatban sikeresen lehetne folytatni. Az a nemzetközi munkacsoport, amelynek hazánk is tagja, jelenleg a burgonyabogár amerikai ragadozópoloskájának (Perillus) európai megtelepítésén fáradozik; remélhetően további

burgonyabogár ellenségekre is kiterjeszti a nemzetközi munkamegosztásban végzett kutatásait és kísérleteit.

A *rovarbetegségek* kutatása — amelynek külföldi és hazai gyökerei, sőt kisebb-nagyobb eredményei évtizedekkel korábbra nyúlnak vissza — újból fellendült és különösen a Bacillus thuringiensis és a rovarvírusok vonatkozásában sikeresen halad előre. Előbbiből külföldön már számos gyárilag előállított preparátum is készül, melyeknek különösen a hernyók közül kikerülő kártevők megfékezésében van és még lehet nagyobb szerepük. A Hoechst-féle Biospor preparátum spóra-szuszpenziójával a még oly rejtetten élő hernyó esetében is, mint a kukoricamoly lárvája, felére sikerült csökkentenünk a fertőzött kukoricatövek számát (*Nagy*, 9).



1. ábra. Ragadozó poloska (Arma custos) amerikai fehér szövőlepke hernyóját támadta meg és szívja ki. A ragadozó rovarok közül kerül ki a hasznos rovarok egy jelentős része (Dr. Nagy B. felv.)



2. ábra. A raktári gabonamoly (Sitotroga cerealella) lepkéje és hernyói által lyuggatott kukoricaszemek. E könnyen tenyészthető lepke tojásain milliószámra állítható elő a sok káros lepke tojásaiban élősködő tojásfürkész (Trichogramma). (Dr. Nagy B. felv.)

A *kártevők elleni rezisztenciára* való növénynemesítés biofizikailag, biokémiailag teszi alkalmatlanná a növényeket a gazdanövény szerepére. Hazánkban a martonvásári akadémiai kutatóintézet kukoricával végez ilyen irányú biztató kísérleteket *(Dolinka)*. A rezisztenciára, toleranciára nemesítés is régi lehetősége a növényvédelemnek — több gyakorlati eredménye is született — azonban a modern genetika meg fogja sokszorozni és gyorsítani az e téren elérhető eredményeket.

A vegyszeres védekezési módszerek közül azokat, amelyek esetenként több kárt okozhatnak, mint hasznot, a kutatók leleményességét dícsérő új módszerek, vagy legalábbis erre törekvő kísérletek kezdik felváltani. Ezek közül Ubrizsy G. akad. lev. tag előadása már számosat érintett, s ez számomra hasznos időmegtakarítást jelent. Tény, hogy a legtöbb ezen új biofizikai és biokémiai alapokon nyugvó védekezési eljárás kipróbálását vagy bevezetését a rovarélettannak és a kísérletes rovar-ökológiának az utóbbi 20 év alatti nagy előrehaladása tette lehetővé. Ezek között néhány egészen meglepő, érdekes módszer is van. Utalhatunk pl. erős *rádió-hanghatásnak* néhány napra kitett aszalványmolyok megrövidült élethosszára és negyedére csökkent peteprodukciójára (*Kirkpatrick — Harein*, 7), vagy ultrahangokkal végzett kísérletekre is. Utóbbival Ontarióban már szabadföldi kísérletekre is sor került, melyek során megállapították, hogy az 50 kHz-es ultrahang hatása alatt tartott kukoricaparcellák kukoricamolyos fertőzöttsége több mint a felével csökkent (*Belton — Kempster*, 2).

Jelentős kísérleti eredményeket értek el nagyerejű *villanófény* használatával is. Néhány (100 joule erejű) villanással sikerült bizonyos rovarok, közöttük szúnyogok hímjeit sterilizálni (*Riordan*, 10); a sterilezés jelentőségére a későbbiekben még visszatérek. Más, hasonló hatásokkal pedig a rovarok nyugalmi stádiumát, a diapauzát sikerült megszüntetni (1 joule/cm^2 energiájú elektromos fotofles-sel; *Barker — Cohen — Mayaer*, 1). Ez arra enged következtetni, hogy ilyen fényhatásokkal megbonthatjuk a rovarpopulációk normális életfolyamatait, fenológiáját, anélkül, hogy ezzel a madarakat, emlősöket, növényeket károsítanánk.

A rovarokkal kapcsolatos biokémiai kutatások ugyancsak számos, specifikus védekező eljárás felé nyitottak utat. A rovarok rendkívül fejlett illatadó és felfogó rendszere képessé teszi őket, hogy nagy távolságból felkeressék táplálékukat, a másik nemet, vagy éppen a tojásrakásra alkalmas helyet. A rovarok *ivari illat-anyagait* — amelyeknek felfedezéséért Butenandt Nobeldíjat kapott — közvetve szignalizációs-prognosztikai célokra is felhasználhatjuk. A nőstényekből kivont, vagy szintetikus úton előállított illatanyagok segítségével az illető kártevő hímjei biztosan feltalálhatók. Ily módon a fertőzés nagysága, kiterjedtsége is megállapítható. A vonzó illatanyag azonban méreggel is kombinálható, s ebben az esetben már közvetlen pusztító módszert alakíthatunk ki. E módszerrel az első átütő erejű kísérleti védekezésre egy trópusi gyümölcslégy (Dacus dorsalis) ellen került sor a csendes-óceáni Bonin-szigeten. A hímlegyekre igen vonzóan ható methyleugenol-lal kartonlapokat itattak át, amelyeket egyszersmind Dibrom méreggel is impregnáltak. Az így preparált kartonlapokat a fertőzött terület fölött repülőgépről egyenletesen szétszórták. A kezelést követő időben a hímek száma rohamosan lecsökkent, a nőstények nem jutottak megtermékenyüléshez, illetve tojásrakáshoz és Bonin szigetén hosszú évek óta először szüreteltek gyümölcslégy-fer-

tőzéstől mentes paradicsomot. Ez az ún. *hímpusztítási módszer* bizonyára más hasonló típusos rovar esetében is alkalmazható. A gyümölcsösökben, erdőkben nálunk is gyakorta pusztító gyapjaspille ivari illatanyagát is szintetizálták (igaz, hogy 30 évi kutatás után) és Észak-Amerikában *gyplure* néven védjegyzett anyag. Valószínű, hogy ezzel az ivari illatanyaggal ugyan-

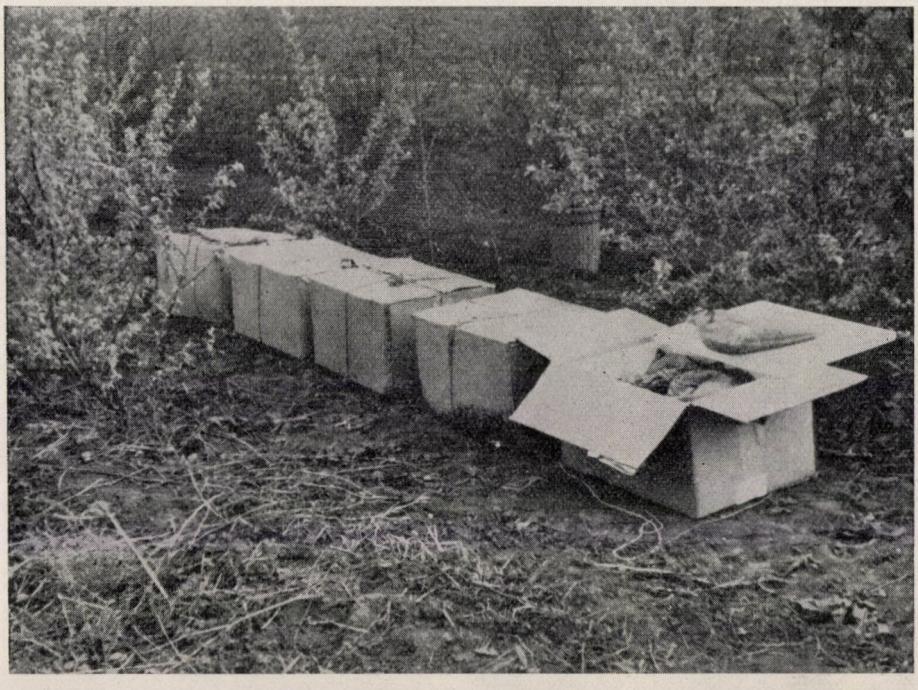


3. ábra. A gyapjaspille (Lymantria dispar) hímje, amely a már mesterségesen is előállítható nőstény-illatanyaggal (gyplure) tömegesen összecsalogatható és elpusztítható. (Dr. Nagy B. felv.)

azt a hímpusztító módszert lehetne kifejleszteni, mint az előbb említett Dacus gyümölcslégy esetében (*Jacobson*, 5).

A hazai almatermesztésben igen nagy problémát jelentő almamolynál — hiszen évente hat-tízszer kell permetezni ellene — ugyancsak megtalálták a nőstény ivari illatanyagot (*Butt — Hathaway*, 3); nemrégen tisztán, kristályosan is sikerült kivonni, s ha szerkezetét felderítve szintetikus úton is előállítható lesz, ez a körülmény döntő jelentőségűvé válhat e nagy kártevő elleni küzdelem során.

Az állatok távoltartásának, a kártétel elkerülésének kifinomultabb, a vegyszeres ártalmakat minimálisra csökkentő szerepe van a *repellens*, riasztó szerek használatának is; ezek némelyike a gyakorlatban már régebben használatos (vadriasztó illatanyagok, az elvetett mag madarak általi kiszedését akadályozó csávázó anyagok stb.).



4. ábra. Egy steril-hímes kísérlet végső szakasza: a ^{60}Co-nal besugárzott hím cserebogarak (Melolontha melolontha) hűtött dobozokban, zsákokba csomagolva érkeznek a kibocsátás színhelyére. (Dr. Nagy B. felv.)

A táplálkozást gátló anyagokkal, *inhibitorokkal* való kísérletezés egy új és rendkívül érdekes fejezetét nyitotta a biokémiai, táplálkozás-ökológiai kutatásokon nyugvó növényvédelemnek. Bár ezek esetében is vegyszert kell kijuttatnunk (pl. Jermy szerint a burgonyabogár esetében a burgonya-lombozatra rézgálic-oldatot), ez azonban igen kis mennyiségű. Ezzel kapcsolatos kutatások intézetünk Állattani Osztályán is folynak. Ugyancsak hallatlanul kis mennyiségű *hormonális* anyag kijuttatása elegendő a rovarok továbbfejlődésének megakadályozásához. E területen már sikeres próbálkozásokat ismerünk Csehszlovákiából is, ahol a rovarfiziológiai alapkutatások igen magas szintűek.

A biológiai védekezés legújabb hajtásai közé sorolhatjuk a *steril-hím* kibocsátásos módszert is, amely kétségtelenül egyike az utóbbi másfél évtized legnagyobb felfedezéseinek a kártevők elleni védekezés területén.

Az atommagsugárzás biológiai hatásainak felfedezésével az ember nagy lehetőségeket kapott ahhoz, hogy környezetének élővilágát átalakítsa, vagy esetleg meg is szüntesse. Az ionizáló sugárzásnak azt a tulajdonságát, hogy a fiatal, osztódásban levő sejteket sokkal erősebben károsítja, mint a többi sejtet, az alkalmazott rovartan, pontosabban a radio-entomológia egy merő-

ben új és hatásos módszerrel hasznosíthatja a káros rovarok elleni küzdelemben. A besugárzott hímrovar ugyanis elveszti termékenyítő képességét, sterillé, domináns letalitás hordozójává válik, a vele párosodott nősténytől utódok nem származnak. A sterilizálás néhány rovar esetében újabban vegyszeres kezeléssel (kemosterilánsokkal), nagyerejű fényfelvillanással, sőt hőmérsékleti behatással is elérhető.

Mi tehát a steril-hím eljárás lényege? A steril-hímeket úgy és oly nagy mennyiségben kell kibocsátani, hogy azok a fertőzött területen sikeresen konkurráljanak a természetes populáció „vad", termékenyítésre képes hímjeivel. Ez hozzávetőlegesen tízszer annyi steril-hím kibocsátását szükségeli. Már a fentiekből is következik, hogy a steril-hím, vagy más néven autocid módszer sikerének számos feltétele van. E módszer alkalmazása kapcsán rendkívüli módon fellendültek a rovarok tömeges tenyészthetőségére, populációdinamikájára, szaporodás-biológiájára, diszperziójára vonatkozó kutatások, amelyek eredményei nélkül a steril-hím módszer egy lépést sem tud tenni; s ezt figyelmébe kell ajánlanunk mindazoknak is, akik a kutatási terveket készítik és jóváhagyják.

A gyors eredményvárókat, a vérmes reménykedőket azonban intenünk kell; a steril-hím módszerre vonatkozó kutatások világszerte csak az utóbbi évtizedben lendültek fel. Nem kell azonban elhallgatnunk, hogy ezen új specifikus módszerrel már megszülettek az első nagy eredmények is. Radiosteril-hímek milliárdjainak kibocsátásával Észak-Amerika nagy térségeiből gyakorlatilag kiirtották az amerikai húslegyet, a háziállatok és nagyvadak rettegett parazitáját. Ugyanezen módszerrel jelentős sikereket értek el néhány trópusi, szubtrópusi gyümölcslégy (Dacus fajok) ellen is.

Csalétekbe kevert kemosterilánsokkal (mint pl. az alkil-agens tepa és apholat anyagokkal) a házilégy nőstényeinek termékenységét, populációját egy kisebb kísérleti területen — a fertőzött környezet ellenére — sikerült igen jelentősen lecsökkenteni *(La Brecque*, 8). A kemosterilánsok használatának gyorsabb előrehaladását azonban egyelőre gátolja az emberre való káros voltuk.

A steril-hím módszerrel kapcsolatos kutatások a Növényvédelmi Kutató Intézetben is megindultak, bár egyelőre csak a korlátozott lehetőségeknek megfelelően folynak. A májusi cserebogárral végzett laboratóriumi, mikropopulációs kísérleteinkben a radiosteril-hímek mellett tartott nőstényektől gyakorlatilag nem származtak utódok (*Jermy — Nagy*, 6). Az OAB Izotóp Intézete által is támogatott kiterjedtebb szabadföldi steril-hím kibocsátási akció során pedig számos módszertani, technológiai kérdést sikerült tisztáznunk élő cserebogarak gyűjtésével, szállításával, csomagolásával, hűtésével, raktározásával és tömeges besugárzásával kapcsolatban *(Homonnay — Jermy — Manninger — Nagy — Tóth*, 4); ezen tapasztalatok alapján már védekezési kísérletekre is sor kerülhet.

Ezek tehát a régi lehetőségek és az új reménységek a kártevők ellen világszerte folyó küzdelemben. A kiküszöbölendő vegyszerek pótlásának sürgető szüksége szinte követeli, hogy a fenti tudományterületeken hazánkban is nagy erőfeszítéseket tegyünk. Csak így remélhetjük annak a még talán utopisztikusnak tűnő állapotnak az elérését, amelyben a növényi kártevők ellen a biológiai-ökológiai módszerek lesznek az uralkodók, s a vegyszerekre csupán végső esetben és csak kiegészítésképpen kell szorulnunk.

Kérdés, hogy ennek a célnak az elérésére — körültekintve saját portánkon — megteszünk-e mindent? Véleményem szerint nem! Az értékelő összehasonlítás területünkön csak nemzetközi síkon történhetik. Friss, személyes tapasztalataim is vannak e téren, mert az utóbbi év leforgása alatt 3, különböző szintű és társadalmi berendezkedésű országban nézhettem körül e vonatkozásokban. Lengyelország, Jugoszlávia és Anglia rovartani, növényvédelmi intézményeire, szervezeteire gondolok, kisebb-nagyobb „irigységgel", mert bármilyen kritikus szemmel is nézhettem körül, mindháromban fejlettebb, erősebb laboratóriumokat, lényegesen nagyobb kutatócsoportokat találtam, amelyek ezen új növényvédelmi módszereknek az alapjait egyengették.

Ezen a téren a fejlődés hazánkban is vitathatatlanul megindult, s ha a kutatócsoportok személyi megerősítése természetszerűen hosszabb időt is vesz igénybe, a már meglevők kutatási hatékonyságának fejlesztésére, javítására rövidebb idő is elegendő volna. Így aztán remélhetnénk, hogy ezen új kutatási területek felhasználásával a hazai növényvédelmi problémák néhányára gyorsabb, kielégítőbb megoldást találnánk; egyben hozzájárulhatnánk néhány téglával a tudomány internacionális épületéhez is.

IRODALOM

1. *Barker, R. J. — Cohen, C. F. — Mayaer, A.:* Science, **145,** 1195 (1964).
2. *Belton, P. — Kempster, H.:* (1962) A Ent. exp. appl., **5,** 281 (1962).
3. *Butt, B. A. — Hathaway, D. O.:* (1966) J. Ecom. Ent., **59,** 476 (1966).
4. *Homonnay, F. — Jermy, T. — Manninger, G. — Nagy, B. — Tóth, Z.:* (1967) Field observations and experiments on the practicability of the sterile-male technique to control the Cockchafer (Melolontha melolontha L.). Kéziratban.
5. *Jacobson, M. — Beroza, M.* (1963) Chemical insect attractants. Science, **140.** 1367 (1963).
6. *Jermy, T. — Nagy, B.:* Laboratory experiments to control the Cockchafer (Melolontha melolontha L.) by the sterile-male technique. Acta Phytopath. Hung., 2, (Megjelenés alatt.) (1967).
7. *Kirkpatrick, R. L. — Harein, P. K.:* J. Econ. Ent., **58,** 920 (1965).
8. *LaBrecque, G. C.:* Chemosterilants for the control of House flies. In: New approaches to pest control and eradication. **41,** 42—46. (1963).
9. *Nagy, B.:* (1961, (Közöletlen adat)
10. *Riordan, D. F.:* Nature, **204,** 1332 (1964).

Növényvédelmi Kutató Intézet, Budapest

KÖRNYEZETÜNK PESZTICID-SZENNYEZÉSEINEK ELHÁRÍTÁSA, ILLETVE MEGELŐZÉSE

JOSEPOVITS GYULA
a kémiai tudományok kandidátusa

Ha a jelenlegi helyzetre irányítjuk figyelmünket, két ténnyel kell szembenéznünk. Egyik az, hogy a vegyszerek mezőgazdasági és higiéniai célú felhasználását nem nélkülözhetjük, a másik, hogy ezeknek az anyagoknak környezetünkben való szétterjedése sokféle veszéllyel jár. A peszticidek alkalmazásával kapcsolatos egyértelmű feladat tehát környezetünk megóvása a szennyeződéstől.

A peszticidek szétterjedése térben és időben korlátozható. Mindkét tekintetben történtek már fontos intézkedések. Egyik irányban a felszíni vizek védelmére hozott rendeletre, másik irányban a várakozási idők és szermaradék határértékek előírásán kívül a perzisztens hatóanyagok visszaszorítására tett intézkedésekre kívánok utalni. Tudnunk kell azonban azt is, hogy ezeknek a végrehajtása nehéz problémákat okoz, sok kérdés pedig még nyitva maradt. Már a gyártás során is fennáll a lehetősége annak, hogy szennyező anyagok jussanak az ipari füstgázokkal a levegőbe, a szennyvizekkel a természetes vizekbe, mivel sem a füstgázok szűrése, sem a szennyvíztisztítás nem teljesen megoldott kérdések. Ehhez hozzáadódnak a felhasználásból eredő szennyezések, és mindez szükségessé teszi, hogy a megelőző intézkedéseken kívül a bekövetkezett szennyeződés elhárítására is lépéseket tegyünk. A felszíni vízművek tisztítóberendezései a gyakori szennyezések jelentős részét kiszűrik ugyan, az időszakosan fellépő különféle vegyi anyagok azonban speciális tisztítást tennének szükségessé. Legjobbnak az aktívszenes szűrést tartják, de egyes anyagoknál ioncserélő gyanták is alkalmazhatók. Az oxidálószeres kezelés peszticideknél általában nem eredményes.

Nagyobb vízmennyiségek, illetve a talaj szennyeződése, vagy éppen a termények peszticid maradékai esetében a mesterséges tisztítás alig volna gazdaságosan megoldható. Ezért ilyen esetekben a természetes tisztulás folyamatára vagyunk utalva. Itt már az idő-faktor lép előtérbe, és ad lehetőséget arra, hogy a természetes inaktiválódás gyorsításával környezetünk szennyeződését időben korlátozzuk.

Ezen a ponton kapcsolódik a kérdéshez intézetünk munkája a növényvédőszer hatóanyagok perzisztenciájára, illetve elbomlásuk mechanizmusára

vonatkozóan. A természetes lebomlás formái közül a fotokatalitikus és a biológiai átalakulások játszanak gyakorlatilag jelentős szerepet. Mivel elvileg mindkétfajta reakció sebessége más anyagok jelenléte által befolyásolható, ez a lehetőség a gyakorlatban szívesen alkalmazott hatóanyag-kombinációk ilyen tekintetben még keveset vizsgált szerepére irányította a figyelmünket.

A fotokatalitikus reakciók vizsgálata során kitűnt, hogy egyes hatóanyagok pozitív, mások negatív katalizátorként szerepelhetnek labilis szerek lebomlásában. A zineb bomlását például a levélfelületen kén jelenléte késlelteti, parathion viszont gyorsítja. A felhasználási koncentrációknak megfelelő arányban végezve a keverést, az első esetben 10—15%-os bomláscsökkenés, a második esetben kb. 40%-os bomlásfokozódás volt kimutatható. A kénhez hasonlóan rézvegyületek is lassították a zineb elbomlását. Ez a gátló hatás elsősorban az adalékanyag fényelnyelésére vezethető vissza, a fotolízis gyorsítása viszont ténylegesen katalízisnek tekinthető. További vizsgálatot érdemel a parathionnak, a klórozott szénhidrogének közül pedig a DDT-nek a fotokatalitikus inaktiválódása más vegyületek jelenlétében. Ezek és hasonló kölcsönhatások elsősorban a terményeken levő szermaradékok alakulására lehetnek lényeges befolyással.

A természetes inaktiválódás másik fontos módja a biológiai elbomlás. Ezzel kapcsolatban ismét a hatóanyag-kombinációk metabolizmusára, illetve ebben az egyes komponensek kölcsönhatására irányítottuk a figyelmünket. Napjaink növényvédelmének két legnagyobb inszekticid-csoportja, a klórozott szénhidrogének és a szerves foszforsavészterek metabolizmusa nem független egymástól. Előbbiekről ismeretes, hogy a mikroszomák redox-enzimjeinek aktivitását megnövelik. A foszforsavészterek átalakulásának első lépései pedig éppen a mikroszomákban mennek végbe, tehát klórozott szénhidrogének egyidejű jelenlétében meggyorsulnak. Ezek az átalakulások azonban a különböző foszforvegyületeknél különbözők. A tio- és ditio-foszfátok többsége először a megfelelő oxo-vegyületté alakul át, amelynek biológiai aktivitása rendszerint nagyságrendekkel erősebb a tio-vegyületénél. Így a klórozott szénhidrogének ezekre szinergista módon hatnak, különösen a kezdeti gyors hatást illetően. Más a helyzet a parathionnál, melynek nitrocsoportja redukálódik a mikroszómák működése következtében, és ez a vegyület inaktiválódásához vezet. Itt tehát a hatástartósság csökkenésével számolhatunk. Valószínű, hogy hasonló befolyás más nitrofenil-foszfátokra, pl. a fenitrothionra is érvényesül. Ezeket az aktiváló és inaktiváló hatásokat a klórozott szénhidrogének használatáról a foszforsavészterekére való áttérés idején, amikor mindkét hatóanyag típus alkalmazásra kerül, sokszor ugyanabban a kultúrában is, érdemes figyelembe venni.

Említésre méltó kölcsönhatást mutattak ki a szerves foszforvegyületek egyes képviselői között is. Ezek többsége eléggé specifikus gátlója a kolineszteráznak, az alieszterázokat jelentősen nem gátolja. Így azok a vegyületek,

amelyek maguk is tartalmaznak karboxiészter-kötést, mint pl. a malathion, a szervezetben ki vannak téve az eszterázok elbontó hatásának. Éppen ezért viszonylag kevéssé toxikusak, melegvérűekkel és rovarokkal szemben egyaránt. A foszforvegyületek egyik csoportját alkotó foszfonátok az alieszterázokat is a kolineszterázhoz hasonlóan gátolják. Ezek jelenléte tehát lassítja a malathion biológiai elbomlását. Ismét utalni szeretnék az intézetünkben ezzel kapcsolatban végzett kísérletekre, melyek kimutatták, hogy a kétféle vegyület valóban szinergista módon hat rovarokra. A szermaradékok szempontjából abban látjuk a kérdés jelentőségét, hogy például a foszfonátok közé tartozó triklórfon a növény felszínén néhány nap alatt elveszíti hatását, gyorsabban mint a malathion. Ez alatt az idő alatt kifejtett szinergista hatása lehetőséget ad kisebb hatóanyagmennyiségek alkalmazására, a későbbi szermaradékban pedig a szinergizmus már nem érvényesül.

Úgy gondolom, hogy egyrészt a fotokatalitikus bomlás folyamatának, másrészt az in vivo végbemenő biokémiai átalakulásoknak célszerű befolyásolásával a jelenlegi növényvédőszer választékon belül is sok kihasználatlan lehetőségünk nyílik a szermaradékoknak és általában környezetünk peszticid szennyezettségének korlátozására.

Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest

KLÓROZOTT SZÉNHIDROGÉNEK MARADÉKAI ÉLELMI ÉS BIOLÓGIAI ANYAGOKBAN

DÉNES ANNA és TARJÁN RÓBERT, az orvostudományok kandidátusa

A Magyarországon használatos perzisztens klórozott szénhidrogének közül a DDT-vel és a dieldrinnel kapcsolatban merült fel az elmúlt években a legtöbb élelmezéstoxikológiai probléma. E két, 10^{-7} nagyságrendű gőznyomással rendelkező és lipidekben jól oldódó vegyület a „táplálékláncˮ útján bekerül a növénybe, majd a növényből az állatba és mindkettőből az emberi szervezetbe, ahol elsősorban a zsírszövetben rakódik le. A sok hasonlatosság mellett a DDT és dieldrin között számottevő különbség mutatkozik az akut orális toxicitás tekintetében; a csak közepesen toxikus DDT-vel szemben a dieldrin a kifejezetten toxikus ágensek közé tartozik.

A következőkben azokról a vizsgálatokról számolunk be, amelyeket az OÉTI-ben végeztünk e két hatóanyag maradékainak felmérésére a hazai élelmi anyagokban és az emberi szervezetben. A hatóanyag-maradékok meghatározására — igen gondos előtisztítás után (1)—spektrofotometriás (2), továbbá félkvantitatív papír- (3) és vékonyréteg-kromatográfiás (4) módszereket alkalmaztunk, amelyeknek párhuzamos mintákon végzett összehasonlítása is megtörtént. A spektrofotometriás eljárás érzékenysége mikrogramm, a papírkromatográfiásé 0,1, a vékonyréteg-kromatográfiásé 0,005 mikrogramm nagyságrendű volt.

Az 1. táblázatban az 1960 és 66 között 733 hazai élelmi és biológiai anyagban talált DDT-maradékok mennyiségeit mutatjuk be. A növényi eredetű élelmi anyagok, főképp gyümölcsökből, burgonyából, főzelékekből, étolaj-

1. táblázat

DDT-maradékok hazai élelmi és biológiai anyagokban 1960—66

Minták eredete	Minták száma	DDT > 1,0 mg/kg tart. minták %	DDT mg/kg
Növényi	214	10	1,1— 8,0
Állati	279	40	1,1—32,0
Emberi	240	90	1,1—28,9
Összesen	733		

ból és margarinból, továbbá takarmányokból, az állatiak tejből és tejtermékekből, étkezési zsírokból és tojássárgából, az emberi biológiai anyagok zsírszövetből, női tejből és magzati, ill. kora- és újszülött májakból álltak. Tekintettel arra, hogy a DDT a ma rendelkezésre álló igen érzékeny módszerekkel mindenütt kimutatható, a táblázatban csak az 1 mg/kg-nál nagyobb szennyeződéseket tüntettük fel. Az adatokból látható, hogy az állati eredetű élelmi anyagok a DDT-maradékokat illetően szennyezettebbek, mint a növényi eredetűek és az emberi eredetű biológiai anyagok az előbbieknél is szennyezettebbnek bizonyulnak, amiben a DDT állategészségügyi, ill. közegészségügyi és háztartásokban történő felhasználásának is szerepe van.

2. táblázat

DDT-maradékok budapesti emberi zsírszövetben

Idő	DDT mg/kg		DDE mg/kg		DDT+DDE(mint DDT) mg/kg	
	átlag	szélső értékek	átlag	szélső értékek	átlag	szélső értékek
1960	5,7±0,38*	1,0—13,1	6,0±0,77	0,5—35,3	12,4±1,17	1,6—50,4
1963—64	10,0±0,73	3,4—28,9	12,7±1,2	3,1—38,9	24,1±2,0	7,1—72,2
1966	5,9±0,33	1,2—14,2	7,1±0,45	1,9—17,1	13,8±0,8	3,3—33,2

$$* \pm \sqrt{\frac{\xi (x-\bar{x})^2}{n(n-1)}}$$

A 2. táblázat az emberi zsírszövettel* 1960 koratavaszán (5), ezt követően 1963—64-ben (6), végül 1966 őszén végzett vizsgálatsorozatok eredményeit mutatja. Mindhárom sorozatban 50—50 budapesti egészségesnek tekinthető, semmiféle különleges DDT-expozíciónak ki nem tett, 1 naptól 80 évig terjedő korú egyed zsírszövetében határoztuk meg a Schechter—Haller-féle spektrofotometriás módszerrel a DDT-nek és a vele együtt mindig jelenlevő, gyakorlatilag nem toxikus bomlástermékének, a DDE-nek mennyiségét. E két vegyület között a zsírszövetben a bevitel által megszabott szinten, ún. dinamikus egyensúly jön létre. A táblázatban látható, hogy 1960 és 66 között a DDT-maradékok átlaga a budapesti emberi zsírszövetben nem volt állandó, 1963—64-ben mintegy kétszeresére emelkedett az 1960-as szintnek, 1966-ban viszont ismét az 1960-as szintet közelítette meg.

A 3. táblázatban a különböző országokban az emberi zsírszövetben talált összes DDT-tartalmakat (DDT + DDE) hasonlítjuk össze a hazaiakkal. Az adatokból kitűnik, hogy *a hazai 60-as és 66-os szint túlhaladta a nyugateurópai szintet (7, 8, 9) és gyakorlatilag megegyezett a kontinentális éghajlatú országokban (USA (10), Csehszlovákia (11)) talált szintekkel. Az 1963—64-es*

* A zsírszövet-mintákat az Igazságügyi Orvosi Intézet bocsátotta rendelkezésünkre.

3. táblázat

Emberi zsírszövet összes DDT-tartalma különböző országokban

Ország	Idő	Minták száma	Összes DDT mg/kg
USA	1954—56	61	11,7
USA	1961—62	130	12,7
USA (Alaszka)	1961	20	2,8
Kanada	1961	62	4,9
NSZK	1958—59	60	2,2
Anglia	1961—62	131	2,2
Anglia	1963—64	66	3,3
Anglia	1964	100	4,5
Franciaország	1963	10	5,2
Magyarország	1960	50	12,4
Magyarország	1963—64	50	24,1
Magyarország	1966	51	13,8
Csehszlovákia	1964	229	9,2
Izrael	1963—64	254	19,2
India	1964	67	26,0

szint azonban jelentősen túlhaladta ezeket és a meleg égövi országokban találtak (12, 13) nagyságrendjében mozgott. A 36 női tejmintában* megállapított és zsírtartalomra számított DDT-tartalmak átlaga általában az emberi zsírszövetben találtaknak felelt meg.

A 4. táblázatban az Agrotröszt által 1959 és 66 között forgalomba hozott DDT-hatóanyag-mennyiségeket, továbbá az ebben az időszakban az emberi zsírszövetben és vajban észlelt DDT-maradékokat mutatjuk be. A párhuzamosság szembetűnő.

Az 5. táblázatban az 1964—66 között 387 élelmi és biológiai anyagban talált dieldrin-maradékok láthatók. A felhalmozódás növekedése a növény—állat—ember alkotta biológiai egységen belül itt is megfigyelhető.

A 6. táblázatban a hazai (a DDT-sorozatok összeállításával megegyező elvek szerint kiválasztott) 53 emberi zsírszövetben 1965—66-ban, továbbá a külföldön (13, 14, 15) talált dieldrin-maradékokat tüntettük fel. *A dieldrin-felhalmozódás tekintetében — ellentétben a DDT-felhalmozódással — más országokkal szemben előnyös helyzetben vagyunk.* Ennek magyarázatát a 7. táblázat adja meg. A jelentős mennyiségű és fokozatosan emelkedő, majd fokozatosan csökkenő DDT-forgalmazással szemben a dieldrin forgalombahozatala 1964-ig nem volt számottevő, 1964-ben az ismeretes mezei egér-invázió következtében ugrásszerűen emelkedett, ezt követően 1965-ben zuhanásszerűen csök-

* A női tejmintákat a budapesti Anya- és Csecsemővédelmi Intézetek bocsátották rendelkezésünkre.

4. táblázat

DDT-forgalmazás és -felhalmozódás

Forgalomba hozott DDT-hatóanyag 100 tonna*	DDT-tartalom budapesti emberi zsírszövetben mg/kg**	DDT-vajban mg/kg***
1959-ben 11,5	1960. jan.—ápr. 5,7 (12,4)	1960 0,7 (2,0)
1962-ben 14,7 1963-ban 16,8	1963. okt.—	1962— 1,4 (3,4)
1964-ben 21,0	1964. okt. 10,0 (24,1)	1964
1965-ben 17,9 1966-ban 14,4	1966. okt.—dec. 5,9 (13,8)	1965— 1966 0,4 (0,8)

* Agrotröszt adatai
** (....)-ben az összes DDT-tartalom
*** (....)-ben a legnagyobb talált DDT-tartalom

5. táblázat

Dieldrin-maradékok hazai élelmi és biológiai anyagokban 1964—66

Minták eredete	Minták száma	Dieldrin tart. minták %	Dieldrin mg/kg
Növényi	157	22	ny—2,0
Állati	137	72	ny—2,0
Emberi	93	95	ny—0,25
Összesen	387		

ny $<$ 0,01 mg/kg

6. táblázat

Emberi zsírszövet dieldrin-tartalma különböző országokban

Ország	Idő	Minták száma	Dieldrin mg/kg
USA	1961—62	28	0,08
USA	1962—63	64	0,11
USA (New Orleans)	1964	25	0,29
Anglia	1961	131	0,21
Anglia	1963—64	65	0,29
Anglia	1964	100	0,21
Magyarország	1965—66	53	0,06
India	1964	69	0,03

kent az 1965 tavaszán hozott korlátozó intézkedések következtében. Ez a gyors változás részben az oka annak, hogy a dieldrin-maradékok tetőzését az emberi zsírszövetben már nem tudtuk megfigyelni.

7. táblázat

Dieldrin-forgalmazás és -felhalmozódás

Forgalomba hozott dieldrin-hatóanyag* tonna		Dieldrin mg/kg**		
		lucernában	vajban	budapesti emberi zsírszövetben
1959 évben	1,3			
1963 évben	35,3			
1964 évben	117,0	1964 szept. 0,5(2,0)		
1965 évben	11,0		1965 ápr. 0,3(0,8)	1965 aug. 0,07(0,2)
1966 évben	9,2	1966 ápr. <0,01	1966 szept. 0,06(0,1)	1966 nov. 0,06(0,2)

* az Agrotröszt adatai
** (....)-ben a legnagyobb talált mennyiség

Az 1960. és 63—64. évi emberi vizsgálatok során egy-egy újszülött csecsemő zsírszövetében talált 1—4 mg/kg között DDT-maradékok arra indítottak bennünket, hogy 1965—66-ban magzatok, kora- és újszülöttek májában megvizsgáljuk (félkvantitatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással) a klórozott szénhidrogén-maradékok felhalmozódását.*

A 8. táblázatban a még folyamatban levő vizsgálatok néhány eredményét tüntettük fel. Látható, hogy a 100—3360 g-ig terjedő súlyú egyedek májában a DDT és bomlástermékei a DDE és DDD mellett a HCH 3 izomerje, továbbá

8. táblázat

Klórozott szénhidrogének emberi magzatok, kora- és újszülöttek májában 1965—66

Klórozott szénhidrogén hatóanyag	Hatóanyag a májban mg/kg
DDT	ny—0,4
DDE	ny—0,3
DDD	pozitív
alfa-HCH	ny
béta-HCH	ny—0,08
gamma-HCH	ny—0,07
dieldrin (4 máj alapján)	ny—0,01

ny → nyomok < 0,01 mg/kg

* A májakat a János kórház prosectúrája bocsátotta rendelkezésünkre.

a dieldrin (aldrin), tehát a hazai növényvédelemben felhasznált legfontosabb klórozott szénhidrogének maradékai sorra megtalálhatók.

A bemutatott eredményekből kitűnik, hogy

1. 1960 és 66 között a hazai élelmi anyagokban mérhető DDT- és dieldrin-mennyiségek halmozódtak fel, mégpedig az előfordulás tekintetében az állati eredetűekben több, mint a növényi eredetűekben;

2. a fentieknek megfelelően 1960—66 között az emberi zsírszövetben és a női tejben különösen számottevő DDT-maradékok, ezenfelül 1965—66-ban dieldrin-maradékok is kimutathatók voltak, amelyek közül az előbbiek szintje 1963—64-ben tetőzött, majd azóta csökkent;

3. a vajban és emberi zsírszövetben felhalmozódott DDT-, illetőleg a takarmányban és a vajban felhalmozódott dieldrin-maradékok szintje párhuzamosan változott a forgalombahozott DDT, illetőleg dieldrin mennyiségének változásával;

4. a Magyarországon használatos, fontosabb klórozott szénhidrogénhatóanyagok maradékai magzatok, kora- és újszülöttek májában is kimutathatók.

Ez utóbbi tény arra mutat, hogy a mai ember már intrauterin állapotában megkezdi a környezetben felhasznált klórozott szénhidrogének felhalmozását.

A magunk részéről a felhalmozódás tényét magát — különösképp a magzatokban — elegendőnek tartjuk ahhoz, hogy a klórozott szénhidrogének felhasználásának már folyamatban levő korlátozását, illetőleg idővel fokozatos megszüntetését a hazai mezőgazdaságban, továbbá az állat-, valamint a közegészségügyi gyakorlatban indokoltnak tartsuk.

IRODALOM

1. *Beynon, K. I., Elgar, K. L.:* The Analyst **91,** 143 (1966).
2. *Schechter, M. S., Pogorelskin, M. A., Haller, H. L.:* Anal. Chem. **19,** 51 (1947).
3. *Mitchell, L. C.:* J. Ass. Off. Agric. Chem. **39,** 985 (1956).
4. *Kovacs, M. F.:* J. Ass. Off. Agr. Chem. **46,** 884 (1963).
5. *Dénes, A.:* Die Nahrung **6,** 48 (1962).
6. *Dénes, A., Tarján, R.:* Orsz. Élelmezéstud. Konf. Budapest 1964. okt.
7. *Maier-Bode, H.:* Med. exp. **1.** 148 (1960).
8. *Robinson, I., Richardson, A., Hunter, C. G., Crabtree, A. N., Rees, H. J.:* British J. Ind. Med. **22,** 220 (1965).
9. *Hayes, W. J., Dale, W. E., Le Breton, R.:* Nature **199,** 1189 (1963).
10. *Quinby, G. E., Hayes, W. J., Armstrong, J. F., Durham, W. F.:* J. Am. Med. Ass. **191,** 175 (1965).
11. *Halacka, K., Hakl, J., Vymetal, F.:* Ceskosl. Hyg. X, 188 (1965).
12. *Wassermann, M., Gon, M., Wassermann, D., Zellermayer, L.:* Arch. Environm. Health **11,** 375 (1965).
13. *Dale, W. E., Copeland, M. F., Hayes, W. J.:* Bull. Wld. Hlth Org. **33,** 471 (1965).
14. *Egan, H., Goulding, R. Roburn, J., Tatton, J. O'G.:* British Med. J. **2,** 66 (1965).
15. *Hayes, W. J., Dale, W. E., Burse, V. W.:* Life Sci. **4,** 1611 (1965).

Agrártudományi Egyetem Mikrobiológiai Tanszék, Gödöllő

A HERBICIDEK MIKROBIOLÓGIAI ÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI ASPEKTUSAI

VIRÁG ÁRPÁD

A herbicidek mind nagyobb szerepet töltenek be a növénytermelésben. Felhasználásuk gyorsütemű növekedését bizonyítja, hogy hazánkban az 1958. évi 328 tonnával szemben 1967-ben — kereskedelmi adatok alapján — 4 125 tonna felhasználás várható, vagyis több mint 12-szerese a tíz év előttinek.

A mennyiségi növekedéshez hasonló gyors ütemben emelkedett, a gyakorlatban gyomirtószerként felhasznált herbicidvegyületek száma és kimutatásaink szerint ezek világviszonylatban ma már meghaladják a 150-et.

A herbicidek felhasználásában bekövetkezett és az előzőekben vázolt változások tömegesen vetettek fel újabb és újabb kérdéseket a biológiai tudományok különböző területein munkálkodó kutatók előtt. A rendelkezésre álló rövid idő miatt előadásomban ezek közül csak néhánnyal foglalkozom, megkísérelvén a jelenlegi helyzet megvilágítását az eddigi kutatási eredmények alapján, a teljességre való törekvés nélkül. A hivatkozott kutatási eredményekkel kapcsolatban a szerzők citálásától eltekintettem, annál is inkább, mert esetenként 8—10 szerzőre való hivatkozás is előfordulna.

A herbicidek nagyobb része közvetlenül vagy közvetve a talajba kerül, ezért fontosak azok az ismeretek, melyek az egyes herbicidek által a különböző mikroszervezeteknél kiváltott reakciókra vonatkoznak. Ezek a következő három témakörbe csoportosíthatók:

1. Milyen mennyiségben és mértékben befolyásolják a herbicidek gátlólag vagy serkentőleg a mikroszervezetek biokémiai-fiziológiai folyamatait, növekedésüket és szaporodásukat.

2. A mikroszervezetek képesek-e lebontani vagy átalakítani az egyes herbicideket, ha igen, milyen körülmények között és mennyiségben? A lebontás vagy átalakítás egyben a fitotoxikus hatás megszüntetését jelenti-e?

3. Előidézhetnek-e a herbicidek genetikai változásokat a mikroszervezeteknél?

A baktériumok, a sugárgombák és a mikroszkópikus gombák növekedésével és szaporodásával kapcsolatban szabadföldi és tenyészedényes körülmények között végzett vizsgálatok eredményeiről szóló közlemények igen sokszor egymásnak ellentmondó adatokat és megállapításokat tartalmaznak

egy-egy herbicid hatására vonatkozóan. Az azonos körülmények között, in vitro végzett vizsgálatok viszont minden esetben azonos adatok közlését eredményezték. Így arra lehet következtetni, hogy a természetes körülmények között végzett vizsgálatok eredményeit a herbicidhatáson kívül — a talaj heterogén biotop voltából eredően — még számos más tényező is erősen befolyásolhatja. Ezért azt a nézetet lehet leginkább elfogadni, mely szerint az in vitro végzett vizsgálatok során megállapított herbicidmennyiségek szintjén, vagy azoknál valamivel alacsonyabb értékeken érvényesülnek a növekedést és a szaporodást gátló vagy serkentő befolyások a természetben is. Ilyen megítélés alapján értékelve az eddig közölt kutatási eredményeket, azt a következtetést lehet levonni, hogy a nálunk használt herbicidek a szokásos felhasználási mennyiségekben általában nem gátolják az említett mikroszervezetek növekedését és szaporodását. A növekedést és a szaporodást gátló tartós vagy átmeneti hatások csak a szokásos felhasználási mennyiségeknél nagyobb mennyiségek jelenléte esetén következik be.

Egyes kísérletekben sikerült a kutatóknak egy-egy herbicid és mikroszervezet esetében a gátlás helyét is meghatározni a fiziológiai folyamatokban. Így pl. a 3-amino-1,2,4-triazol a Saccharomyces cerevisiae szaporodását teljesen meggátolja 10^{-4} mólos koncentrációban. A gátlás elsősorban azért következik be, mert az amitrol megakadályozza az l-hisztidin bioszintézisét azáltal, hogy az IGP-(imidazol-glicerolfoszfát)-dehidráz működését megbénítja.

Úgy tűnik, hogy a modern biokémiai vizsgáló módszerek, az izotóptechnika és méréstechnika lehetőséget nyújt a herbicidek hatásának közelebbi felderítésére, ami egyúttal egyes fiziológiai folyamatok jobb megismerését is jelenti.

A herbicideknek a mikroszervezetek által történő lebontására vonatkozóan számos kísérlet eredménye ismeretes. Ezek alapján megállapítható, hogy a nálunk használt herbicideket egyes mikroszervezetek képesek lebontani. Így a 2,4-D-származékokat a Flavobacterium peregrinum, a Flavobacterium aquatile, valamint egy Corynebacterium és Achromobacter faj bontja le. A klór-alkilamino-sz-triazin-származékok lebontásában az eddigi megállapítások szerint elsősorban mikroszkópikus gombák vesznek részt, mint pl. az Aspergillus fumigatus, az Aspergillus ustus, a Fusarium oxysporum. Ezenkívül még néhány Streptomyces és baktérium fajról sikerült kimutatni a klóralkilamino-sz-triazinok lebontásában való részvételt.

A mikroszervezetek néhány herbicidet a lebontás során olyan vegyületekké alakítanak át, melyek ugyan már nem fitotoxikusak, de biológiai hatásuk és szerepük ez idő szerint még nincs kellően felderítve. Ilyen pl. az Aspergillus niger által a 2,4-D-ből képzett 2,5-diklór-4-hidroxifenoxiecetsav, vagy az Aspergillus fumigatus által a 2-klór-4,6-bisz-etilamino-sz-triazin-ból átalakított 2,4-dihidroxi-6-amino-sz-triazin (ammelid).

A lebontási folyamatok az említettek ellenére a legtöbb herbicid esetében még teljesen tisztázatlanok. Az eddig megismert kutatási eredmények ezen a téren arra hívják fel a figyelmet, hogy a lebontási folyamatokat gyakorlati és elméleti szempontból ugyanúgy szükséges és érdemes lenne behatóbban tanulmányozni, mint a herbicidhatás mechanizmusát.

A herbicidek mutagén hatására vonatkozóan igen kevés kísérleti eredmény ismeretes. Egy kísérlet eredménye, melyben a 2,4-D nagyobb mennyisége tartós kitettség mellett a Streptomyces globisporus és a Streptomyces fasciculus spóraképző és zselatinfolyósító tulajdonságait megváltoztatta, arra figyelmeztet, hogy egyes herbicidek nagyobb mennyiségben modifikációs, vagy mutációs hatást is kifejthetnek.

A mikroszervezetek és a herbicidek közötti kölcsönhatások vizsgálataival kapcsolatban felmerülhet az a lehetőség is, hogy egyes élettani folyamatokra gyakorolt herbicidhatásokat mikroszervezeteken mint tesztorganizmusokon tanulmányozzunk.

A herbicidek nemcsak a mikroszervezeteknél, hanem a magasabbrendű növényi szervezetekben is a legkülönbözőbb biokémiai folyamatokba (fotoszintézis, energiaátvitel, aminosavszintézis stb.) való beavatkozással, molekuláris szinten fejtik ki hatásukat. Bár ezekről a folyamatokról a kutatások egyre bővülő mértékben gyarapítják ismereteinket, mégis azt állapíthatjuk meg, hogy a legtöbb herbicidet évtizedek óta felhasználják anélkül, hogy hatásmódjával kapcsolatban bővebb, elmélyültebb és részletesebb tudással rendelkeznénk.

Szerény véleményem szerint ebből ered, hogy a herbicidek felhasználásából adódó mellék- és utóhatásokat biológiai vonatkozásban ma még igen nehezen és bizonytalanul lehet megítélni.

MTA Biológiai Kutató Intézete, Tihany

A KEMIZÁCIÓ KIHATÁSA VIZI EKOSZISZTÉMÁKBAN

SEBESTYÉN OLGA
a biológiai tudományok kandidátusa

A modern limnológia kezdetét az a felismerés jelzi, hogy a tó limnológiai jellege és a vízben oldott O_2 mélységi görbéjének lefutása, illetőleg a fenéklakó árvaszúnyoglárvák fajisága és a szomszédos vízrétegek O_2-tartalma között összefüggés van (14, 15).

Ez a kb. félévszázados megállapítás ma is értékes és — talán a humuszvizek kivételével (7) — általános érvényű. Biztos támpontot nyújt a paleolimnológiának is abban a törekvésében, hogy a tavi üledékekben talált árvaszúnyoglárva-maradványok fajisága alapján geológiai korokra visszamenően is rekonstruálni lehessen a tó limnológiai jellegét (4).

Alpesi tavi üledékek (3), *Lago di Monterosi* (1) több ezer éves rétegeinek elemzésével ki lehetett mutatni az emberi beavatkozás nyomait és korát.

Az ember uralmával az élővilág fejlődésében új korszak kezdődik — mondja *Thienemann* (17) — egy édesvizi garnélának egy új viziút létesítésével kapcsolatos terjeszkedésére utalva.

Vadász Elemér (18) még többet mond e szavakkal: „A pleisztocénnek új földtörténeti tényezője az ember, akinek cselekvő tevékenységét, pusztító hatásaiban, tudatos volta miatt, fokozott mértékben kell tekintetbe venni."

Az iparosodással, a technika rohamos fejlődésével, az urbanizációval és — mondhatnók — az életnívó emelkedésével az emberi tevékenységnek a természet rendjére gyakorolt hatása már aggasztó méreteket ölt (5, 16).

A beavatkozás lehet tudatos vagy nem tudatos, a kihatás megnyilvánulása — legalább egy ideig — rejtett, vagy makroszkópikus. Utóbbira tömeges halpusztulás vagy a Balaton nagy területein az utóbbi években jelentkezett „vízvirágzás" lehet példa. Előbbire ugyancsak a Balatonon ismételten fellépett Mougeotia-inváziót hozhatjuk fel példának, mely esemény azt is példázza, hogy a sekély tó milyen rövid időn belül már felel külső behatásokra (8, 12). Ha egyidejűleg természeti tényezők is közrejátszanak, a hatás fokozódik. A Balaton 1949. évi alacsony vízállása nyomot hagyott a tó arculatán: az akkor fellépett epibiontok meghonosodtak és ma is megvannak a nyári planktonban (9, 10).

A limnológia a vizi élet mibenléte, menete és mindezek törvényszerűségeinek kiderítése során, egyre egzaktabb módszereket alkalmazva, több összefüggést tárt föl. Ezek ismeretében érthetjük meg az anthropogénhatás mélyrehatók és maradandó voltát.

Három összefüggés említése aktuális ez alkalommal:

1. A környezet és élővilág közötti összefüggést már érintettem. Ilyen kapcsolat a tavi életnek nemcsak részleteiben áll fenn, de a tó egésze nyújtotta környezet és a tavi bióta-tagok populációinak összessége között is. Többrétű, benső és bonyolult ez az összefüggés, annyira, hogy a környezet és élővilág magasabbrendű egységet, ekológiai rendszert, szaknyelven ekoszisztémát alkot (6). A környezetben bekövetkezett valamelyes változás kihat az élővilágra, s az utóbbiban történt változást megérzi a környezet.

2. Többrendbeli összefüggés van egy vízterület lakói között, s az egész tó élővilágának keretében is. Ezek közül a táplálkozási kapcsolatot kell kiemelnünk, nemcsak azért, mert a táplálkozás mozgósítja a legtöbb anyagot, hanem azért is, mert a kemizációnak az ekoszisztémákra gyakorolt hatása szempontjából ez előtérbe jut, és — talán — a legközvetlenebbül megfogható (11, 16).

A halevő vizimadárhoz, ragadozó halakhoz vezető táplálékláncrészlete egy bonyolult táplálékhálózatnak, mely a tó csaknem valamennyi lakóját érinti.

A Szt. Lőrinc Nagy-Tavakon néhány éve a Balaton hosszát jóval meghaladó partszakaszon halevő vizimadarak, ezrével (±12000) pusztultak (2, 5). A katasztrófa okának kiderítésén évek óta fáradoznak. Az 1964. évi jelentésben modja Herman (5): „A táplálékláncfontos, mert a táplálék közönséges hordozója infekciónak. Romlott táplálék egyúttal pesticidek bejutását teheti lehetővé. Eleven vagy elpusztult halak és gerinctelenek közvetíthetnek butolizmust, pesticideket vagy fertőző ágenseket, pl. parazitákat". E tömegkatasztrófa okainak kiderítése során a vizsgálatok kiterjednek természeti tényezőkre is, melyek szintén felelősek lehetnek tömegpusztulás előidézésében. Ilyen kutatások éveket vesznek igénybe.

A hal testébe mérgező anyag a kopoltyún át vagy táplálékkal kerül. Ha az adag nem letális, azt felhalmozhatja szöveteiben, pl. zsírjában. Télvégi táplálékszűkében saját tartalékját mozgósítva, önmérgezés áldozata lehet, amely télvégi tömegpusztulásban jelentkezik. A mérgezés kimutatása nem könnyű feladat, s még nincs kielégítően megoldva. Oly közegészségügyi intézetekben, ahol évek óta foglalkoznak ilyen kérdésekkel, érzékenyebb, pontosabb és könnyebben alkalmazható módszerek kidolgozásán fáradoznak. Kapcsolatos probléma a nehezen lebomló növényvédőszerek bomlástermékeinek kimutatása és azok, valamint keverékek hatásának kiderítése (13).

3. Harmadikként a tó és csapadékterülete közötti összefüggésre térek ki. Az agrotechnikában szárazföldön alkalmazott vegyszerek erózióval,

bemosással és légi úton is bejutnak a vizi ekoszisztémákba (13, 19). A csapadékterületen hajdan végbement történéseknek a tavi üledékekben való visszatükröződésére tótörténeti kutatások mutattak rá. A karinthiai Längsee meromiktikussá válását a környéken tevékenykedő ember idézte elő I. e. néhány évszázaddal (3).

*

A kemizáció problémája agrártevékenységgel kapcsolatosan lett az érdeklődés tárgya. A növényeken kívül a vizek élővilága is védelmet kíván és kér, s maga az ember is.

Nemcsak jó ivóvízre és olcsón termelhető halhúsra van szüksége az emberiségnek — népgazdasági szempontból is —, az ember jólétére is tekintettel kell lenni, e kifejezést nemes értelemben használva. A vizek szerepét az üdülésben, vezető limnológusok mindinkább hangoztatják, a vízisportokra, a vizes táj nyújtotta esztétikai élvezetre utalva. Ez közegészségügyi probléma is. A korunkat jellemző mesterséges tározók tervezésében ezt a szempontot figyelembe veszik, örvendetesen minálunk is.

A víz a természet egyik legnagyobb kincse. Minden szerv, mely vízzel kapcsolatos tevékenységet folytat, ha pl. egészségügyi vonatkozások közvetítésével is, gondoljon arra, hogy pl. a Balaton terjedelmes tükre sekély víztömeget takar, s az aránytalanul hosszú partvonal lehetővé teszi káros külső behatások fokozott érvényesülését (11). Törekednünk kell arra, hogy e magas korban levő tónak áldásaiban jövő nemzedékek minél hosszabb sora részesülhessen.

IRODALOM

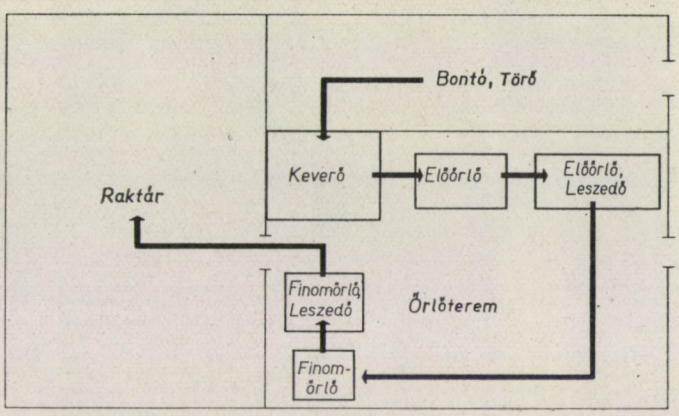
1. *Cowgill, U. M., Hutchinson, G. E.:* Verh. Internat. Verein. Limnol. **15,** 644 (1964).
2. *Fay, L. D., Kaufmann, O. W., Ryel, L. A.:* The University of Michigan Publ. **13,** 36 (1965)
3. *Frey, D. G.:* Mem. Ist. Itál. Idrobiol. Suppl. **8,** 141 (1955).
4. *Frey, D. G.:* Arch. Hydrobiol. Beih. Ergebn. Limnol. **2,** I—II, 1. 114 (1964).
5. *Herman, C. M.:* great Lahe Research Division The University of Michigan. Publ. **11,** 84 (1964).
6. *Odum, E. P.:* Fundamentals of Ecology W. B. Saunders Co. Philadelphia, London **7,** 384 (1951).
7. *Schönborn, W., Flössner, D., Proft, G.:* Limnologica Berlin **3,** 371 (1965).
8. *Sebestyén, O.:* Index Horti Bot. Univ. Budapest, **7,** 1 (1949).
9. *Sebestyén, O., Entz, B., Felföldy, L.:* Annal. Biol. Tihany **20,** 127 (1951).
10. *Sebestyén, O.:* Annal. Biol. Tihany **20,** 161 (1951).
11. *Sebestyén, O.:* Bevezetés a limnológiába. A belvizek életéről. Akad. Kiadó. Budapest 236 p. (1963).
12. *Tamás, G.:* Annal. Biol. Tihany **25,** 359 (1958).
13. *Tarzwell, C. M.:* Ecology and Industrial Society, 1965, 197
14. *Thienemann, A.:* Int. Revue Hydrobiol. **6,** 243 (1913).
15. *Thienemann, A.:* Verhandl. interna. Verein. Limnol. **8,** 3 (1938).
16. *Thienemann, A.:* Arch. Hydrob. **35,** 267 (1939).
17. *Thienemann, A.:* Verbreitungsgeschichte der Süsswassertierwelt Europas. In Thienemanns, Die Bingengewässer **18,** 713 (1950).
18. *Vadász E.:* Földtörténet és Földfejlődés. Akad. Kiadó, Budapest 847 (1957).
19. *Verduin, J.:* Verh. Int. Ver. Limnol. **15,** 639 (1964).

Országos Munkaegészségügyi Intézet, Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest

ALDRINES SZUPERFOSZFÁTGYÁRTÓ ÜZEMBEN DOLGOZÓK EXPOZÍCIÓS VIZSGÁLATA

BORDÁS SÁNDOR, az orvostudományok kandidátusa,
CIELESZKY VILMOS, a kémiai tudományok kandidátusa,
CZEGLÉDI-JANKÓ GÉZA és AVAR PÁL

Az Aldrinos szuperfoszfát talajfertőtlenítésre használatos inszekticid és vermicid hatású műtrágya. Hatóanyaga — az 1—2%-nyi Aldrin — a klórozott szénhidrogén inszekticidek ciklodién csoportjába tartozó perzisztens, kumulálódó, hevenyen a központi idegrendszert izgató, görcsokozó, majd bénító vegyület. A szert a Budapesti Vegyiművek formáló üzemében gyártják. Az expozíciós viszonyok tanulmányozására a megfelelő vizsgáló módszer — gázkromatográf — birtokában a munkások neurológiai és EEG-s vizsgálata mellett elvégeztük az Aldrinból a szervezetben epoxidáció révén keletkező vér Dieldrin-szint ellenőrzését és a gyártás munkahelyeinek levegőjében az Aldrin-szennyeződés mértékének megállapítását. Előadásunk e komplex vizsgálat eredményeiről számol be.



1. ábra. Az aldrinos szuperfoszfátgyártás helyszíni rajza

A gyártás menetét az 1. számú ábra szemlélteti. Az üzem első munkatermében történik az Aldrinos hordók kibontása, az összeálló anyag törése, majd a szállítóedénybe töltése és a keverőhöz szállítása. A keverőben az Aldrin a műtrágyával 25%-os keverékké alakul és az előőrlőbe jut. A megfelelő

finomságú őrleményt ezután az előőrlőleszedőnél tonnerekbe fejtik, majd a további hígító szuperfoszfáttal együtt a finomőrlőbe adagolják. A homogenizált készterméket végül zsákokba fejtik és a raktárba szállítják. A végig helyi elszívásos eljárásban a keverés és őrlés zárt rendszerben, gépesítve folyik. A töltés és a leszedés azonban kézi munkával történik, ezért e munkahelyektől kiindulóan a légtér, az általános teremszellőztetés ellenére is, különböző mértékben Aldrinnal szennyeződik.

A gyártást egy műszakban 7 munkás végzi oly módon, hogy az összes munkafolyamatokban egymást váltva, gyakorlatilag azonos expozícióban, valamennyien részt vesznek. Az előírt védőfelszerelést — a naponta váltott és mosott alsóneműt, a zárt munkaruhát, gumikesztyűt és gumicsizmát, valamint a műanyagszivacs-betétes légzésvédőt — a munkások kisebb, de ismételt mulasztásoktól eltekintve rendszeresen viselték.

Az inhalációs expozíció megállapítására a munkahelyeken aspirációs palack segítségével üvegszűrőre helyezett keményített szűrőpapíroson keresztül 5 liter levegőt szívtunk át 1 liter/perc sebességgel. A szűrő pormintáit diklór-metánnal lemostuk és Perkin—Elmer 452 típusú gázkromatográffal analizáltuk.

I. táblázat

Az aldrinos szuperfoszfát-üzem levegőjének aldrin-szennyeződése

Vizsgálati hely	aldrin a levegőben mg/m³ (a minták száma)	
Bontó	0,193	(3)
Keverő	0,210	(3)
Őrlőterem	0,343	(9)
Előőrlő leszedő	0,410	(3)
Finom őrlő	1,167	(3)
Finom őrlő leszedő	1,140	(6)
Raktár	0,080	(4)

Az inhalációs expozíció vizsgálati adatait az 1. számú táblázat összegezi. A levegő Aldrin-szennyeződése a legkisebb a raktárban volt, egyebütt a technológia jellegének megfelelően fokozatosan növekedett. Adataink azt mutatják, hogy a védőfelszerelés viselése nélkül biztonságos expozíciónak tekintett MAK = 0,010 mg/m³ Aldrin határértéket messze — 1—2 nagyságrenddel — meghaladó Aldrin-szennyeződés van átlagban jelen a munkahelyek levegőjében.

Az expozíció meghatározásával egyidejűleg, majd azt követően ellenőriztük az üzemrész valamennyi dolgozóját, számszerint 15 munkást és mindnél elvégeztük a szokásos neurológiai, EEG és a gázkromatográfiás vizsgálatokat a vér Dieldrin-szintjének meghatározására.

Az eredményeket összegező 2. számú táblázatból a következők láthatók. Az irodalmi adatokkal egybehangzóan a 0,190—0,200 ppm vér Dieldrin-szintnél kisebb értékek esetén a munkások gyakorlatilag panasz- és tünetmentesek voltak, az EEG leletük negatív volt. A kritikus — általunk is biológiai határkoncentrációként felfogott — értékhatárt meghaladó Dieldrin-szint

II. táblázat

A szubjektív idegrendszeri panaszok, az objektív tünetek és az EEG leletek egybevetése a vér Dieldrin-szintjével

Sor-szám	Név	Idegrendszeri		EEG lelet	Vér Dieldrin ppm
		Panaszok	Tünetek		
1.	Cs. T.	—	—	—	0,024
2.	Sz. S.	—	—	—	0,050
3.	Id. H. J.	—	—	—	0,058
4.	Ny. Gy.	—	—	D	0,066
5.	H. J.	—	—	—	0,095
6.	M. A.	—	+	—	0,103
7.	B. G.	—	+	—	0,190
8.	If. H. J.	+ + +	+ + +	DC	0,190
9.	Sz. T.	+ +	+ +	D	0,195
10.	T. S.	—	—	D	0,209
11.	V. J.	—	+	—	0,250
12.	J. I.	+	+	—	0,255
13.	M. Zs.	+ +	+	—	0,276
14.	I. V.	+ + +	+ +	DC	0,280
15.	L. D.	+ + +	+ + +	DC	0,175*

Megjegyzés: * = Az expozícióból való kiemelés után $3^1/_2$ hónap múlva

esetén viszont egyszeriben megjelentek a pozitív eltérések. Ezek sorában az enyhe, de jellemző neurológiai panaszokat és tüneteket egy kereszttel, a középsúlyosakat két kereszttel és a súlyos eltéréseket — az eszméletvesztést és az epileptiformis görcsöket — pedig három kereszttel jelöltük. A normális EEG lelettől eltérő esetben D-vel jelöltük a konvulzív jelek nélküli diszritmiát, amplitúdó ingadozást és a frekvencia lassúbbodást, illetve DC-vel az előbbiek mellett a konvulzív jeleket, a rendszerint valamennyi régió felett észlelhető „spikes and waves" kitöréseket. A legszorosabb korrelációt a vér Dieldrin-szinttel a neurológiai tünetek — élénkebb inreflexek, statikus tremor, mioklónus, illetve tónusos-klónusos görcsök — mutatták. A rossz közérzetre, ingerlékenységre, alvászavarra, szédülésre, kábultságra és a görcsökkel járó vagy anélküli eszméletvesztésre vonatkozó panaszok már kissé kevésbé jellemzők voltak, valószínűleg azért, mert a jól dotált és rövidebb munkaidejű munkások panaszaikat inkább elhallgatták, mintsem súlyosbították. A legkisebb egyezést az EEG leletekkel észleltük, feltehetően a vizsgáltak egyéni

görcskészségbeli különbözősége miatt. A fokozottan exponált, illetve mérgezett 8 munkás esetén a vér Dieldrin-szint minden esetben meghaladta a kritikus határértéket és a további eltérések közül egy, kettő, illetve mind a három kóros volt. Az eszméletlenségi rohamokról beszámoló 3 munkás közül 2 esetben epileptiformis görcs is kifejlődött. A 3. esetben — szemtanú hiányában — a görcs fellépése tisztázatlan maradt. Adataink alapján úgy véljük, hogy az Aldrin-expozíció, illetve az intoxikáció mértékének megállapítására döntően a vér Dieldrin adatokra támaszkodhatunk, ha azokat a neurológiai panaszok és tünetek, valamint az EEG lelet együttesével összhangban bíráljuk el.

Valamennyi Aldrin-mérgezett munkásunk az expozíció megszüntével meggyógyult, panasz- és tünetmentessé vált. A görcsmentesség rendszerint azonnal bekövetkezett, a neurológiai eltérések pedig általában néhány hét alatt elmúltak.

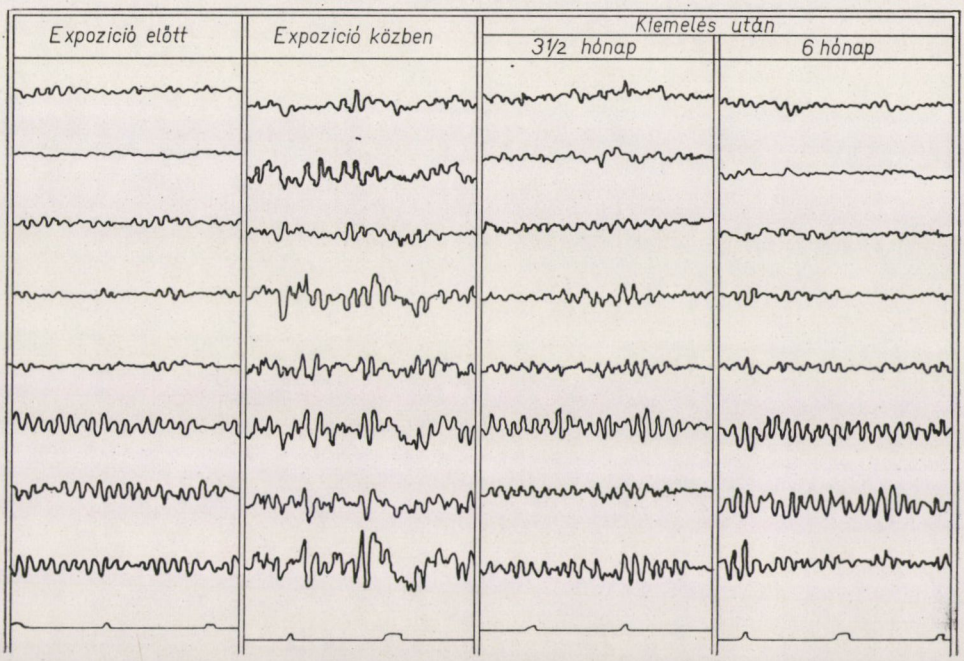
III. táblázat

L. D. tüneteinek és vizsgálati leleteinek időbeli alakulása

Vizsgálati adatok	Expozícióban	Az expozíció megszünte után				
		3½	4½	5½	6	7
		hónappal				
Panaszok	+ + +	+ +	+ +	+	—	—
Tünetek	+ + +	+ +	+	—	—	—
EEG	DC	D	D	—	—	—
Vér Dieldrin ppm	~0,3 (?)	0,175	0,123	0,113	0,107	0,104

Egyik jellegzetes példát a *3. számú táblázat* szemlélteti. Az L. D. munkás esetén az expozícióban valamennyi lelet erősen pozitív volt. Ekkor még a vérben Dieldrin vizsgálatokat végezni nem tudtunk, de az a későbbi adatokból extrapolálhatóan minden valószínűség szerint magas volt. Az expozíció megszűnte után a vér Dieldrin-szint exponenciálisan csökkent és ezzel párhuzamosan enyhültek, illetve múltak el a kóros eltérések. A klinikai gyógyulás azonban csupán a 6. hónapra következett be 0,100 ppm Dieldrin érték mellett. Ennek az esetnek az EEG jellegzetességeit a 2. számú ábra mutatja be. Az első görberészlet az expozíció előtti normális EEG képet ábrázolja. A második az expozíció alatt fellépő epileptiformis rohamra jellemző EEG megnyilvánulásokat szemlélteti, majd a javulás menetét látjuk az expozíció megszünte után a 3 1/2 hónapi, illetve a 6 hónapi vizsgálatkor.

Vizsgálataink rövid összefoglalásául megállapítható, hogy az Aldrinos szuperfoszfátgyártó-üzemben az adott technológia mellett az egyéni védőeszközök csak többé-kevésbé szabályos viselése alkalmatlan volt a foglalkozási mérgezési veszély hatékony elhárítására, ezért a gyártás egészségvédelmi célú rekonstrukciója amennyiben a gyártás tovább folytatódna — elen-



2. ábra. L. D. munkás EEG felvételei

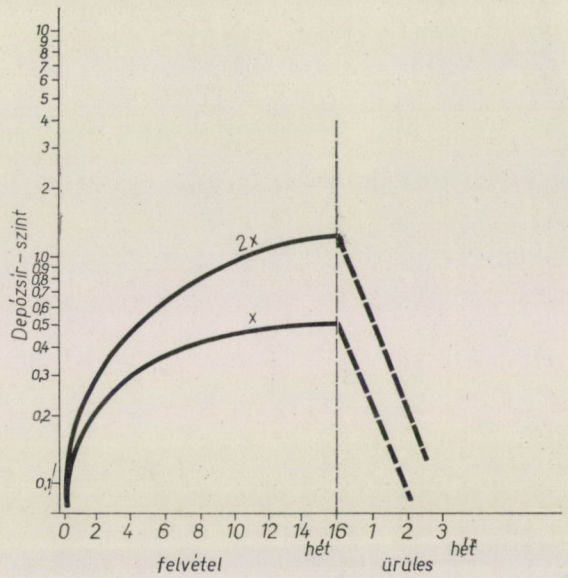
gedhetetlenül szükséges. Az Aldrin-expozíciós munkások időszakos orvosi ellenőrzésekor döntően a vér Dieldrin-szint vizsgálatára támaszkodóan, de a neurológiai és az EEG adatokat is figyelembe véve szükséges dönteni az expozíció megítélésében és a további intézkedések meghatározásában.

Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest

KLÓROZOTT SZÉNHIDROGÉNEK SZINTJÉNEK VIZSGÁLATA AZ EMBERI VÉRBEN ÉS A DINAMIKUS EGYENSÚLY

CIELESZKY VILMOS, a kémiai tudományok kandidátusa és CZEGLÉDI-JANKÓ GÉZA

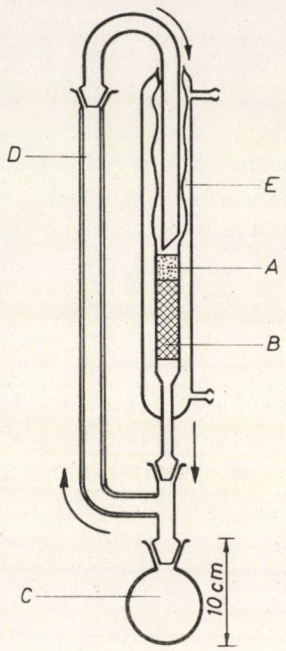
Környezetünk peszticidek okozta szennyeződésének az ember szervezetére gyakorolt veszélye felmérésében a perzisztens maradékok esetében — amint azt *Dénes* és *Tarján* előadásából hallhattuk — igen jelentős szerepe van a zsírszövetben felhalmozódott szint megállapításának. Az ilyen jellegű vizsgálatokhoz szükséges zsírszövet-minták beszerzése azonban nehézségekkel jár és nem választható ki hozzá az esetenként vizsgálni kívánt szűkebb populáció. A legújabb irodalmi adatok szerint éppen ezért e kérdést igyekeznek a könnyebben hozzáférhető vérminták vizsgálatával megoldani. Ennek alkalmazhatóságára — elsősorban a perzisztens klórozott szénhidrogének esetében — az állatkísérletek során már igazolt és újabban a DDT és a dieldrin esetében embermegfigyelésekkel is alátámasztott, a szervezeten belüli



1. ábra. Klórozott szénhidrogének zsírszöveti halmozódása és ürülése a felvételi szint (x) és időtartama függvényében

ún. dinamikus egyensúly kialakulása adja meg az alapot. Ezt röviden a következőképpen jellemezhetjük.

Ha a szervezetbe a táplálékkal rendszeresen napi x mennyiségű klórozott szénhidrogént juttatunk, az — amint az ábrán láthatjuk — fokozatosan határérték felé közelíti a depózsír szennyezési szintjét. Két x mennyiségű szer rendszeres bevitele ugyancsak határérték szintet eredményez, amely



A liofilizált minta
B tisztító töltet
C oldószeres lombik
D desztilláló cső (védőköpennyel)
E hűtőköpeny

2. ábra. Kombinált extraháló-tisztító berendezés

azonban az előbbinek nem kétszerese, hanem annál kisebb. A felhalmozódás tehát nem növekszik állandóan: egy bizonyos raktározási szint elérése után a véráram útján a felesleg kiürül. Ha a szer bevitelét megszüntetjük, a raktározott mennyiség fokozatosan ürül, ahogyan az ábra jobb oldalán láthatjuk (szaggatott vonallal ábrázolva). A depózsír és a vér klórozott szénhidrogén szintje korrelációban van egymással és így a vérvizsgálatok lehetővé teszik adott populáción belül a szervezetben kialakult szintek felmérését.

Természetesen ez nem érvényes egyszeri, súlyosabb intoxikáció esetében, amikor is a kialakult dinamikus egyensúly felbomlik, hanem csak azokra az esetekre, amikor viszonylag egyenletes bevitel mellett kialakult egyensúlyról van szó. A vérszint vizsgálatának munkaegészségügyi jelentőségéről egyébként az előző előadás adott számot.

A környezetből, elsősorban a táplálékkal felvett maradékok által a lakosság körében kialakuló szintek vérvizsgálat útján történő jellemzése és a dina-

mikus egyensúly kialakulásának ilyen mennyiségű szinteken való tanulmányozása különösen nagy érzékenységű módszerek kifejlesztését tette szükségessé.

E célra először is a 2. ábrán látható készüléket szerkesztettük. Segítségével a liofilizált, ill. nátriumszulfáttal vízmentesített vérmintából vagy egyéb biológiai anyagból (A) a klórozott szénhidrogének kivonását és a kivonat tisztítását megfelelő polaritású, viszonylag kis mennyiségű oldószer, ill. a (B)-vel jelölt lúgos, vagy savas kombinált oszloptöltettel, mintegy két és fél, három óra alatt végezhetjük el. Végeredményben a (C) lombikban olyan tisztított kivonat gyűlik össze, amely közvetlenül alkalmas — a klórozott szénhidrogénekre specifikusan érzékeny—elektron-befogásos detektálású gázkromatográfiás vizsgálatokhoz. Az eljárás további részleteire e helyen nem térhetünk ki, azonban megjegyezzük, hogy a vizsgálathoz elegendő 5 ml vér- vagy néhány tized g zsírmintából kiindulni, hogy az egyes klórozott szénhidrogéneket 0,001 ppm érzékenységgel határozhassuk meg.

Folyamatban levő vizsgálataink eredményeiből röviden a következőket mutatjuk be.

I. táblázat

Néhány budapesti véradó vérének DDT (DDE) szintje (ppm) (1966)

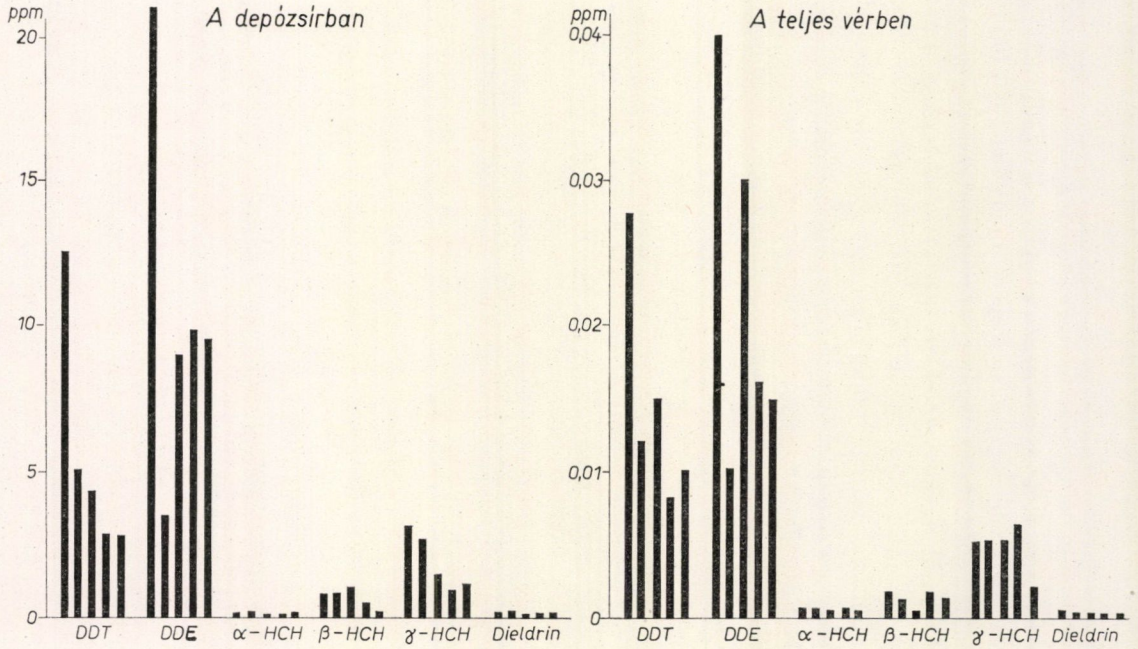
Véradó	Plazma		Vörösvérsejt		Teljes vér	
	DDT	DDE	DDT	DDE	DDT	DDE
L. K.	0,005	0,016	0,002	0,007	0,006	0,021
R. S.	0,008	0,025	0,004	0,009	0,010	0,032
B. S.	0,008	0,039	0,003	0,011	0,010	0,046
K. L.	0,007	0,030	0,003	0,016	0,009	0,051
P. J.	0,003	0,018	0,003	0,007	0,006	0,028

Vizsgálataink első szakaszában budapesti véradók vérében található szintekről szereztünk tájékozódást a legnagyobb mennyiségben és több irányban felhasznált klórozott szénhidrogén: a DDT, ill. bomlásterméke: a DDE vérben való jelenlétéről.

Amint láthatjuk, az 1966 végén vizsgált személyek vérének DDT-tartalma 0,006—0,012 ppm, DDE-tartalma pedig 0,023—0,050 ppm között mozgott. A plazmában és a vörösvérsejtekben a megoszlás kb. 2 : 1 a plazma javára.

További vizsgálatainkat kiterjesztettük egyéb, ugyancsak jelentős mennyiségben felhasznált klórozott szénhidrogén, így a dieldrin és a HCH-izomerek meghatározására és egyben összehasonlítottuk néhány személynél a depózsír és a vér szintjét.*

* A vakbélműtött személyektől származó vér- és zsírszövetminták rendelkezésre bocsátásáért ez úton is köszönetet mondunk a III. sz. Sebészeti Klinikának.



3. ábra. Klórozott szénhidrogének szintje néhány vakbélműtött betegnél (1967)

A 3. ábra adatai további bizonyítékokat szolgáltatnak arra, hogy a lakosság szervezetében, amint arra *Dénes* és *Tarján* vizsgálatai már rámutattak, a természetes biológiai szóráson belül egy meghatározott szint alakult ki. Ez a szint a vér vizsgálata alapján is felmérhető volt. Természetesen a vérben levő szint — a lipidtartalomnak megfelelően is — mintegy két nagyságrenddel kisebb, de nem mutat nagyobb szórást, mint a depózsír klórozott szénhidrogén értékei.

Összefoglalva az elmondottakat:

Eljárást dolgoztunk ki a vér (és egyéb biológiai anyag) klórozott szénhidrogén-tartalmának gázkromatográfiás vizsgálatára abból a célból, hogy segítségével tanulmányozzuk a szervezetbe — elsősorban a táplálékkal — rendszeresen bejutó perzisztens szermaradékok felhalmozódását.

Vizsgálataink azt mutatják, hogy ez a felhalmozódás a vér vizsgálata alapján is jellemezhető, ill. nyomonkövethető. Vizsgálataink eredményeit a megfelelő külföldi adatokkal összehasonlítva azt láttuk, hogy a vér DDT-szintje hazánkban egy nagyságrenddel nagyobb, mint pl. az Egyesült Királyságban 1964-ben mért szintek, a vér dieldrin-szintje viszont az ugyanitt találtakkal szemben egy nagyságrenddel kisebb.

Figyelemre méltó ezenkívül az általunk kimutatott egyes HCH-izomerek szintje a vizsgált személyek vérében; ezzel kapcsolatban azonban — az ez irányban hiányos és nem egyértelmű külföldi adatok miatt — összehasonlítást ez idő szerint még nem tudunk tenni. Vizsgálatainkat ez irányban is tovább folytatjuk, annál is inkább, mivel a DDT felhasználásának hazai korlátozásával egyidejűleg növekedni fog a lindán p-(HCH)-tartalmú szerek használata.

IRODALOM

Hnyes, W. Y. — *Quinnby, G. E.* — *Walker, K. C.* — et al., A.M.A. Arch. Industr. Hlth. **18,** 308 (1958)

Brown, V.K.H. — *Hunter, C. G.* — *Richardson, A.*, Brit. J. ind. med. **21,** 283 (1964)

Robinson, J. — *Richardson, A.* — *Hunter, C. G.* — et al., Brit J. ind. med. **22,** 220 (1965)

Harrison, J. W.: Klórozott szénhidrogén növényvédőszerekkel kapcsolatos problémák értékelése. A XVII. Növ. védelmi Tud. Ért.-en tartott előadás Budapest, 1967 febr. 22—25.

Czeglédi-Jankó G. — *Cieleszky V.*: A method for the determination of organo-chlorine pesticide residues in blood (Megjelenés alatt)

Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest

TELEPÜLÉS HYGIENE ÉS A BIOLÓGIAILAG AKTÍV ANYAGOK A KÖRNYEZETBEN

BAKÁCS TIBOR, az orvostudományok doktora

A mezőgazdaság kemizálásának egyes anyagai. — Szintetikus (organikus) vegyületek szerepének növekedése a mezőgazdaságban.

A mezőgazdaság kemizálása az elmúlt 15—20 évben világméretekben forradalmat hozott, — a mezőgazdasági terméshozamnak ugrásszerű fokozása révén.

A kemizálás fejlődése jól tükröződik ezeknek az anyagoknak a termelési számadataiban. Angol adatok szerint pl. — a forgalomba hozott szintetikus organikus vegyületek termelése, ill. termelési értéke — alig 13 év alatt — annyira megugrott, hogy az az 1947-ben volt 124 millió fontról 1960-ra 637 millió fontra emelkedett.

A kemizálódási folyamat azonban itt sem állt meg, — a mezőgazdaságról átterjedt az állattenyésztésre is; — speciális állattápok (pl. fehérjepótlás carbamiddal), növekedést gyorsító hormonkészítmények alkalmazásának bevezetésével stb., — hogy csak a legfontosabbakat említsem.

A mezőgazdaság kemizálásán belül — ezek alapján — külön alcímekként is érdemes megtárgyalni:

a) A műtrágyázást és annak ökológiai visszahatását. (Ezt, noha ezen vegyületek többsége szervetlen, és csak kisebb részük szerves, azért kell itt taglalni, mert nélkülük a pesticid-kérdés nem érthető),

b) a pesticideket (a gyomirtókat és az állati kártevők ellen alkalmazott insecticid anyagokat), — és végül

c) a mesterséges állattápokat.

a) A műtrágyázás. — Ennek rohamos elterjedését csak csodálatos eredményei alapján lehet megérteni. — Az USA kukoricatermelése pl. 1923—1953-ig — 30 esztendő alatt — az óriási erőfeszítések ellenére, alig 4 mázsányit emelkedett holdanként: 10 mázsáról 14 mázsára, noha a traktorpark ezen idő alatt 100 ezerről 4 millióra duzzadt, — és ezen idő alatt tértek át teljesen a magasabb terméshozamot biztosító hibrid fajták vetésére. 1953-tól 1964-ig ezzel szemben — nem egészen 12 év alatt —, amikorra a kemizálás alkalmazása (és hatása) széles léptekben kibontakozott, — a terméshozamok holdanként

11 mázsával nőttek! A hatásfok az előző 30 esztendő eredményeihez képest tehát közel megháromszorozódott.

Európában a fejlődés üteme hasonló volt. Így pl. a kontinensen a legtöbb műtrágyát felhasználó országban, Hollandiában — a magas laksűrűség és a kis államterület ellenére — a saját szükségletet a legtöbb mezőgazdasági termékből — ezek segítségével — fedezni tudják. — Hasonló a helyzet az ugyancsak magas laksűrűségű kis Belgiumban is. Az ezeket követő NSZK-ban, Norvégiában, Dániában, Ausztriában stb. is — bár alacsonyabb a műtrágyafelhasználási arány — a terméseredmények szintén jók (1). (1., 2. táblázat).

I. táblázat

Műtrágya felhasználás 1962—1963

Ország	Egy hektárra jut kg
Hollandia	226
Belgium	223
NSZK	183
Norvégia	150
Dánia	142
Anglia	116
Svájc	104
Ausztria	97
Franciaország	90
Svédország	80
Magyarország	59
Olaszország	53
Irország	51
Görögország	49
Portugália	34

A fejlődés hasonló volt a szocialista országokban is, ha egy kicsit később-ben is indult ez meg. Jelenleg a szocialista tábor országai már a világ műtrágya-termelésének csaknem $^1/_4$-ét adják, és a tervek szerint a felfutás üteme — ha lehet — még szédületesebb lesz. A SZU-ban pl. 1966-ban 300 millió mázsa műtrágyát termeltek (ez 200 millióval több, mint az ötvenes években volt), — és 1970-re el fogják érni az 550 millió mázsát.

b) A pesticidek. — Ezek a vegyszerek a műtrágyázás hatásfokát hatalmasan felfokozzák. Alkalmazásuk nélkül a várható terméshozam egy részét ugyanis a gyomok és a kártevő rovarok — belépve a biológiai körforgásba — elpusztítanák.

A gyomok — fogyasztva a talaj vízkészletét, tápanyagtartalmát — rontják a kultúrnövények életfeltételeit (túl ezen, még gombás betegségeket is terjesztenek, és szállásadói, szaporítói számos kártevő bogárnak is); így a gyomok (és a kártevő rovarok) azt a tápanyagtöbbletet, amit a műtrágya a talajnak adna, részben visszaveszik (3. táblázat).

II. táblázat

A búza hektáronkénti termésének szélső értékei különböző mennyiségű műtrágyát felhasználó országokban

0—50 kg/ha		50—100 kg/ha	
USA	9—15 q/ha		
Ausztrália	7—13 q/ha	Ausztria	19—23 q/ha
Bulgária	12—14 q/ha		
Jugoszlávia	8—16 q/ha	Csehszlovákia	16—21 q/ha
Kanada	7—17 q/ha	Franciaország	21—24 q/ha
Lengyelország	13—15 q/ha		
Magyarország	12—16 q/ha		
Olaszország	15—20 q/ha		
Románia	8—10 q/ha		
Spanyolország	9—11 q/ha		

100—150 kg/ha		150—200 kg/ha	
Egy. Királyság	27—34 q/ha	Hollandia	30—40 q/ha
NDK	26—30 q/ha		
Svájc	26—34 q/ha	Belgium	32—37 q/ha

III. táblázat

A kártevők, betegségek és gyomnövények által okozott károk

Kultúra	Kártevők	Betegségek	Gyomok	Összes kártétel %
	kártétele %-ban			
Kukorica	10—15	5— 8	15—20	35—40
Burgonya	3	27	10	40
Répa	5	20	10	35
Rizs	2	10	15	27
Búza	5	15	15	35
Egyéb kalászos	4— 6	5— 7	10—15	20—25
Dohány	5	7	8	20
Pillangós takarmány	20	—	15	35
Egyéb szántóföldi	5—10	5—10	10	20—30
Legelő, rét	10	—	40—50	50—60
Zöldségfélék	3— 7	5—10	5—10	18—22
Szőlő	8	20	7	35
Alma	30—32	17—20	1— 2	50—52
Egyéb gyümölcs	10—20	5—10	—	15—30

Megbízható becslések szerint pl. a világ jelenleg is évenként a gyomok és egyéb kártevők behatására, — kb. 460 millió mázsa búzát és 360 millió mázsa kukoricát veszít! (Magyarország évi 7—8 milliárd Ft-ot.)

A vegyszeres gyomirtás hatásfokának népgazdasági eredményessége egyebekben — ha lehet — még nagyobb, mint a műtrágyázásé. Amíg ugyanis

a műtrágyázásba befektetett minden forint kb. a 4—7 szeresét hozza vissza évenként, — addig a gyomirtásra fordított pénz — egyes becslések szerint — évenként 15—20-szorosan is megtérülhet: természetesen csak akkor, ha az jól van megválasztva és megfelelően adagolva.

c) A kemizálás legújabban az állattartással kapcsolatosan is mind nagyobb teret hódít, — a tej-, a tojás-, a húshozamot növelő állattápok, hormonok stb. egyre tömegesebb és szélesebb skálájú adagolása révén. Így többek között, ma már több olyan speciális tápot állítanak össze, melyekben fehérjepótlók vannak, mint pl. carbamid —, továbbá növekedést serkentő hormonok stb.

Ennyit röviden — a mezőgazdasági felhasználásáról.

A mezőgazdaság általános kemizálásán belül külön, részletesebben is kell a pesticidek biológiai hatásával foglalkozni.

A pesticidek közös jellemzője, hogy

a) *közvetlen hatásuk:* α alacsonyrendűekre: toxikus, —
β magasabbrendűekre: — a melegvérűekre — többségük alig toxikus.

α Az alacsonyrendűekre — nem célzott hatású szerek esetében — a toxikus hatás — kezdve a talaj öntisztulását biztosító mikroorganizmusoktól, — a planktonokon, csigákon át a halakig terjedhet, és ismert a toxikus kártevés több (főleg alacsonyabbrendű) növényféleségen is.

A hatásmechanizmus egyes vegyületek vonatkozásában, — biológiailag és toxikológiailag — jól ki van vizsgálva, — elsősorban a legelterjedtebbeknél: a chlorozott szénhidrogéneknél: pl. a DDT-bél stb. A DDT nagymérvű alkalmazása egyebekben, még a II. világháborúból: 1942-től datálódik, amikor azt széles alkalmazási fronton a ty.ex. terjedése ellen vetették tömegesen be, — annak vektora: a tetű pusztítására, majd később valamennyi ízeltlábú ellen (pl. a malária leküzdésénél a szunyogirtásra stb.) — olyan „eredményesen", hogy ma már szinte teljes természetes környezetünket kontamináltnak tekinthetjük; maga a populáció is többnyire erről az oldalról „fertőződik", — még az ízeltlábú környezet nélküli eszkimók is, akikhez a DDT a kontaminált állati húsok: fókák, halak stb. fogyasztása révén jutott, és jut ma is el . . . (4. táblázat).

β A melegvérűeken (emlősökön) is folytattak állatkísérleteket a pesticidek közvetlen, toxikus hatására vonatkozóan. Megállapították, hogy ezek (pl. a chlorozott szénhidrogének) csak egészen nagy, nem szokványos adagban válnak toxikussá, főleg ha mint zsíroldékony vegyszerek akkumulálódnak. Ilyenkor a májban és a központi idegrendszerben rakódnak le és azt károsítják. (Túl ezen, egyes organofoszfátok irreverzibilis kolineszteráz-bénítóknak bizonyultak.) Patkányokban pl. magas DDT-tartalmú állattáp adagolása után májlaesiót találtak; (tumorkeltő hatást azonban csak az adag

IV. táblázat

Egyes országok lakosságának DDT kontamináltsága

Ország		Organizmus	Szövet	Koncentráció rész/millió
USA	(átlagban)	ember	zsír	11
Alaszka	(átlagban)			2,8
Anglia	(átlagban)			2,2
Német Szöv. Közt.	(átlagban)			2,3
Franciaország	(átlagban)			5,2
Kanada	(átlagban)			5,3
Magyarország	(átlagban)			*12,4*
Izrael	(átlagban)			19,2
India	(átlagban)			12,8—31,0

további rendkívüli emelése, valamint a ráhatási idő tetemes növelése után tudta elérni).

A DDT hatást fejthet ki a felsőbb idegtevékenységre is. *Medved* és mtsai (3) ezt egy referátumban foglalták össze. Kimutatták, hogy a chlorozott szénhidrogének és az organofoszfátok, valamint egyes organikus higanyvegyületek, a feltételes reflextevékenységet már kis dózisban is gátolhatják.

Sós (4) 1966-ban arról számolt be, hogy kísérleti körülmények között a 2 : 4 dichlorfenoxi-ecetsav is neurotoxikus hatású lehet és emellett a pajzsmirigy működését is zavarja.

b) *Közvetett biológiai hatás.*

Ez magasabbrendű melegvérűeknél az ökológiai egyensúly megbomlásából folyik. Az ökológiai egyensúly megbomlása mechanizmusát — pontosabban annak visszahatását a melegvérűekre, ill. ezen belül az emberre, — érdemes itt néhány szóval elemezni és keresni a hatás magyarázatát.

A természetes környezet egy-egy adott részének: területegységének — ezen belül az adott terület talajának — globálisan — úgy mennyiségileg, mint minőségileg — van bizonyos populációt eltartó képessége. Ezen adott talajegység mezőgazdasági megművelése esetén és nyomán (természetesen a mindenkori talajművelés függvényében) — bizonyos mennyiségű és minőségű (fajú, fajtájú) kultúrnövényzet fog kinőni, (adott talajmikroflóra és fauna mellett), — jelen lesznek továbbá bizonyos nagyságrendben az ezeket pusztító gyomok, az ezeken megélő, illetve élősködő rovarok stb. Ebben a kaleidoszkóp színességű, különféle fajokból és fajtákból összetett, egymást egyensúlyban tartó populációban — változás csak akkor fog beállni, ha ebbe a biológiai populációs egyensúlyba — a terméshozamot nagyobbítandó — belenyúlunk (pl. pesticidekkel). Erre azután az eddigi megvolt természetes egyensúly következményesen: felborul, megbomlik.

Kedvező esetben: a kultúrnövények hozama megemelkedik, — különösen ha a talajnak műtrágyákkal nyújtott tápanyagtöbbletet megvédeni

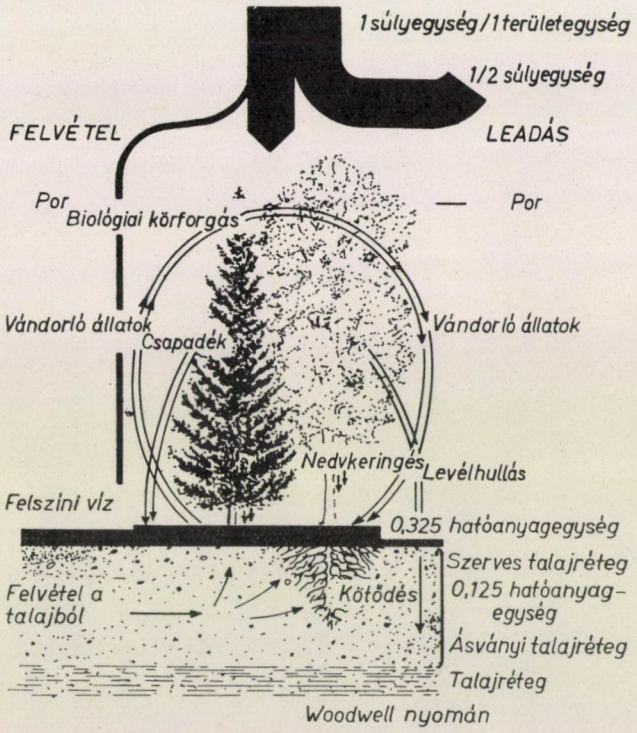
pesticidekkel, gyomirtókkal és insecticidekkel besegítünk; — pusztulnak a gyomok, — hullanak a kártevő rovarok, — és ezzel egyidejűleg: megváltozik az ezeken, ill. ezekből megélő növényi ill. állati populáció is, — az is, melyeknek mesterséges változását nem kívántuk előidézni! — Végül is, — ha az adagolás, ill. a beavatkozás korszerű, célzott volt, — úgy az ökológiai változások, az egyensúlybomlás egyenlege — minden belső arányeltolódások ellenére —

T = tél 7957 Ny = nyár 1957/8		Parathion	Diazinon	Malathion	Metasystox	Endrin	Kelthane	Bensolsulforat	Chlorbenzilat	Tiszta ásványolaj
Scindapsus aureus	Ny	○	○	○	●	●	●	●	●	●
	T	●	●	○	●	○	●	●	○	●
Scindapsus aureus „Marble Queen"	Ny	○	○	○	○	○	●	●	●	○
	T	○	○	○	○	○	●	●	○	○
Scindapsus pictus argyraeus	Ny	●	○	○	○	○	○	○	○	●
	T	●	●	○	○	○	●	○	○	○
Philodendron scandens	Ny	○	●	○	○	○	○	○	●	●
	T	○	●	○	○	○	○	○	○	●
Syngonium auritum	Ny	○	○	○	○	○	○	○	●	●
	T	○	●	○	○	○	○	○	●	○
Pepromia glabella	Ny	○	○	○	○	○	●	●	○	●
	T	○	●	●	○	○	●	●	●	●
Pepromia glabella fol. var.	Ny	○	○	○	○	○	●	○	○	●
	T	○	●	○	○	○	○	○	●	●
Peperomia tithymaloides fol. var.	Ny	○	○	○	○	○	●	○	○	●
	T	○	○	○	○	○	○	○	○	●
Peperomia hederifolia	Ny	○	○	○	○	○	●	●	●	●
	T	○	●	○	○	○	●	●	●	●
Schefflera actinophylla	Ny	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	T	○	○	○	●	○	○	○	○	○
Fatsia japonica	Ny	○	○	○	○	○	○	○	○	●
	T	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ficus elastica „Decora"	Ny	○	○	○	○	○	○	○	○	●
	T	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Asparagus sprengeri	Ny	○	●	●	●	○	○	●	●	●
	T	○	○	●	●	○	○	○	○	●

1. ábra. Különböző insekticidekkel történt permetezés hatása a különféle dísznövényféleségekre *(Sauthoff* adatai 1960). Hatszori permetezés dupla koncentrációban nem okozott kárt; háromszori permetezés normál koncentrációban elviselhetőnek, a koncentráció megkettőzése, — ill. hatszori permetezés, — károsnak bizonyult; normál koncentrációban háromszori permetezés is már elviselhetetlennek bizonyult

pozitív marad, — káros következményeket nem von maga után. Ez az egyensúlybomlás természetesen csak addig tart (ill. alig van valamivel tovább), míg maga a beavatkozás; mert annak megszünte után visszaáll a pesticidhatás előtt volt természetes populációs egyensúly.

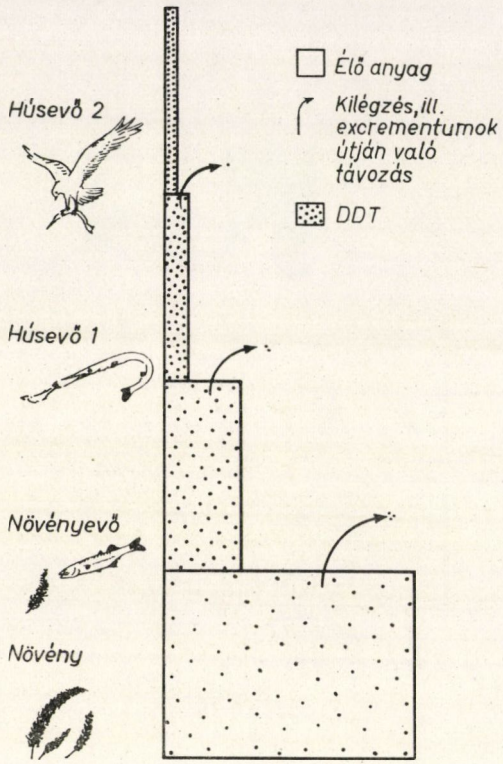
Kedvezőtlen esetben azonban — ha széles hatósugarú, nem célzott szerekről van szó, — az egyensúly megbomlása olyan mértékűvé válhat, hogy a különböző fajú populációk mennyiségi változásai — a belső arányeltolódások — minőségi következményekké érhetnek (1. ábra).



2. ábra

Az ilyen vegyszeres beavatkozás nyomán ugyanis, a kártevők pusztulása mellett, a kártevők kártevői is pusztulhatnak; következményesen haszonállatok és növények is visszaszorulhatnak és helyükre — a populációs egyensúlyt biztosítandó — károsítók kerülhetnek túlsúlyba. Ezek azután végső fokon — az események biológiai láncreakciójában továbbgyűrűzve — (ha közben nőtt is a terméshozam) — feldúsulva, kárt okozhatnak még a hasznos magasabbrendűekben: pl. a melegvérűekben is és végül: károsíthatják magát az ilyen környezetben élő embert is.

Az itt felvetettekre a szakirodalomban elsők között *Carson* (6) hívta fel a figyelmet, kimutatva, hogy a fentiekben elemzett kedvezőtlen irányú ökológiai egyensúly-megbomlás: láncreakció formájában zajlik le. A pesticidek először a talajba, ezen keresztül a talajvízbe kerülnek (részben felszíni alkalmazásuk kapcsán esővizekkel bemosódnak a recipiensekbe is). Ezt követően



3. ábra

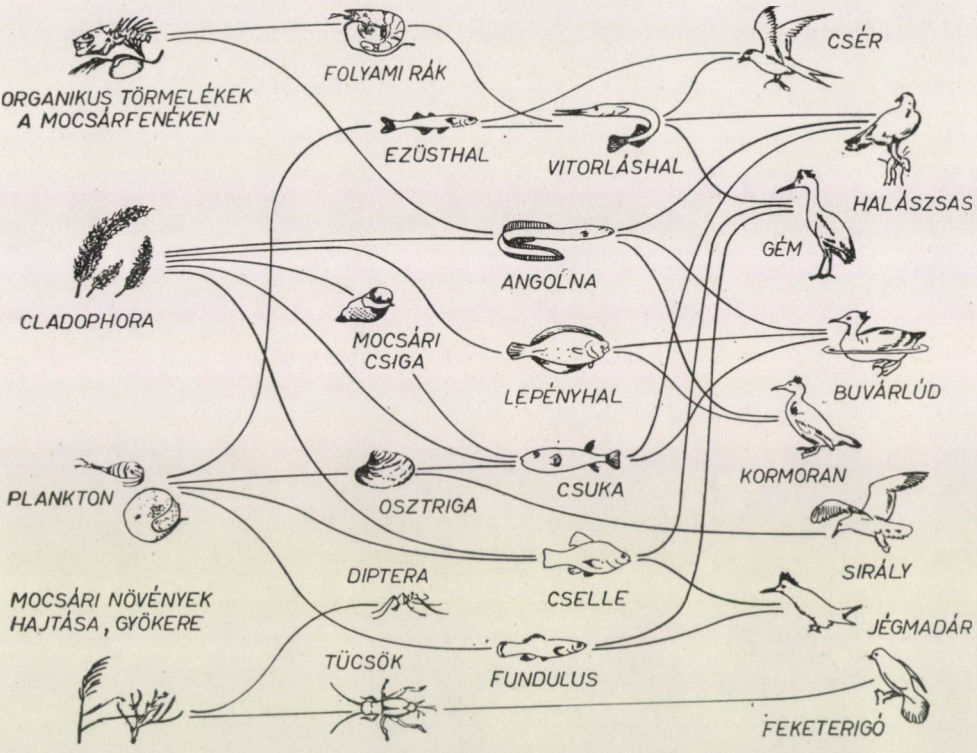
vesszük észre első jelenségként, hogy pusztulásnak indulnak: az alacsonyabbrendű vizi szervezetek, — majd az ezeket fogyasztó rákok és halak. (Lásd 2., 3., 4., ábrát.)

Hazánkban 1965-ben hasonló mechanizmus alapján valósult meg a tömeges balatoni halpusztulás is.

A víz felszínén lebegő egysejtű szervezetek koncentrálják a pesticideket és az néha 25-ször is nagyobb lehet, mint a vízé, melyben élnek és melyből a pesticideket bekebelezték és feldúsították.

A következő láncszem az ezeket az egysejtűeket fogyasztó kis halak. Ezeknél a koncentráció 30-szor is nagyobb lehet, mint a bekebelezett planktonoké volt. A feldúsulás a kis halakkal táplálkozó ragadozó halakban is foly-

tatódik és ezekben a koncentráció-fokozódás elérheti az előbbiekben kb. 8-szorosát is. A túladagolás eredőjeként végül is, nagyfokú rák- és halpusztulás lép fel, — ezt követi a madarak hullása, — főleg azoké a madaraké, amelyek a DDT-t nagy mennyiségben koncentrálni képes földi gilisztát is fogyasztják. Egy csér vagy vörösbegy elpusztulásához pl. elegendő 10 ilyen giliszta — már-



4. ábra

pedig ezek a falánk madarak alig néhány perc alatt fogyasztanak el ennyi (lásd 5. táblázatot).

Itt kell megjegyezni, hogy — ha a fentebb idézett szervezeteket alacsonyabb: — subletalis koncentrációjú pesticid — (pl. DDT) behatás éri, úgy a biológiai következmények nem ilyen durvák. Pl. azok a szervezetek, melyek ezen a letalis dózison innen fogyasztottak pesticideket, csak terméketlenné váltak...

Túl ezeken — az ökológiai egyensúly megbomlását még abban a formában is észlelték, hogy erdőkben mértéktelen DDT beporzás után nemcsak a rovarok, hanem még egyes rágcsálók és az ezeket fogyasztó kisebb ragadozók is elpusztultak.

V. táblázat

DDT felhalmozódás az élelmezési láncon keresztül

Terület	Organizmus	Szövet	ppm
USA:			
Kalifornia	plankton		5,3
Kalifornia	sügér	ehető hús	4,0—138
Kalifornia	bubosvöcsök	belsőrészi zsír	1600-ig terjedhet
Montana	nyúl (vad)	teljes egészében	6,8—13,9
Wisconsin	kagyló		0,41
Wisconsin	keszeg	egész teste	4,52
Wisconsin	sirály	agyveleje	20,8
Missouri	sas	tojás	1,1—5,6
Connecticut	halászsas	tojás	6,5
Florida	delfin	bálnazsír	kb. 2,20
Kanada	szalonka	egész teste	1,7
Sarkvidék	pingvin	zsír	0,015—0,18
Sarkvidék	fóka	zsír	0,042—0,12
Skócia	sas	tojás	1,18
Új-Zéland	pisztráng	egész teste	0,6—0,8

A pesticidek onkogén-hatását *Oser* (7) vetette fel elsőül 1962-ben. Patkányokat rendkívül magas (100—800/Kg) DDT-tartalmú patkánytáppal etetve, — hosszú behatási idő után, — májtumort tudott előidézni 18 hónapos kezeléssel 15 db állatban. — *Fitzhugh* 1964-ben azt a megállapítást közli, hogy egerekben magas aldrin és dieldrin adagolás benignus hematomát okoz, míg patkányokban: májcarcinomát.

A mesterséges állattápok biológiai hatása, — kevésbé kivizsgált, — az azonban már most is bizonyosnak látszik, hogy az a többlethúshozam, melyet így nyernek, biológiailag nem semleges és nem is közömbös. Gazdasági szempontból ugyan az eredmények tagadhatatlanok: használatuk nyomán a kg-kénti élőhús többlettermelés lényegesen felgyorsul és közben a termelt élőhús ráfordítási költségei csökkennek, — de a kinyert hús biológiai értéke (sőt esetleges egészségkárosító hatása) erősen vitatott. Fokozza a problémát a legújabb „húsgyári" gyakorlat, hogy egyre inkább áttérnek az öreg állatok vágása helyett a fiatal állatok levágására, melyek még — pl. növekedési hormonokkal — telítve vannak.

Mindezekre a gondokra szemléltető példa az elmúlt években lezajlott „csirke-háború" az USA és az NSZK között, — amikor éppen ilyen biológiai okokra hivatkozva, — az NSZK élelmezésipari szervei tiltakoztak a náluk olcsóbban, de ilyen speciális álattápokkal termelt, fiatal „gyári-csirkék" behozata ellen. A csirke-háború ugyan minden bizonyosság szerint elsősorban gazdasági vita volt, — de a biológiai indokok lehetősége (veszélyessége) tényét tagadni, vagy legalábbis teljesen kizárni, — nem lehet.

De példáért nem is kell külföldre menni. Magyarországon Baranya megyében pl. a hormonokkal sterilizált sertések húsát kellett a forgalomból kitiltani — mert a hús a fogyasztóközönség nőtagjai körében „hatásosnak": biológiailag aktívnak bizonyult.

Teendők

a) *A toxikus és kumulatív hatásra hajlamos chlorozott szénhidrogének kivonása a forgalomból.* (Erre egyebekben már rendelet és határidő is van, csak egyes kivételezett szereknél — pl. lyndan — tűnik egy kicsit hosszúnak a végrehajtási terminus.)

Itt kell megjegyezni, hogy *a chlorozott szénhidrogének felhasználása veszélyét az is fokozza, hogy azok — mint vegyületek — nagyon ellenállóak.* A mikrobiális behatás pl. azokat alig vagy egyáltalán nem tudja bontani, miközben néhány ilyen pesticid már normál dózisban is, rövid idő alatt el tudja pusztitani a talajpopuláció nagy részét, — megbénítva ezzel a talaj mineralizáló, öntisztuló — nitrifikáló — képességét; (a hatás maga néhány héttől 3 hónapig terjedhet; az alkalmazás megszüntetése után a mikrobiális populáció — mint arra már utaltam — lassan visszatér eredeti állapotába, és a talaj öntisztuló képessége újból helyreáll).

b) *A közvetett hatások közül kiszűrendők a teratogen (onkogen) és mutagen (genetikai) hatást esetlegesen hordozó szerek.*

c) *Elodázhatatlan sürgősségű a mezőgazdaságtudományi — a biológiai és a település higiénés kutatások (és gyakorlati tevékenység) mielőbbi egymáshoz közelebbhozása is.*

IRODALOM

1. A műtrágyázás és növényvédelem fejlesztése. OMFB. 11—301 r. a.—K. Bpest, 1966.
2. *Woodwell, G. M.:* Sci. Amer. **216,** 24 (1967).
3. *Medved', L. J. — Spynu, E. J. — Kagan, J. S.:* Res. Reviews **6,** 42 (1964).
4. *Sós J.:* Egészségtudomány **10,** 88 (1966).
5. *Sauthoff, W.:* cit.: Handbuch der Insektizidkunde. Hrsg. W. Eichler, Berlin, 1965.
6. *Carson, R.:* Silent Spring. London, 1962.
7. *Oser, B. L.:* Res. Reviews **1,** 1 (1962).

Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest

A LEVEGŐ SZENNYEZETTSÉGÉNEK MÉRTÉKE IPARI TELEPÜLÉSEINKEN

MÓRIK JÓZSEF
az orvostudományok kandidátusa

Az atmoszférás levegő természetes összetételében tisztának nevezhető és fő hatóanyaga az oxigén, amely a bioszféra szempontjából igen fontos tényező. Az atmoszféra természetes állapotában — kémiai tulajdonságát durván jellemezve — oxidáló hatású.

A nagyvárosok, iparvidékek levegője a talajközeli rétegekben gyakran elszennyeződik és vegyileg jól definiálható változások mutathatók ki benne. A ma már közismert füstködök alkalmával — de máskor is — a redukáló anyagok nagy mennyiségben halmozódnak fel a levegőben; főleg a hagyományos tüzelőanyagok (fa, szén és olaj) elégéséből származó kén- és organikus vegyületek formájában. Előfordul, hogy ezeknek az anyagoknak a mennyisége olyan mértékben felszaporodik a városokban, hogy durva vegyi hatások lépnek fel. Időnkint például egyes városrészekben jól érezhető a nyálban oldódó savi kémhatású égéstermékek (kéndioxid, kéntrioxid stb.) savanyú íze.

Kelenffy Szilveszter és *Kertész Györgyné* vegyészkollégákkal az elmúlt 10—15 év alatt végzett nagyszámú levegővizsgálatunk azt bizonyítja, hogy Budapesten és több vidéki ipari városunkban a levegő szennyezettsége nagyfokú. A *lakóterületeken fő szerepet játszik a levegőnek a tüzelésből* eredő pernye-, korom-, illetve kénszennyeződése. Ezeknek az anyagoknak a mennyisége átlagértékekben is majdnem minden vizsgált településen meghaladja a még megengedhető levegőegészségügyi határértékeket. Utóbbi években egyes nagyforgalmú városrészekben már a gépjárműközlekedés okozta szénmonoxid-, ólom- és korom- (karcinogén anyag) szennyeződést is ki lehet mutatni, sőt mértéke meghaladja a határértékeket.

A füst, a por és a korom (aerosol), valamint az ezekkel mindig együttjáró kénvegyületek ún. „hagyományos" szennyező anyagai a lakóterületek levegőjének. Hatásuk épületkárokban, a növényállomány pusztulásában, esetleg állatkárokban és egészségkárosodásban mutatkozik meg.

Tekintettel azonban arra, hogy a levegőt szennyező anyagok biológiai hatásának vizsgálására még csak a kezdeti lépéseket tettük meg, jelenleg csak a levegőszennyeződés mértékének ismertetésére szorítkozom. Az egyes, vizsgált települések levegőjének szennyezettségét a levegőhigiénés normákkal

kívánjuk összehasonlítani. Ezek — a ma már többségükben fiziológiás alapon nyugvó — normák mutatják a lakótelepülések levegőjének nagyfokú szennyezettségét.

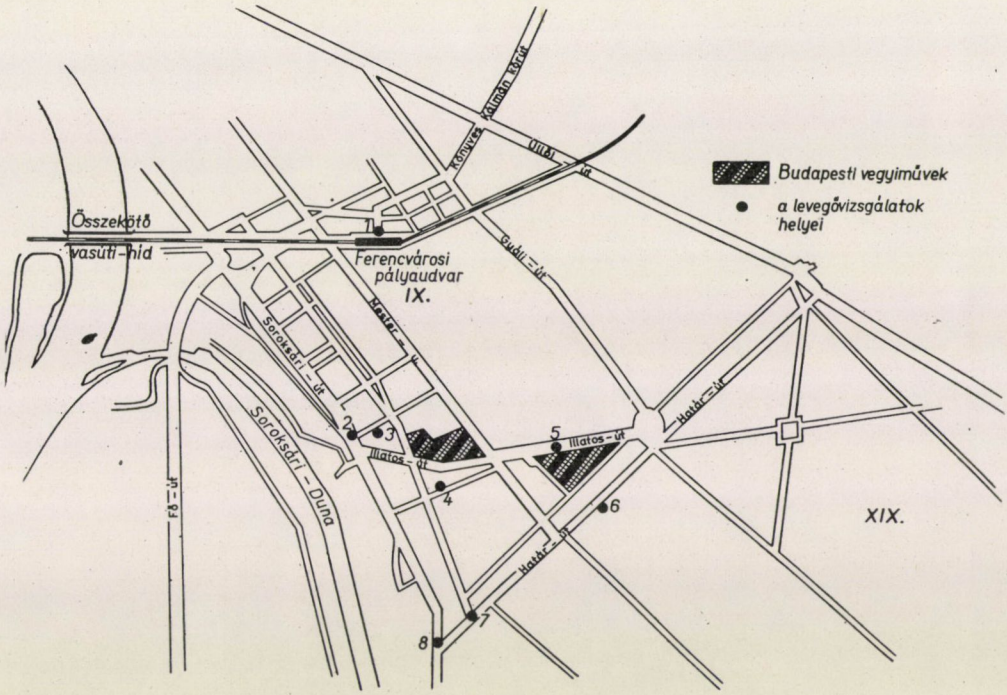
I. táblázat

A levegő szennyezettsége néhány ipari településen

A település neve	A levegőszennyeződés fajtája és mértékegysége				
	aeroseston g/m², év	areosol mg/m³	összkén mg/100 ó	kéndioxid mg/m³	egyéb
Budapest (ipari terület)	320	1,11	23,30	0,94	$0{,}60(Cl_2 - Cl^-)^+$
Budapest	173	0,65	14,50	0,68	—
Miskolc	396	0,75	16,50	0,40	króm
Pécs	750	—	—	0,30	—
Győr	140	—	14,00	—	—
Tatabánya	370	0,30	15,00	0,35	—
Dorog	380	—	25,00	0,70	fenol
Almásfüzítő	400	1,20	20,00	0,35	berillium
Lábatlan	550	1,35	14,00	—	réz
Vác	128	0,92	13,62	0,32	—
Ózd	495	0,30	13,37	0,20	—
Salgótarján (ipari terület)	600	—	—	—	Silicium, mangán
Megengedett határérték	150	0,20	10,00	0,20	+ 0,10

Újabban a vegyipari termékek egyre nagyobb száma és mennyisége jut egyes üzemek környékén a szabadba. Ezek az anyagok újak, idegenek a bioszféra számára. Biológiai hatásuk részben éppen ezzel magyarázható. A hazai vizsgálatok eredményei bizonyítják a vegyipari üzemek káros hatását a környezetre. Az okozott mezőgazdasági károk részleges megtérítésével ezt a kérdést nem lehet megoldani.

A 2—5. ábra, valamint az I—VII. táblázat adataiból tehát egyértelműen megállapítható, hogy a városok levegője nagymértékben szennyezett porral, korommal és kénvegyületekkel, amelynek fő okozója a tüzelés. A közlekedés okozta CO mennyisége is egyre nő. Az ipari eredetű levegőszennyeződésben a kénszármazékokon és a különböző porokon kívül jelentős tényező az ammonia, a különböző nitrogénoxidok, a klórgáz és organikus klórszármazékok (klórfenol stb.). Ezeknek az anyagoknak a mennyisége 0,5—8,0 kg távolságban is kimutatható. Egyes organikus vegyületek — különösen a klórozott szénhidrogének — bűze sokszor 15—20 km távolságban is érzékelhető; — organoleptikusan.



1. ábra. Levegővizsgálatok a budapesti vegyiművek körzetében

II. táblázat

A kén-gázszennyeződés alakulása a Budapesti Vegyiművek környezetében

(OKI vizsgálat, 1958—1960)

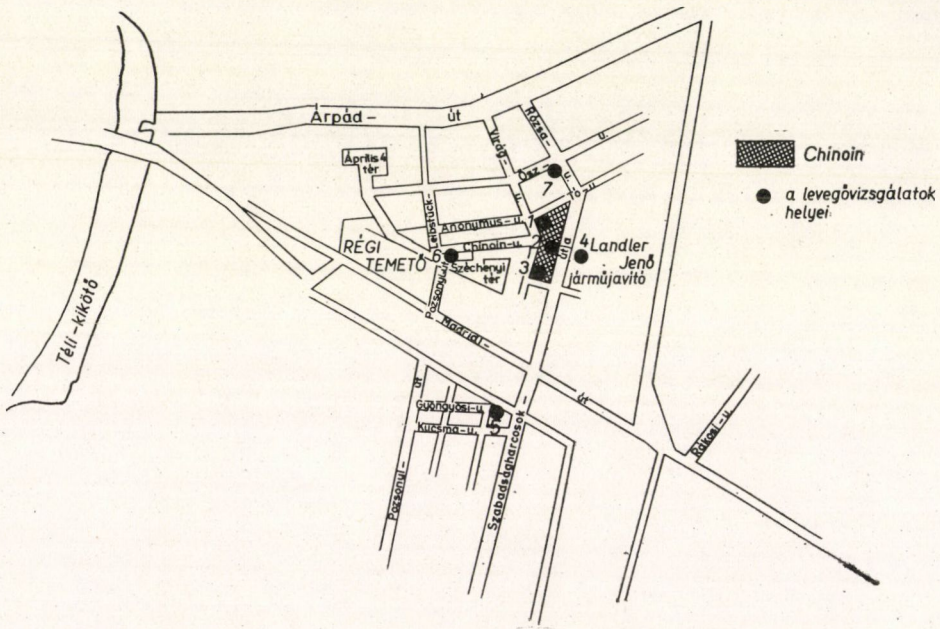
Vizsgálatok helye	Távolság a szennyező forrástól m-ben	Kéndioxid mg/m³
1. Illatos u. 23.	50	1,76
2. Kén u. 3.	500	0,88
3. Ferencvárosi p. u. Soroksári út + Kén u.	350	1,29
4. Timot u.	600	0,79
5. Határ út + Gubacsi út	1300	1,12
6. Határ út + Soroksári út	1500	1,32
Megengedett higiénés határérték	lakóterületen	0,20

III. táblázat

A klórgázszennyeződés alakulása a Budapesti Vegyiművek környezetében

(OKI vizsgálatok, 1958—1960)

Vizsgálatok	Távolság a szennyező forrástól m-ben	Klór és klorid mg/m³
1. Illatos u. 23.	50	0,83
2. Szabadkai út	100	1,20
3. Kén u. 3.	350	0,60
4. Határ út 77.	350	0,58
5. Ferencvárosi p. u.	500	0,47
6. Timot u.	600	0,30
7. Határ út + Gubacsi út	1300	0,30
8. Határ út + Soroksári út	1500	0,25
9. Soroksári út + Kén u.	1650	0,25
Megengedett higiénés határérték	lakóterületen	0,10

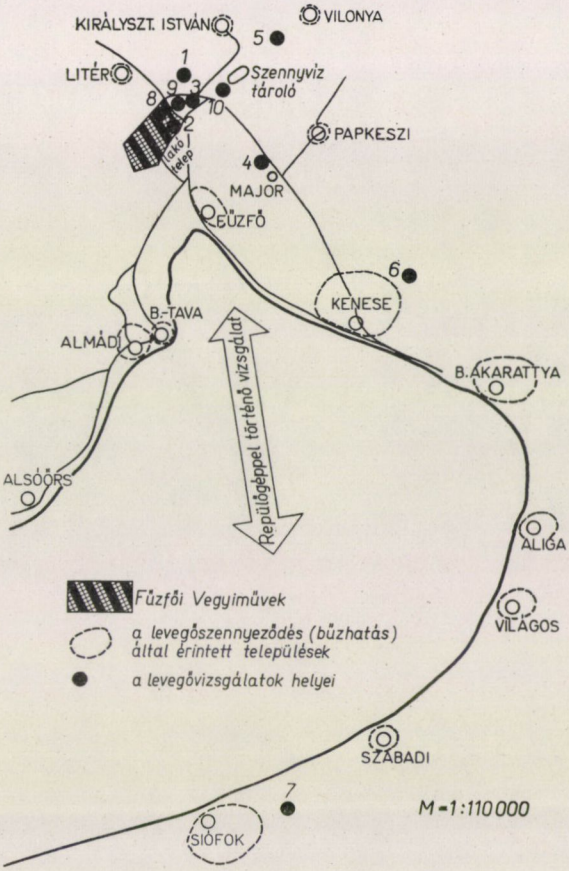


2. ábra. Levegővizsgálatok a Chinoin gyár környékén

IV. táblázat

A levegő szennyezettsége a Chinoinban és környékén
(Chionin-OKI vizsgálatok, 1963)

Vizsgálatok helye	Távolság a gyártól m-ben	Cl_2 Cl	SO_2	Fenol	NH_3
		mg/m³-ben			
1. Gyár I.	0	0,55	0,14	0,18	0,17
2. Gyár II.	0	0,65	0,16	0,06	0,22
3. Gyár III.	0	0,58	1,12	0,23	0,22
4. Gyógyszeripari kutató	60	0,35	0,20	0,24	0,15
5. Tartály és tárolótér	200	0,41	0,28	0,23	0,15
6. Orvosi M.	560	0,29	0,18	0,26	0,24
7. Ládagyár	825	0,29	0,14	0,28	0,07
Megengedett higiénés határérték	lakóterületen	0,10	0,20	0,10	0,50



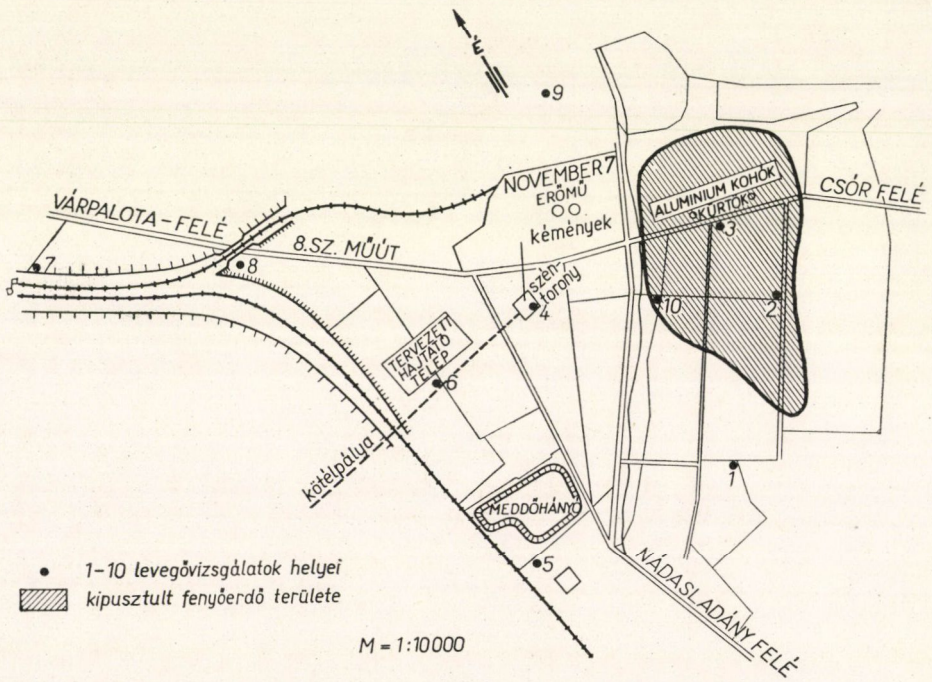
3. ábra. Levegővizsgálatok a balatonfűzfői öböl környékén

V. táblázat

A levegő szennyezettsége Fűzfő-gyártelep környezetében

(OKI vizsgálat, 1963)

A vizsgálatok helye	Távolság a szennyező forrástól m-ben	Cl_2 Cl	SO_2	Fenol	bűz
		mg/m³-ben			
1. Dikonirt porta	0	1,50	—	0,10	+ + +
2. Klórüzemi porta	0	0,50	—	0,07	+ + +
3. Királyszentistváni tározó Vilonya	2	0,00	0,21	0,37	+ + +
4. Papkeszi Litér	3	0,20	—	0,10	+ +
5. Balatonalmádi	6	—	—	—	—
6. Balatonkenese	8	0,00	0,37	0,36	+ +
7. Balatonaliga	15	—	—	—	+
8. Balatonvilágos	16	—	—	—	+
9. Siófok	20	—	0,12	—	+
10. Fűzfő és Siófok között 200 m magasságban	10—15	0,64	0,08	0,35	+ +
Megengedett higiénés határérték	lakóterületen	0,10	0,20	0,10	0



4. ábra. Levegővizsgálatok Várpalota III. kerületének térségében

VI. táblázat

Fluorszennyeződés a Várpalotai Alumíniumkohó környezetében

(Veszprém megyei KÖJÁL adatai, 1962)

Távolság a kohótól D—DK irányban	F mg/m³
20 m	0,67
50 m	0,74
100 m	0,35
200 m	0,20
1000 m	0,19
2000 m	0,097
Megengedett higiénés határérték	0,01

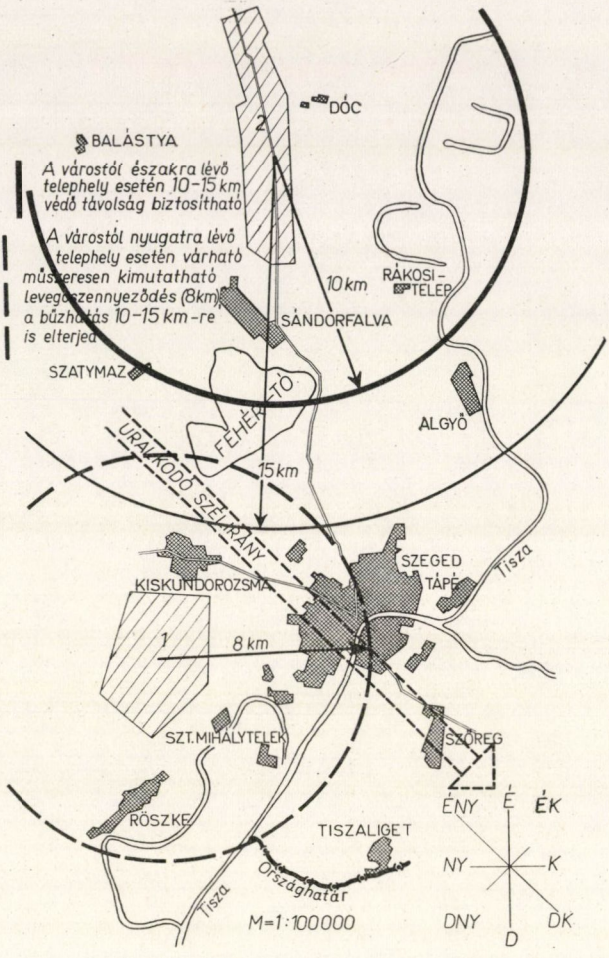
Jelenleg a tüzelésből és az iparból eredő levegőszennyeződés mértéke nagyobb a kívántnál. Emiatt egyes lakótelepüléseken sok a panasz és fennáll az egészségkárosodás veszélye. Mindezek alapján reális követelmény a tüzelés-technika tökéletesítése, a levegőszennyeződést okozó — főleg vegyipari — gyártási technológiák javítása, zárttá tétele. A védelem szempontjából nélkülözhetetlen a vegyipari objektumok környezetében kialakítandó védőövezetek helyes méretezése.

VII. táblázat

A levegő szennyezettsége a Borsodi Vegyikombinát környezetében

(a KÖJÁL vizsgálatai)

A vizsgálat helye	szennyező anyagok mennyisége mg/m³-ben		
	Cl_2	HCl	SO_2
ebédlő	0,15	0,06	0,54
lakótelep	0,08	0,07	0,18
kastélykert	0,06	0,09	0,17
gyógyszertár	0,16	0,05	0,23
játszótér	0,12	0,06	0,22



5. ábra. Szeged város térségében telepítendő vegyikombinát helyszínrajza. (1 és 2-es alternatívák)

Humán és általános biológiai szempontból feltétlenül szükséges a levegőbe kerülő új, még kevésbé ismert vegyianyagok hatásának kutatása. Ilyen kutatómunka alapján biztosítható csak a megfelelő, gyakorlati egészségvédelem.

Pécsi Orvostudományi Egyetem Igazságügyi Orvostani Intézete

GÁZKROMATOGRÁFIÁS VIZSGÁLATOK FOSZFORSAVÉSZTER MÉRGEZÉSEK POST MORTEM KIMUTATHATÓSÁGÁRA

FARKAS GYULA és BUDVÁRI RÓBERT, az orvostudományok kandidátusa

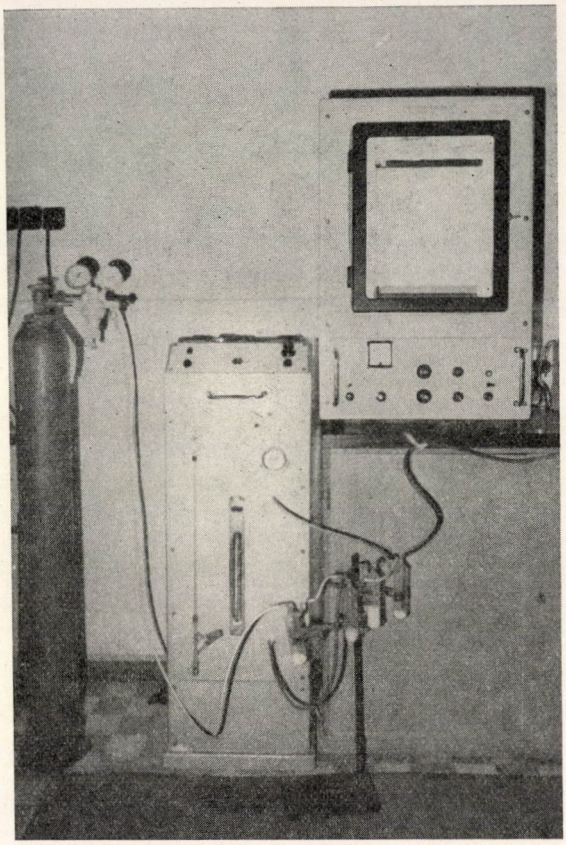
A II. világháború utáni években a szerves foszforsavészter vegyületek elterjedésével együtt nőtt a mérgezések száma is, mely részben a szerrel való bánásmód be nem tartásából ered, másrészt pedig a szerhez való könnyű hozzájutás lehetősége miatt az öngyilkosságok és a szándékos emberölési esetek száma is megnőtt. *Lendle* már 1954-ben felismerte és leírta, hogy az alkylfoszfát-származékok kedvelt öngyilkossági méreggé váltak, *Berndt* pedig közleményében kifejti, hogy Németországban az alkylfoszfát mérgezések a barbiturát mérgezések után a leggyakrabban előforduló mérgezések.

Az alkylfoszfát mérgezések igazságügyi orvosi jelentőségét nemcsak a gyakori előfordulás lehetősége adja meg, hanem az is, hogy a mérgezés nem jár sem karakterisztikus klinikai, sem bonctani tünetekkel. A mérgezés tüneteit, sőt boncolási képét természetes okból bekövetkező rosszullétek és halálokok utánozhatják, és még ha figyelembe vesszük, hogy a hatósági boncolások jó része többé-kevésbé feloszlott állapotban levő holttesteken történik, érthető, hogy a bonclelet már nem nyújt a mérgezésre jellemző, vagy gyanús képet. Az említettek tehát szükségessé teszik, hogy azokban az esetekben, amikor a boncoló orvos megnyugtató halálokot nem talál és az előzményi adatok alapján az alkylfoszfát mérgezés gyanúja merül fel, olyan gyors és megbízható vizsgálatokat vegyen igénybe a mérgezés bizonyítására, illetve kizárására, amely segítségével a kérdés mennyiségi-minőségi vonatkozásban is biztonsággal megválaszolható.

Az alkylfoszfát típusú vegyületek kimutatására eddig használt kémiai eljárások többnyire színreakciók. A már klasszikussá vált *Schwerd* és *Schmidt* módszerével kapott reakció pozitivitását jelző sárga szín azonban nem specifikus, hiszen biológiai anyagok főleg melegítés utáni többé-kevésbé sárgás elszíneződése e reakciónál mindig jelentkezik. A gyomortartalom vizsgálatára az eljárás eleve nem alkalmas, mert a gyomortartalomban levő tejtermékek, szénhidrátok, főzelékfélék, extraktumai hasonlóképen sárgás elszíneződést adhatnak.

Averell és *Norris* eljárásukkal a foszforsavészter nitrocsoportját aminná redukálják és diazotálás után „kupplung" reagenssel intenzív, sötét ibolyás

színt hoznak létre, melynek intenzitása 555 millimikronnál spektrofotometriás úton is vizsgálható. Biológiai anyagok vizsgálatánál azonban ez az eljárás sem ad megbízható eredményt, mert más eredetű aromás nitrotestek és aromás aminok is hasonló színreakciót adnak. *Weinig* és mts.-i 90, a kérdés szempontjából szóbajöhető vegyületet vizsgáltak meg az *Averell—Norris*



1. ábra. Villy-Giede GCHF 18,2 hővezetőképességmérő cellával ellátott gázkromatográf

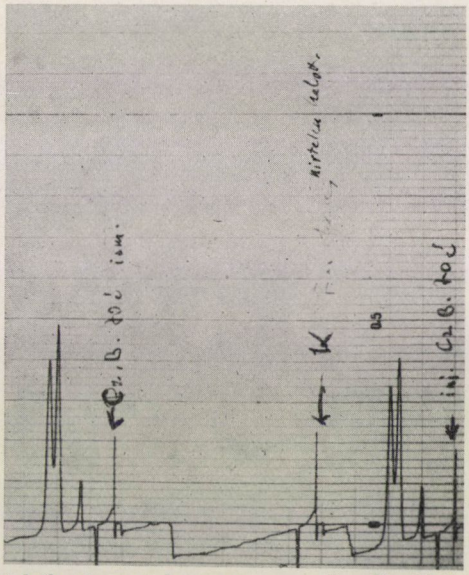
reakció segítségével, és a megvizsgált anyagból 28 pozitív, alkylfoszfátokra jellemző elszíneződést kaptak még olyan esetekben is, amikor a megvizsgált vegyület nitrotestet, vagy aromás amin kötést nem is tartalmazott. Többek között pozitív eredményt kaptak a rheumatológiában oly gyakran használt butazolidin és novalgin készítményekkel is.

A papirkromatográfia, melyet az alkylfoszfátok kimutatására általában *Pfeil—Goldbach* módszere szerint végeznek, kitűnő eredményeket ad, de a biológiai anyagból történő vizsgálatoknál a vizsgálandó anyag zsírtartalma,

melyet csak többszöri extrakcióval a méreganyag mennyiségének jelentős csökkenése árán lehet kiküszöbölni, ugyancsak nehézségeket okoz.

Az abszorbciós eljárások tiszta vegyület vizsgálatánál megbízható eredményt adnak, E 605 vonatkozásában az abszorbciós minimumot 234, a maximumot 275 millimikronnál találták, biológiai anyagok vizsgálatakor azonban a görbe nem karakterisztikus, ezért az eljárással kapott eredmény nem megbízható.

Az eddig alkalmazott eljárások hibáinak ismeretében az érdeklődés újabban a gázkromatográfiás vizsgálatok fele fordult, melyeknek segítségével már



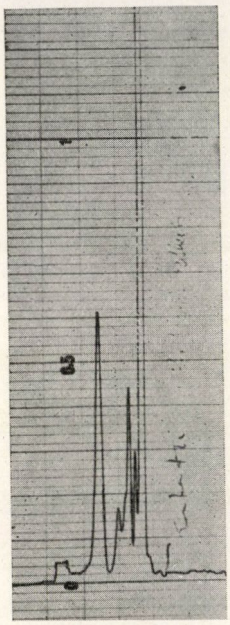
2. ábra. Wofatox mérgezésből származó kromatogram. Cz. B. 70 éves. Hőm.: 150 C°, Vivőgáz: H_2 0,5 mg/cm³, 60 ml/p Kolomna: 2 m, Termolith: 20% silicon olaj 550 Detektor: 200 mA, Papirs: 12,00 mm/óra

eddig is sok, egyébként nehezen elemezhető anyagot tudtak identifikálni. A gázkromatográfiánál használatos detektorok nagy érzékenysége miatt az eljárások kiválóan alkalmasak nyomelemzések foganatosítására is, hiszen a rögzített fázis helyes megválasztásával közel azonos kémiai szerkezetű és forráspontú anyagok is szétválaszthatók.

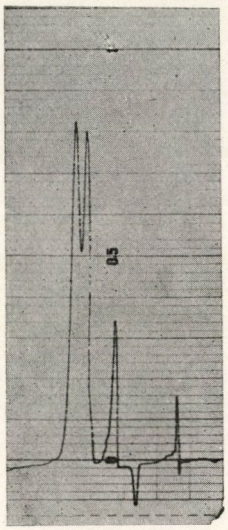
Az alkylfoszfátok gázkromatográfiás vizsgálatának irodalma az utóbbi időben megszaporodott. A közölt eljárások közül említésre méltó *Lodi* módszere, aki szilikonnal nedvesített Chromosorb oszlopon elektronbefogó detektor segítségével igen kis mennyiségű parathion nyomokat tudott zsigerekből is kimutatni. *Giuffrida* speciális, foszforra különösen érzékeny detektort szerkesztett, melyet „sodium thermionic" detektornak nevezett el, lényege az, hogy a hagyományos lángionizációs detektor elektródáit nátriumsóval impregnálta. Ezzel az eljárással 1 g-nyi kivonatnek megfelelő anyagból 0,05—0,1

ppm alkylfoszfátot tudott kimutatni. *Nelson* a vizsgálati anyag előkészítését *Milis, Onley* és *Gaither* módszerével végezte, majd *Chromosorb* P DC 200-al nedvesített oszlopon végezte vizsgálatait 190 C fokos hőmérsékleten nitrogen vivőgáz felhasználásával. *Nanikawa* és *Kotoku* E 605-t mutattak ki oly módon, hogy az anyagot előbb vékonyréteg kromatorgáfiával izolálták és gázkromatográfiával identifikálták.

Saját vizsgálatainkat *Willy—Giede* GCHF 18,2 hővezetőképességmérő cellával ellátott gázkromatográfon végeztük. Az anyagot, vért és vizeletet holt-



3. ábra. Tömény Ekation oldat kromatogramja. Hőm. 200 C°, Vivőgáz: H_2 0,5 mg/cm³ 60 ml/p, Kolonna: 2 m, Termolith: 20¾ silicon olaj Detektor: 200 mA, Papirs: 12,00 mm/óra



4. ábra. Vizes Wofatox oldat kromatogramja. Hőm.: 150 C°, Vivőgáz: H_2 0,5 mg/cm³ 60 ml/p Kolonna: 2 m, Termolith: 20% silicon 550, olaj Detektor: 200 mA, Papirs: 24,00 mm/óra

testekből vettük, melyekből 1—1 ml-t jól záró, gumisapkával ellátott penicillines üvegekbe mértük. A penicillines üvegeket forró vízfürdőbe állítottuk, 3 perc után a gumisapkát jól záró, üvegdugattyús fecskendővel szúrtuk át és a vizsgálandó anyag feletti légtérből 2 ml-t szívtunk le és ezt az anyagot juttattuk a gázkromatográfba. A vizsgálathoz 2 m hosszú oszlopot használtunk, melyet 60—80 mesh szemcsenagyságú termolit por szilárdhordozóval 20 súly % szilikonolaj 550—1 nedvesítve töltöttünk. A termosztát hőmérséklete 150—, illetve 200 C fokra volt beállítva. Vivőgázként hidrogént használtunk 60 ml/perc mennyiségben. A detektor 200mA érzékenységre volt beállítva. Ilyen vizsgálati paraméterek mellett Wofatox mérgezés esetében jellegzetes, következetesen azonos Rf értékek mellett a kromatogrammon csúcsokat kap-

tunk a vér vizsgálatakor és teljesen azonos csúcsokat kaptunk a helyszínen talált méreganyaggal is, és a tiszta Wofatox készítmény vizes oldatával is. A vizelet vizsgálatánál azonban nem kaptunk a kromatogrammon jellegzetes csíkokat, ez az irodalmi adatoknak megfelelő is volt, hiszen a közlések szerint a vizeletben a halálos mérgezés esetében sem jelent meg értékelhető mennyiségben alkylfoszfát jellegű vegyület, csupán annak lebomlási terméke, p-nitrofenol.

Vizsgálatokat végeztünk ekation és tinox vegyületekkel is, mindkettő jellegzetes görbét adott a kromatogrammon.

Készülékünk kisfokú érzékenysége természetesen nem engedi meg, hogy az irodalomban közölt nyomelemzéseket akárcsak megkíséreljük is. Az eljárás viszont halálos mérgezések esetén a méreg nagy töménységben való megjelenése miatt ilyen egyszerű módon is alkalmas a méreg jelenlétének igazolására. A vizsgálat gyorsaságánál fogva alkalmas arra is, hogy a mérgező anyag mibenlétére már a boncolás során tájékoztatást kapjunk. Az eredmény birtokában alkalmunk nyílik a valódi halálok megállapítására, valamint arra, hogy esetleges büntető eljárás foganatosítása esetén a bírósági vegyészt tájékoztatni tudjuk és ezzel eljárását megfelelően irányítsuk. Az ismeretlen mérgezés gyanújával beküldött anyag ugyanis csak a klasszikus vegyelemzéssel kerül vizsgálatra, mellyel alkylfoszfát típusú mérgezéseket kimutatni nem lehet. Egy kihantolásnál vizsgált esetünk után is csak akkor kaptunk ilyen irányú pozitív eredményt, amikor az illetékeseket — miután a nikotin és nehézfémsó mérgezés bizonyítást nem nyert — figyelmeztettük az alkylfoszfát mérgezés lehetőségére is.

Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest

KÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK A DDT EGÉSZSÉGKÁROSÍTÓ HATÁSÁNAK MEGÁLLAPÍTÁSÁRA

KEMÉNY TIBOR, az orvostudományok kandidátusa
és TARJÁN RÓBERT, az orvostudományok kandidátusa

A DDT (p,p'-diklór-difenil-triklóretán) viszonylagos kémiai stabilitása és kumulatív tulajdonságai miatt gyakran felvetődött a kérdés, hogy vajon hosszú időn át tartó jelenléte a szervezetben ártalmas-e, vagy sem. E kérdéssel kapcsolatban többek közt a FAO/WHO Szakértői Bizottsága (1) is a DDT esetleges blastomogén hatásának tanulmányozását nagy fontosságúnak ítélte.

Vizsgálataink a DDT károsító hatására vonatkozóan 1963-ban kezdődtek. A munkaterv az volt, hogy orálisan kis mennyiségű DDT-t adunk genetikailag izolog állatoknak több generáción keresztül.

Kísérleti rész

Az Intézet beltenyésztett BALB/c egértörzséből 15 bigám családot választottunk ki P generációként. Ezeket a családokat 6 hónapig együtt tartottuk. Minden egyes P generáció leszármazottaiból újra 15 bigám családot választottunk ki, mint F_1 generációt. A további generációk tenyésztése hasonlóképpen történt. A 6 hónapos tenyésztési idő alatt kiválasztott állatokat nemek és generációk szerint izolálva tartottuk. 1963 júliusától 1966 augusztusáig 6 egérgeneráció tenyésztése fejeződött be. A megadott időpontig összesen 4133 egéren végeztük a kísérleteket (2097 kísérleti állat és 2036 kontrol állat). 1965 szeptemberében 1089 egeret izoláltunk: 683 a kísérleti és 406 a kontroll csoportból származott. Mindkét csoportban a 6 generáció hímjei és nőstényei megközelítőleg azonos arányban szerepeltek.

A két egércsoport egyforma táplálékot (préselt egértáp) és csapvizet kapott ad libitum. Takarmányuk csak DDT-tartalomban különbözött. A kísérleti csoport táplálékához 2,8—3,0 ppm DDT-t kevertünk, míg a kontroll csoportéhoz egyáltalán nem adtunk DDT-t. A kontroll csoport táplálékában a DDT 0,2—0,4 ppm mennyiségben, mint elkerülhetetlen szennyeződés volt kimutatható. A kísérleti csoport állatai átlagosan 0,3—0,6 mg/testsúly kg DDT-t fogyasztottak, ami az orális LD_{50} 1/500—1/1000 részének felel meg, a kontroll csoport állatai pedig 0,03—0,05 mg-ot.

A takarmány DDT-tartalmát rendszeresen ellenőriztük *Schechter* és *Haller* [2] módszerével, valamint *Kovács* [3] módszerével. Az egerek szerveiben a DDT meghatározását ugyanezen módszerekkel végeztük.

BALB/c törzseink genetikai ellenőrzésére a bőrátültetéses módszert alkalmaztuk.

Eredmények. Az 1965 októberében megkezdett kísérlet során a kísérleti csoport több állatánál leukémiára emlékeztető hematológiai rendellenességeket figyeltünk meg. Később különböző lokalizációjú és szerkezetű rosszindulatú daganatok is megjelentek.

1. táblázat

Malignus folyamatok előfordulása BALB/c egereken krónikus DDT adagolás hatására

Malignus folyamat	Kísérleti csoport		Kontroll csoport	
	állatszám	%	állatszám	%
Leukémia	32*	4,69	2**	0,49
Tumor	47	6,89	5	1,23
Összesen	79	11,58	7	1,72

* 9 myeloid-, 11 lymphoid- és 12 aleukémiás leukémia
** 2 lymphoid leukémia

Az 1. táblázat mutatja, hogy a 684 egérből álló kísérleti csoportban 32 állatnál (4,69%) fejlődött ki leukémia és 47-nél (6,89%) tumorok. Ugyanakkor rosszindulatú elváltozások a 406 kontroll állat közül csak 7-nél (1,72%) voltak megfigyelhetők. Az 1. és 2. táblázaton látható, hogy mind a leukémiás, mind a tumoros esetek igen különböző eredetűek és szerkezetűek. A 3. táblázat szerint a kísérleti csoportban a rosszindulatú folyamatok főleg az F_4 és F_5 generáció állatainál alakultak ki.

A kísérleti csoportban az állatok zsírszöveteinek DDT-tartalma 7,0—11,0 mg/kg, a kontroll csoportban pedig 1,8—2,2 mg/kg volt.

Megbeszélés. Eredményeinket értékelve meg kell említenünk, hogy a BALB/c egereknél spontán leukémia nem ismeretes. A BALB/c egerek azonban hajlamosak krónikus pneumóniára, sőt tüdőtumorok előfordulását is leírták [4]. Tenyészetünk több éves megfigyelése alapján megállapítottuk, hogy krónikus pneumónia az állatok 10—15%-ánál, jóindulatú tüdőadenoma 5%-ánál fordult elő, míg a rosszindulatú tüdőtumorok előfordulási gyakorisága 1 ezrelék alatt volt.

A DDT LD_{50}-nél kisebb mennyiségek krónikus, orális adagolása után csak enyhe májléziók fordultak elő, lényeges kóros elváltozásokat nem figyeltek meg sem embereken (5, 6), sem kísérleti állatokon (7—10). Néhány közlemény nagy mennyiségben adagolt DDT és DDD bizonytalan tumorogén

2. táblázat

Malignus tumorok fajtája és eredete BALB/c egereken krónikus DDT adagolás hatására

Tumor fajta	Állatszám	Tumor-eredet
Kisérleti csoport		
Adenocarcinoma	15	vastagbél (1), vékonybél (1), prostata (1), tüdő (12)
Carcinoma solidum	4	emlő (2), petefészek (2)
Carcinoma spinocelluláre	1	nyaki bőr (1)
Elszarusodó laphámrák	1	mellkasi bőr (1)
Hepatoma	1	máj (1)
Angiosarcoma	6	lép (2), hasüreg (1), méhszarv (1), retroperitoneum (2)
Fibromyxosarcoma	1	mellkasi subcutan ktsz. (1)
Polymorph-sejtes sarcoma	1	kismedence (1)
Reticulo- ill. lymphosarcoma	14	retroperitoneum (3), mediastinum (2), hasüreg, (2), nyirokszövet (6), axilláris ktsz. (1)
Nem identifikált tumor	3	hasüreg (1), máj (1), bőr alatti ktsz. (1)
	47	
Kontroll csoport		
Adenocarcinoma	2	tüdő (2)
Carcinoma solidum	1	emlő (1)
Polymorph-sejtes sarcoma	1	subcutan ktsz. (1)
Reticulosarcoma	1	kismedence (1)
	5	

hatására utal (11—14). Kelthane, egy DDT-analóg vegyület, egereknél fejlődési rendellenességeket okozott [15]. A fellelhető adatok szerint kis mennyiségű DDT adagolása után mindeddig semmiféle blastomogén hatást nem figyeltek meg.

Mivel a kísérleti csoport DDT fogyasztása 10-szerese volt a kontrollokénak, feltételezzük, hogy a DDT blastomogén mennyisége BALB/c egereknél 0,03—0,05 és 0,3—0,6 mg/testsúly kg mennyiségek közé esik és valószínűleg megegyezik az utóbbi értékkel.

3. táblázat

Malignus elváltozások megoszlása BALB/c egerek generációiban krónikus DDT adagolás esetén

Generáció	Kísérleti csoport		Kontroll csoport	
	leukémia	tumor	leukémia	tumor
F_1	3	2	—	1
F_2	2	8	—	—
F_3	5	7	1	1
F_4	10	14	1	2
F_5	12	16	—	1

A megfigyelt leukémiák és tumorok nagyfokú polimorfizmust mutattak: 3 féle leukémiát és rendkívül eltérő lokalizációjú és szerkezetű rosszindulatú daganatot figyeltünk meg. Ezek szerint a DDT egereken univerzális blastomogén anyagként viselkedett.

Amikor a DDT meghatározásokat az egerek szöveteiben végeztük, figyelemre méltó volt, hogy a kísérleti csoport zsírszövetének DDT-tartalma 7—11 mg/kg-ot tett ki. Ez az érték ugyanolyan nagyságrendű, mint a városi lakosság zsírszövetének DDT szintje [16].

A jelen eredmények alapján úgy látszik, hogy a szervezetben huzamos időn át jutó kis DDT mennyiségek ártalmasak lehetnek az egészségre. Ezért indokoltnak tartjuk, hogy a DDT-t a jövőben a legnagyobb elővigyázatossággal és körültekintéssel alkalmazzák.

IRODALOM

1. Evaluation of the Toxicity of Pesticide Residues in Food. (FAO—WHO Report, Rome 1964), p. 56.
2. *Schechter, M. S., Pogoretskin, M. A., Haller, H. L.:* Anal. Chem. **19,** 51 (1947).
3. *Kovács, M. F.:* J. Ass. off. agric. Chem. **46,** 884 (1963).
4. *Hagemann, H.:* Ratte und Maus Walter de Gruyter and Co., Berlin 1960, p. 217.
5. *Spicer, S. S., Sweeney, T. R., von Oettingen, W. F., Lillie, R. D.:* Vet. Med. **42,** 289 (1947).
6. *Hayes, J., W. J., Durham, Jr. W. F., Cueto, C.:* J. Am. med. Ass. **162,** 890 (1956).
7. *Fritzhugh, O. G.:* Ind. Engng Chem. **40,** 704 (1948).
8. *Treon, J. F., Cleveland, F. P.:* J. agr. Fd. Chem. **3,** 402 (1955).
9. *Klimmer, O. R.:* Arch. exp. Path. Pharmak., **227,** 183 (1955).
10. *Durham, W. F., Ortega, P., Hayes, W. J.:* Archs int. Pharmacodyn. **141,** 111 (1963).
11. *Fritzhugh, O. G., Nelson, D.:* J. Pharmac. exp. Ther. **89,** 18 (1947).
12. *Kimbrough, R., Gaines, B., Sherman, I. D.:* J. nath Cancer Inst. **33,** 215 (1964).
13. *Lacassagne, A., Hurst, L.:* Bull. Ass. fr. Étude Cancer **52,** 89 (1965).
14. *Tarján, E., Kállai, L., Kemény, T., Sándi, E., Dénes, A., Gonda, Gy.:* Egészségtudomány **9,** 172 (1965).
15. *An der Lan, H.:* Umschau **21,** 649 (1964).
16. *Dénes, A., Tarján, R.:* The Accumulation of DDT in Food and in Human Fatty Tissues. Paper on the Conference of Nutr. Res., Budapest (1964).

Országos Közegészségügyi Intézet és László kórház, Budapest

POLIMEREK DAGANAT-OKOZÓ HATÁSÁNAK KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA

KERTAI PÁL, az orvostudományok kandidátusa, FÁY KÁLMÁNNÉ és RÁCZ PÁL, az orvostudományok kandidátusa

A műanyagok mennyisége környezetünkben nemcsak egyre inkább növekedik, hanem mind szorosabb kontaktusba kerül a emberi szervezettel. Az elmúlt években főleg külső érintkezésről lehetett szó: az ivóvíz-tárolók műanyag szigetelése, a műanyag-csövek használata, végül a polielektrolitok víztisztításban történő alkalmazása lehetőséget ad arra, hogy kis mennyiségben ugyan, de hosszú ideig nagy számú egyén szervezetébe kerüljön műanyag. A műanyagok nem egységesek: polimérek, monomérek, járulékos- és segédanyagok keverékei, melyek komponensei egyenként és egymás mellett előre kiszámíthatatlan biológiai hatással rendelkezhetnek. Különösen áll ez a daganat-okozó hatásra, hiszen számos polimérről kimutatták, hogy egerek vagy patkányok bőre alá inplantálva rosszindulatú daganatot okoz.

Miután krónikus itatásos kísérleteinkben három műanyag — a lakkfestésre használt Hypalon, az amerikai víztisztításra használt Nalcolyte, valamint egy magyar koaguláns készítmény, a Sedosan — ártalmatlannak bizonyult, megvizsgáltuk azok rákokozó hatását.

Kísérleteinket 168 OKI patkányon végeztük, melyek bőre alá Hypalon lemezkéket, 20—40 cg.-os Sedosan darabkákat és 20—40 cg.-os Nalcolyte port inplantáltunk. A kísérleti állatokat elpusztulásukig figyeljük, a kísérlet jelenleg a 630. napon tart. Eddigi eredményeinket az alábbiakban foglaltuk össze.

A kísérleti állatok valamennyien kielégítően fejlődtek. A kontroll, Nalcolyte és Hypalon inplantált állatokban csekély számú tumort találtunk, ezek szövettanilag nem mutatták a malignitás képét. A Sedosan inplantált patkányokban azonban 61.5%-os tumor frekvenciát találtunk. A tumorok az inplantáció helyén fejlődtek ki és 5 esetben metasztázisokat adtak. Súlyuk 8 és 180 g között változott. A tumorokat megnyitva megtaláltuk a Sedosan maradványait, azonban az eredetileg barnás színű gél halmazállapotú preparátum helyett fehéres színű, elfolyósodott anyagot találtunk.

A szövettani kép igen változatos volt. A haematoxilinnal halvány kékre festődő Sedosan jól kimutatható a képződő granuloma belsejében, ill. a nagy számban jelen levő óriás sejtekben. A granulóma körül a retikulohisztiociter elemek felszaporodása látható, amelyek a kísérleti állatok egy részében még nem mutatnak kifejezett malignitást. Az állatok másik részében azonban már határozottan felismerhető a kötegekben rendeződött polimorf sejtek jelenléte.

I. táblázat

Különböző műanyag inplantátumot hordozó patkányok tumor-frekvenciája

Csoport	Össz	Elpusztult		Él		Össz tu.
		tu.	nem tu.	tu.	nem tu.	
Kontroll	54	5	19	0	30	5 (9.2%)
Sedosan	39	19	4(?)	5	11	24 (61,5%)
Nalcolyte	38	0	16	0	22	0 (0,0%)
Hypalon	37	2	11	0	24	2 (5,4%)

A kísérleti állatok egy részében jellegzetes fibrosarcoma található. A tumorokat eddig sem normál, sem előzőleg besugárzott állatokban transzplantálni nem sikerült.

Egy anyag rákokozó hatásának kimutatására szigorú előírásaink vannak. *Zwickey* és *Davis* pl. egy anyag vizsgálatához két állatfaj összesen 4 törzsének 2400 egyedét használja fel s a vizsgálandó anyagot per orálisan és parenterálisan adagolja. Hazai körülményeink között természetesen ezek a kísérleti feltételek megoldhatatlanok, de még az is nehezen kivitelezhető, hogy valamenynyi kísérleti állatunknak két és fél éven keresztül azonos mennyiségű és változatlan minőségű műanyagot adjunk. Ezért választottuk a biztosabb transzplantációt, annak ellenére, hogy ez ma komoly viták kereszttüzében áll.

Nothdurft és *Oppenheimer* véleménye szerint a különböző polimérek kémiai tulajdonságaitól függetlenül pusztán fizikai sajátosságaik alapján vezetnek a daganatok kifejlődéséhez. Ha ezt a nézetet fogadjuk el, akkor mind Sedosanos, mind a Nalcolyteos kísérleteink eredménye vitatható. *Druckrey* és *Hueper* viszont a rákokozó polimérek kémiai szerkezetét teszi felelőssé az előidézett hatásért. Ha ezt az álláspontot foglaljuk el, kísérleteink értékes információt nyújtanak. Hasonló a vita a kísérleti eredményeknek emberre történő extrapolálása tekintetében is. Ha azoknak a szerzőknek és nemzetközi határozatoknak a szellemét tesszük magunkévá, amely szerint csak azok az anyagok tekinthetők carcinogéneknek, amelyek ugyanolyan adagolási mód mellett idéznek elő tumort állatokban, mint ahogy az az ember esetében várható, kísérleteink nem sokat mondanak. Ha viszont azt az álláspontot foglaljuk el, hogy ha egy anyag bármilyen állaton, bármilyen adagolás mellett rákot okoz, akkor az emberre nézve is potenciálisan carcinogén, akkor kísérleteink alapján szigorú rendszabályokat kell hozni.

A kísérletek teljes befejezése előtt természetesen végleges álláspontot még nem alakíthatunk ki, de már előre érezzük a kérdés szövevényes voltát. Úgy gondoljuk azonban, hogy kísérleteinkből már eddig is azt a tanulságot vonhattuk le, hogy az az elmélet, mely szerint a bőr alá transzplantált műanyagok pusztán fizikai jelenlétükkel okoznak tumort, nem fogadható el fenntartás nélkül.

Budapesti Orvostudományi Egyetem Kórélettani Intézet

IDEGRENDSZERI VIZSGÁLATOK JELENTŐSÉGE KÉMIAI ÁRTALMAK KORAI FELDERÍTÉSÉBEN

DÉSI ILLÉS, az orvostudományok kandidátusa,
SÓS JÓZSEF, MTA lev. tag és FARKAS ILDIKÓ

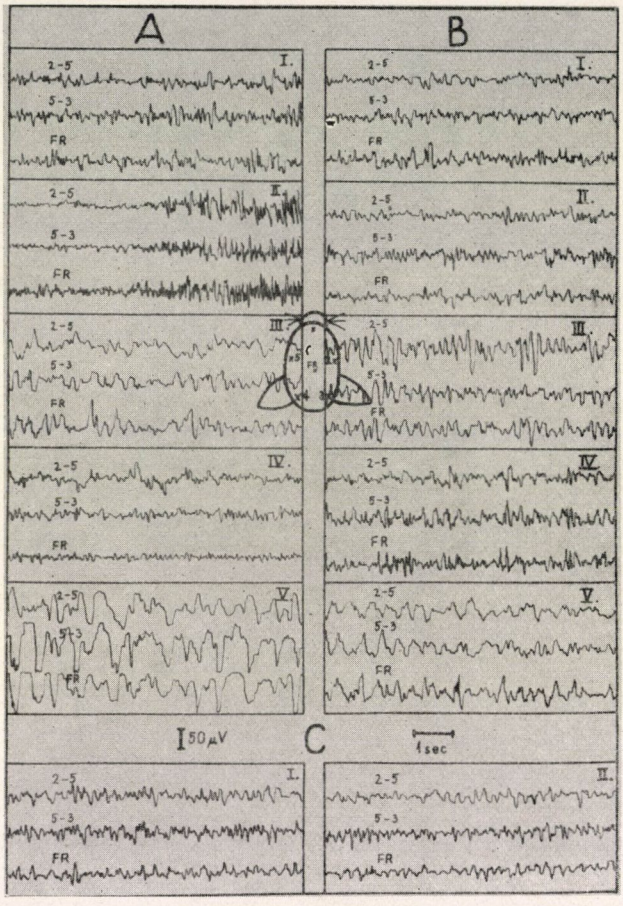
Az utóbbi évtizedekben új vegyületek ezrei kerültek környezetünkbe ezek jelentős része egészségkárosodást okozhat. Sok köztük az idegméreg. Fel kell készülnünk tehát a fellépő ártalmak korai felismerésére és megelőzésére [15]. Az idült mérgezések klinikai tünetei gyakran viszonylag későn jelentkeznek, mikor az elváltozás már esetleg irreversibilis, nekünk viszont a még nem kifejezetten kóros, de már fokozott megterhelést jelentő állapotot és az ezt követő korai, még helyreállítható elváltozást kell kimutatnunk [2, 19].

Kis koncentrációk hatásakor a központi idegrendszerben számos esetben korai funkcióváltozás jelentkezik [14]. Különböző neuro- és pszichofiziológiai vizsgáló eljárások alkalmazásával ezért sok kémiai ártalom már igen hamar diagnosztizálható, így a későbbi súlyosabb károsodás megelőzhető [3, 12].

Az idegrendszeri vizsgáló módszerek érzékenységének illusztrálására megemlítjük a DDT-re vonatkozó kísérleteinket. Az irodalom [11] szerint az a legkisebb adag, amely a táplálékhoz keverve és hosszabb időn át fogyasztva eddig még mérhető elváltozást okozott, 20 mg/testsúly kg. volt. Kísérleteinkben ennél a dózisnál klinikai tünetek, pl. mozgászavar 6 hét után jelentkeztek, az agyi elektromos tevékenység, az elektroencephalogram, EEG eltérései már 3 nap múlva. De módszereink segítségével már 2,5 mg/kg, tehát nyolcszor kisebb adagok hatására is idegrendszeri funkcionális változásokat tudtunk kimutatni. A kísérletek végeztével az állatok agyából végzett, közismerten érzékenyen rétegkromatográfiás lipoid és foszfatida szint meghatározása is csak 10 mg/testsúly kg és ennél nagyobb adagok esetében mutatott eltérést [4, 5].

Külföldi, elsősorban szovjet [17], cseh [18] és svájci [1] példák nyomán intézetünkben hosszabb idő óta foglalkozunk a napjainkban használt különböző kémiai anyagok idegrendszeri hatásainak állatkísérletes vizsgálatával. Ezek sorában tanulmányoztuk az agyi elektromos tevékenység, az EEG változásait krónikus kísérletekben, éber szabadon mozgó állatokon, az agyba beépített elektródok segítségével [3].

Elektródjainkat nemcsak az agykéregre helyeztük, hanem a különböző agytörzsi területekre is bevezettük, mert toxikózisok esetén a mélyebb képletekben igen korán jelentkezhetnek eltérések. Amellett így a vizsgált károsító anyag támadáspontja a központi idegrendszeren belül közelebbről is meghatározható. Tapasztalatainkat néhány ábrán demonstráljuk.



1. ábra. TOCP-vel, valamint TOCP-vel és Tokoferollal kezelt macskákról készített EEG felvételek

Az első ábra EEG görbéket ábrázol (1. ábra). A rajz az állat feje, a beépített két homloki, két tarkótájéki agykérgi, és az agytörzsi formatio reticularis mesencephaliba vezetett két mélyelektród jelzésével. Az arab számok a görbék bal oldalán az egyes elvezetések összekapcsolásai, a FR a mélyelektródok által produkált görbe jelzése.

A: Kis mennyiségű, naponta i. p. adagolt TOCP-nek macska EEG képére gyakorolt hatását mutatja.

I. A kísérlet kezdetén.

II. 2. nap. Kis amplitudójú, gyors tevékenység látható majd elektromos görcsroham képe, gyors, magas, ún. tüske kisülésekkel. A központi idegrendszer igen erős izgalmi állapotban van.

III. Ezt a 4. nap nagy amplitudójú, lassú hullámok követik, a központi idegrendszer- működés-csökkenésének jeleként.

IV. 7. nap. A fekvencia ismét gyors, az amplitudó alacsony, az ingerlékenység tehát ismét nő és a

V. 11. napon ismét csak igen nagy amplitudójú, nagyon lassú hullámok láthatók.

B: A TOCP idegrendszeri hatásainak kivédésére irányuló kísérletekben az állatok tokoferolt kaptak. Az előbbi mérésekkel azonos időpontokban készített felvételek bár hasonló irányban változnak mint azok, de lényegesen enyhébb mértékben.

C: Kontroll állat felvétele a kísérlet elején és végén, változás nincsen [8].

Tokoferolnak a TOCP mérgezést kivédő hatásáról egyébként intézetünk egy későbbi előadása számol be részletesen.

A nyugalmi felvételek után vizsgáljuk az ún. deszinkronizáció változásait is. Deszinkronizációnak nevezzük a normális agyi elektromos tevékenységben, valamely külső inger hatására bekövetkező hirtelen hullámfrekvenciafokozódást és amplitudó-csökkenést. Itt TOCP-vel kezelt macskákon a formatio reticularis mesencephaliba épített mélyelektródokon át 1,5 V-os, 5 sec-ig tartó elektromos ingerlés hatását néztük. Az első nyíl az ingerlés kezdetét, a második a deszinkronizáció végét jelzi (2. ábra).

A: TOCP-vel kezelt macska.

I. A kísérlet kezdetén.

II. 2. nap a deszinkronizáció ideje jelentősen megnyúlt. Ez erős ingerlékenység-növekedést jelent.

III. 9. nap. A deszinkronizáció ideje erősen lerövidült. Előtte és utána nagy, lassú hullámok. Mindez az idegrendszer ingerlékenységének a csökkenésére mutat.

B: Tokoferol és TOCP kezelésben részesült macska.

I. A kezelés előtt.

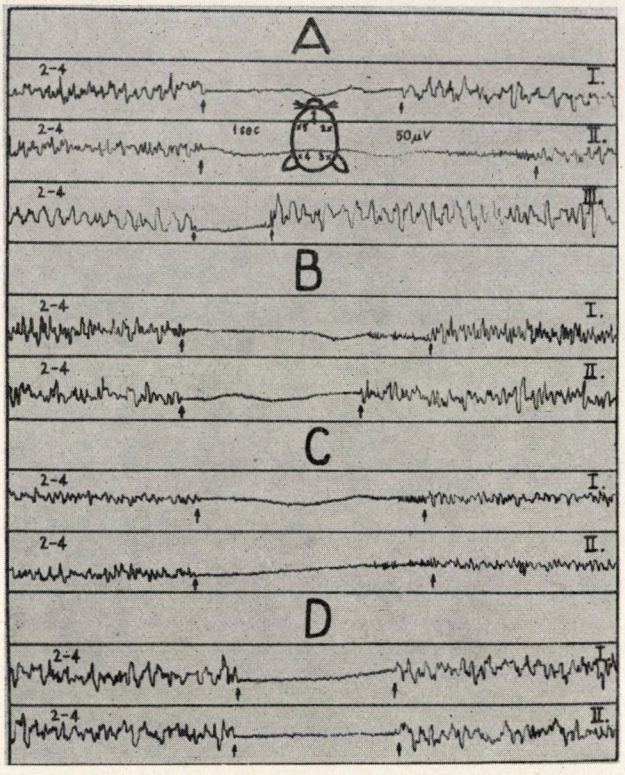
II. A TOCP kezelés 11. napja, csak kisfokú deszinkronizációs időrövidülés.

C: Csak Tokoferol kezelésben részesült macska.

D: Kontroll macska.

I. A kísérlet elején.

II. A kísérlet végén. Változás egyik esetben sincsen.



2. ábra. A d>szinkronizációs idő változásai TOCP-vel, valamint TOCP-vel és Tokoferollal kezelt macskákban

Ilyen módszerrel sikerült a bevezető előadásban említett 2,4-Diklorfenoxi-ecetsav pajzsmirigy túlműködést okozó hatásáról is kimutatnunk, hogy ennek elsődleges oka, a hypothalamus károsodása [7, 9].

A vizsgálatok érzékenységének és megbízhatóságának a fokozására az EEG hullámok változásainak az értékelését elektronikus digitális és analógiás számítógépek segítségével végezzük. A görbékből elektronikus számítógéppel Fourier, valamint autokorrelációs analízist készítettünk [10, 13]. Itt az utóbbit mutatjuk be. Segítségével az ábrán látható domináns hullámtevékenység frekvenciája határozható meg, mely az eredeti görbén a rárakódott gyorsabb oscillációkkal való interferenciák miatt nem látszik (3. ábra). Az ábra a 2,4-Diklorfenoxi ecetsav idegrendszeri hatásait vizsgáló kísérleteinkből való.

A: Kontroll macska domináns frekvenciáit mutatja.

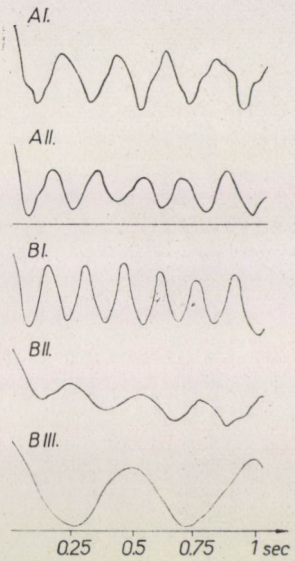
I. A kísérlet elején.

II. A végén. Látható, hogy a domináns hullámtevékenység frekvenciájában változás nincsen, mindkétszer 5 c/s.

B: 2,4-D-vel kezelt macska.

I. A kísérlet kezdetén, a domináns frekvencia 6 c/s.
II. A 3. nap 4 c/s.
III. Az 5. nap 2 c/s.

Embernél, kis koncentrációk hatása esetén, az agyi elektromos tevékenység zavarai mellett a pszichés megnyilvánulások területén, azaz a magasabb idegtevékenységben is korán zavarok lépnek fel. Ennek állatkísérle-



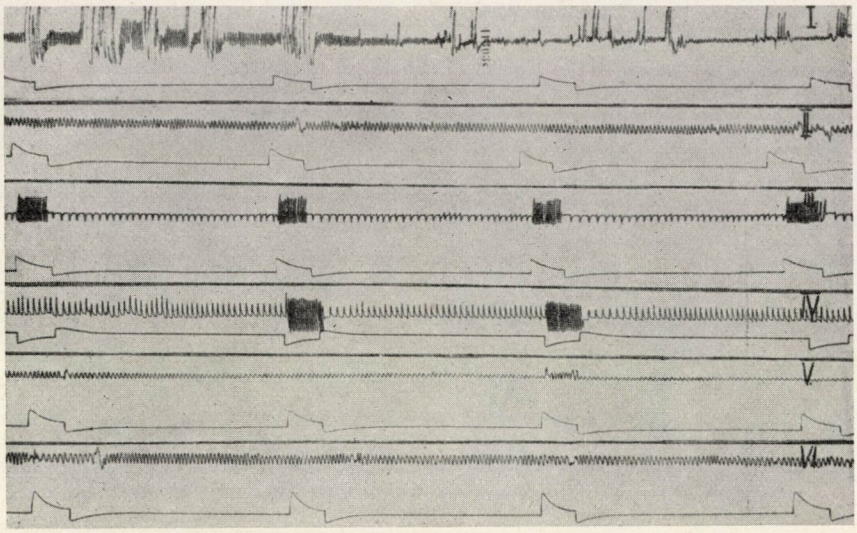
3. ábra. 2,4-Diklorfenoxi-ecetsavval kezelt macska EEG-görbéjének autokorrelogramja

tes modelljeként a feltételes kapcsolatok, a tanulás folyamatainak a változásait vizsgáljuk. Egyik eljárásunkban feltétlen ingerként áramütést, feltételesnek pedig hangot használunk. A feltételes reflexválaszokat, tehát mikor már az önmagukban érkező hangingerek is sírást, azaz légzésváltozást okoznak, polygraphon regisztráljuk (4. ábra).

Az ábra a 2,4-D-nek a feltételes reflextevékenységre való hatását mutatja.

I. A patkány első alkalommal a reflexkészülékben össze-vissza mozog.
II. Néhány szoktatás után, a szituációt megszokja, a hanginger, amelyet az alsó vonalon jelzünk, teljesen közömbös.
III. A feltételes reflex az előző felvétel óta eltelt két hét alatt kiépült. Minden hangingerre erős légzésváltozás, sírás.
IV. A 2,4-D kezelés 24. órája. 2 ingerre erőteljes válasz, 2 ingerre már nincs válasz.
V. A kezelés 4. napja. Egy alkalommal kapunk csak gyenge választ.
VI. 5. nap. Egyáltalán nem reagál.

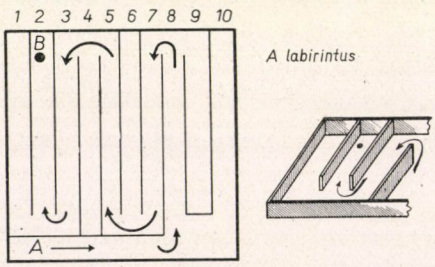
Egyébb tünetek csak az 5. naptól jelentkeztek.



4. ábra. 2,4-Diklorfenoxi-ecetsav hatása patkány feltételes reflexválaszaira

Megtanulni, hogy egy labirintban melyik út vezet a táplálékhoz, komplex tanulási tevékenységet kíván. Ezért másik eljárásunkban, labirintba helyezett patkányokon mérjük a táplálékkeresés idejét és a tévesztéseik számát [6].

0,05 ml/100 g naponta s. c. adagolt xylol hatását vizsgáltuk patkányoknak a labirintban való út-tanulási idejére. A xylol adagolását néhány nappal a tanítás előtt kezdtük, így módunkban állt figyelni, hogy hat a mérgezés magára a tanulási folyamatra, az újonnan kialakuló kapcsola-

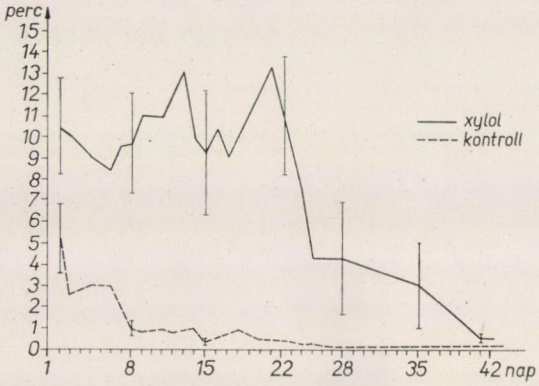


5. ábra. A tanulási kísérletekhez használt labirintus alaprajza

tokra. Ez az ún. „learning rate", mely érzékeny indikátor. A xylollal kezelt patkányok keresési ideje kezdettől fogva sokkal magasabb, sokkal lassabban csökken mint a kontrolloké, és csak a kontrollok után 4 héttel tanulták meg a helyes útvonalat [5,6 ábra).

Igen egyszerű próbák segítenek még hozzá az állatok magatartásváltozásának a leírásához. Ezek közé tartozik a spontán mozgásaktivitásnak, az ivások számának, az orientációs aktivitásnak a megfigyelése [16].

Az ismertetett kísérleteinkben a jól látható idegrendszeri elváltozások idején az állatokon még semmilyen más eltérés nem volt kimutatható, csak



6. ábra. Xylol hatása patkányoknak a labirintban való áthaladási idejére

a későbbiekben, a mérgezés további hatására produkált egyéb, nem idegrendszeri tüneteket is a folyamat.

Adataink tehát azt bizonyítják, hogy idegrendszeri vizsgáló módszerekkel, enyhe mérgezések, más módon még ki nem deríthető kezdeti szakában is, már olyan eltéréseket mutathatunk ki, melyekből a szervezet érintettségére következtethetünk. Egy ilyen kísérletsorozatunkat fog a következő előadás is részletezni.

ÖSSZEFOGLALÁS

A vonatkozó irodalom rövid összefoglalása után, ismertetjük a neuro- és psychophysiológiai vizsgáló módszerekkel a toxikológiai kutatásban, az exogén ártalmak korai kimutatásában elért eredményeket. Véleményünk szerint a kemizációs ártalmak elhárítására az idegélettani vizsgálatokat a jövőben az eddigieknél fokozottabb mértékben érdemes és kell alkalmazni.

IRODALOM

1. *Bättig, K., Kleinroh, Z., Schumacher, H., Grandjean E.:* Psychopharmacologia **1,** 469 (1960).
2. *Dési, I.:* MTA V. Oszt. Közl. **14,** 189 (1963).
3. *Dési, I.:* Néhány foglalkozási ártalmat okozó vegyület kísérletes neurotoxikológiai vizsgálata. Kandidátusi disszertáció. Budapest 1965.
4. *Dési, I., Farkas, I., Kemény, T.:* Acta Physiol. Hung. **18,** 429 (1962).
5. *Dési, I., Farkas, I., Kemény, T.:* Orvosi Hetilap (megjelenés alatt).
6. *Dési, I., Kovács, F., Zahumenszky, Z., Balogh, A.:* Psychopharmacologia **11,** 224 (1967).

7. *Dési, I., Nikolits, I., Sós, J.:* Acta Physiol. Hung. **22,** 73 (1962).
8. *Dési, I., Sós, J.:* Acta Physiol. Hung. **23,** 63 (1963).
9. *Dési, I., Sós, J.:* Acta Med. Hung. **16,** 337 (1964).
10. *Farkas, I., Dési, I., Garamszegi, L., Hajtman, B., Sipos, K.:* Orvos és Technika **4,** 11 (1066).
11. *Fritzhuhg, R. O. S., Nelson, A. A.:* J. Pharmacol. exper. Ther. **89,** 18 (1947).
12. *Grandjean, E.:* Arch. Environment. Hlth. **1,** 106 (1960).
13. *Hajtman, B., Dési, I.:* MTA V. Oszt. Közl. **15,** 147 (1964).
14. *Horvath, M., Frantik, E., Korinek, F., Mikiska, A.:* Compt. rend. II. Symposium international sur les limites tolérables pour les substances toxiques daus l'industrie 1963. ed: Inst. National de Securite Paris 1965. p: 25—42.
15. *Kertai, P.:* Egészségtudomány **8,** 12 (1964).
16. *Lát, J.:* The spontaneous exploratory reactions as a tool for psychopharmacological studies.
Proc. of the 2nd Internat. Pharmacol. Meeting. Prague 1963.
ed: Pergamon Press Oxford 1965 p 47—66.
17. *Letavet, A. A.:* Egészségtudomány **6,** 300 (1962).
18. *Mikiska, A., Mikiskova, H.:* Activ. Nerv. Superior. **6,** 56 (1964).
19. *Timár, M.:* Munkavédelem. **7,** 7/31. (1961).

Országos Közegészségügyi Intézet, Budapesti Orvostudományi Egyetem
Kórélettani Intézet

EGY VÍZDERÍTÉSRE HASZNÁLT KOAGULÁNS NEUROTOXIKOLÓGIAI VIZSGÁLATA

MAJOR MAGDA, DÉSI ILLÉS, az orvostudományok kandidátusa,
FARKAS ILDIKÓ és KERTAI PÁL, az orvostudományok kandidátusa

A kemizálódás rohamos térhódítása következtében a mindennapi életben állandóan érik a szervezetet a környezetből kisebb toxikus ártalmak. Ezek felhalmozódva a szervezetben évek múlva esetleg súlyos elváltozásokat okozhatnak. Ezen mikroártalmak kimutatására, illetve toxikusságának eldöntésére a klasszikus toxikológiai vizsgálatok nem alkalmasak. Szükség volt tehát olyan módszerek bevezetésére, amelyek már egészen korai elváltozásokat képesek kimutatni, ilyenekről hallottunk pl. az előző előadásban. Véleményünk szerint akkor járunk el helyesen, ha több funkcionális vizsgálatot végzünk el és a határérték megállapításánál abból a vizsgálatból indulunk ki, amelyik pozitív eredményt adott.

I. táblázat

A toxicitási kísérletek megtervezése az OKI Élettani és Kórélettani Osztályán

A vizsgálatra használt faj	A vizsgálat neme	A vizsgálat időtartama
Daphnia pulex	*Acut toxicitás*	72 óra
Lebistes reticulatus	*Acut toxicitás*	72 óra
Epimys norvegicus	*Acut toxicitás*	72 óra*
	Subacut toxicitás	
	Strumigén hatás	14 nap
	Electroencephalogr.	14—21 nap
	Spontán mozgás	21 nap
	Feltételes reflex	21 nap
	Labirintus-vizsgálat	21 nap
	Teratogén hatás	21 nap
	Subchron. toxicitás	90 nap
	Chronikus toxicitás	
	Carcinogén hatás	730 nap
Homo sapiens (HeLa, amnion és fibroblast-kultúra)	*Acut toxicitás*	3—10 nap

Az Önök előtt látható táblázaton tüntettük fel azt a vizsgálati menetet, amelyet Intézetünkben általában el szoktunk végezni egy ismeretlen anyag vélt toxicitásának eldöntésekor. Vízbe kerülő anyagok esetében megnézzük,

hogy a vízben élő élőlényekre van-e a szernek valamilyen hatása, ezért vizsgáljuk meg a Daphnia-pulexen és a Lebistes reticularison v. is közismert nevén a Gupi-halon az acut toxicitását.

Ezután következik patkányokon az acut, subchronikus és chronikus toxicitás megállapítása. Vizsgáljuk ezen kívül az anyag strumigén hatását. Megnézzük van-e az anyagnak központi idegrendszert károsító hatása. EEG felvételeket készítünk, figyeljük az állatok spontán mozgásaktivitás-változását. Beállítunk feltételes reflexvizsgálatokat. Figyeljük az állatok viselkedését a labirintusban. Megnézzük, van-e az anyagnak teratogén és carciogén hatása. Végül, hogy valami megközelítő adatot kapjunk arra vonatkozóan, hogy az anyag az emberi szervezetben milyen elváltozást okoz, emberi szövetkultúrában figyeljük meg a sejtekben végbemenő elváltozást, amit legjobban a fehérjeváltozással tudunk kifejezni.

Jelen előadásunkban egy felszíni víztisztítóként felhasználásra kerülő Sedosan nevű magyar polyakrilamid készítmény vizsgálata alkalmával nyert tapasztalatainkat szeretném ismertetni. Újabban ugyanis a szennyvizek és felszíni vizek tisztítására elterjedten használnak olyan polyelektrolitokat, amelyek a lebegő alkatrészeket megkötik. Ezek a koagulánsok, vagy flocculansok rendszerint polyamid vagy cellulóze típusú anyagok, melyek maguk is többé kevésbé vízoldékonyak. Elvileg tehát számolnunk kell vele, hogy maradékaik az emberi szervezetbe is bejutnak és ott felhalmozódnak.

Vizsgálati anyagunk esetében az acut. tox. vizsgálatok a teratológiai vizsgálatok egyértelműen amellett szóltak, hogy az anyag nem toxikus.

Ezek után végeztük el a központi idegrendszerre kifejtett esetleges toxikus hatás eldöntésére irányuló vizsgálatainkat. A természetes körülmények minél jobb megközelítése érdekében, az anyagot 1 mg%-os koncentrációban hím fehér patkányoknak ivóvizükben oldva adagoltuk. Így az ivóvízzel az emberi szervezetbe jutható mennyiségnek még a legpesszimistább számítások szerint is kb. ezerszeresét adtuk egy-egy kísérleti állatcsoportnak 3 héten keresztül.

Vizsgáltuk:

1. *Az állatok tanulási készségét*, v. a learning rate-t labirinth methodika segítségével. Ezen belül mértük a
   a) *futási időt*, amely alatt az állatok a starthelytől eljutnak a célhelyig,
   b) és *a tévesztések számát.*
2. Figyeljük az állatok spontán mozgásaktivitásának változását napi 2 órás megfigyelési idő alatt. Kétféle mozgásváltozást regisztráltunk a *spontán vertikális orientatiós mozgást*, vagyis a két hátsó lábra állások számát és a *spontán ivások számát.*

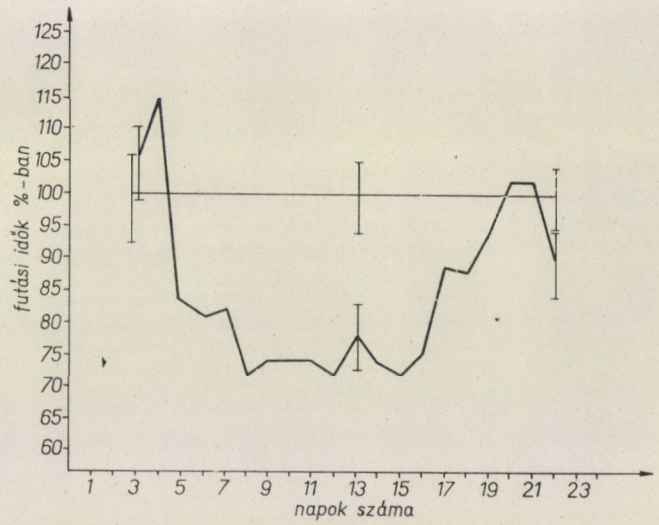
3. Vizsgáltuk a már kiépített feltételes reflexkapcsolatok megváltozását a sedozán ivás hatására.

A vizsgálati eredményeket statisztikai számításokkal értékeltük. A feltételes reflexes vizsgálati eredményeken kívül valamennyi vizsgált paraméternél 5 napos mozgóátlagokat számítottunk. Az átlagokat pedig a kontrollok százalékában fejeztük ki.

4. *Ezenkívül chronikus beépített agykérgi elektródok segítségével elektroenchephalographiás felvételeket is készítettünk.* A kísérleti állatcsoportról hetente 2 alkalommal készítettünk felvételt. A kísérleti alanyokat felvétel közben 1—50 cyklus/sec között változó frekvenciájú villogó fényingerléssel terheltük és figyeltük, hogy az állatok agyi elektromos tevékenysége átveszi-e és milyen mértékben a kívülről rájuk kényszerített frekvenciát.

Eredményeink a következők voltak:

Az abscisszán tüntettük fel a vizsgálati napok számát, az ordinátán pedig a futási időt. (Mint mondottam, mindig a napi kontroll %-ban.) A sedozan learning rate-re gyakorolt hatása kifejezett. A kísérlet 4. napjától kezdve



1. ábra. Futási idők változása Sedosan itatás alatt

az állatok gyorsabban tették meg az utat, kb. 25%-kal haladtak gyorsabban, mint a kontrollcsoport, ez a gyors mozgás a kísérlet harmadik hetében lassúbbodott és a 20. nap körül együtt fut a kontrollal.

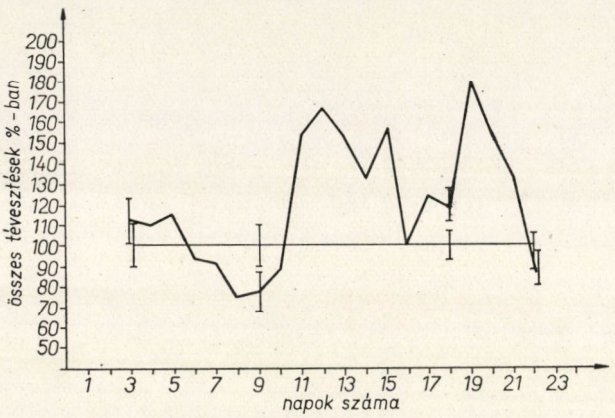
Ha azonban megnézzük a következő ábrát, amire a tévesztések számát tüntettük fel:

A tévesztések száma a vizsgálat 10. napjától kezdve kisebb-nagyobb ingadozásokkal, de végig több mint a kontrollcsoporté.

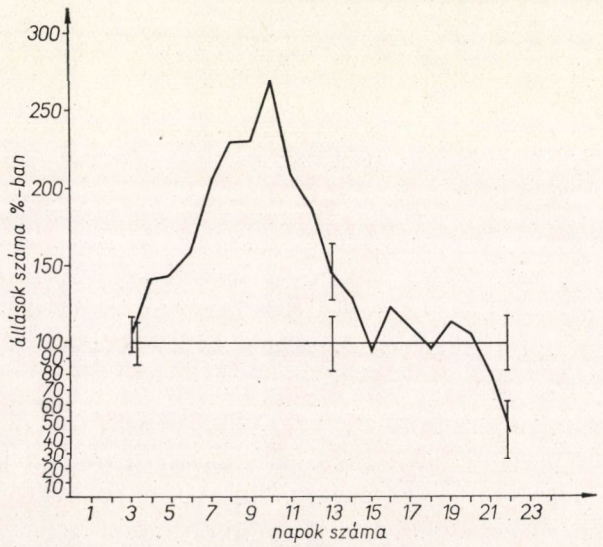
E két adatból arra következtethetünk, hogy a Sedozan ivás hatására a mozgásuk fokozódott ugyan, de célszerűtlen lett.

A spontán verticalis orientatiós aktivitás eleinte igen erősen fokozódott, a kísérlet 10. napján érte el a maximumot a kontroll 270%-át, majd ettől kezdve csökkent és a kísérlet végére a kontroll 50%-át érte csak el.

A spontán ivások száma a kísérlet végéig meghaladta a kontrollt, a maximumot a kísérlet 9. napján érte a kontroll 300%-át, de a mélypont is 130%.



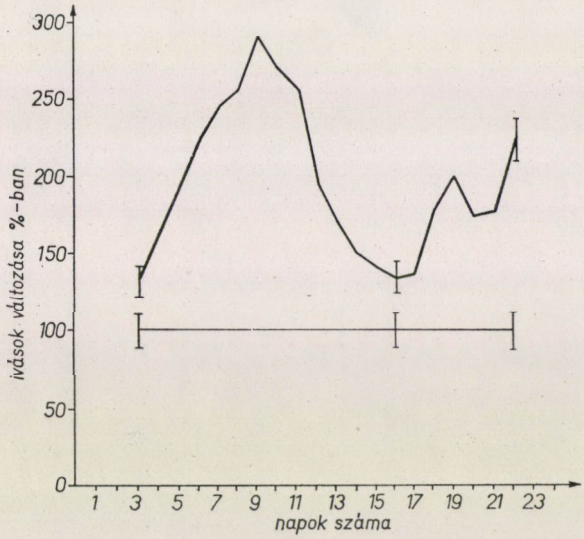
2. ábra. Összes tévesztések



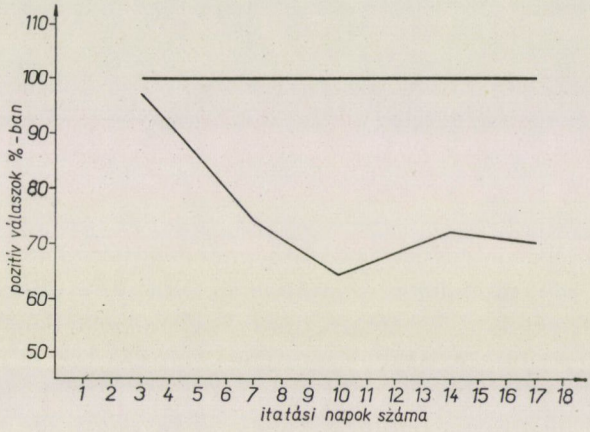
3. ábra. A spontán vertikális orientatio változása

A pozitív feltételes reflexválaszok száma a Sedozán ivás hatására csökkent. Itt is a kísérlet 10. napján kaptuk a legkevesebb pozitív választ, 64%-ot, de a kísérlet végéig 20—25%-kal kevesebb a pozitív válaszok száma a kontroll csoporténál.

Az ábra I. részében az itatás előtti EEG felvételből vett képet tüntettük fel. A kísérlet 3 hete alatt fokozatos frekvenciacsökkenést tapasztaltunk, átlagosan 8,8 cyklus/sec-ról 7,5 cyklus/sec-ra csökkent a frekvencia. A kísérlet vége felé lassú delta hullámok is megjelentek, amit a római néggyel jelzett rész-

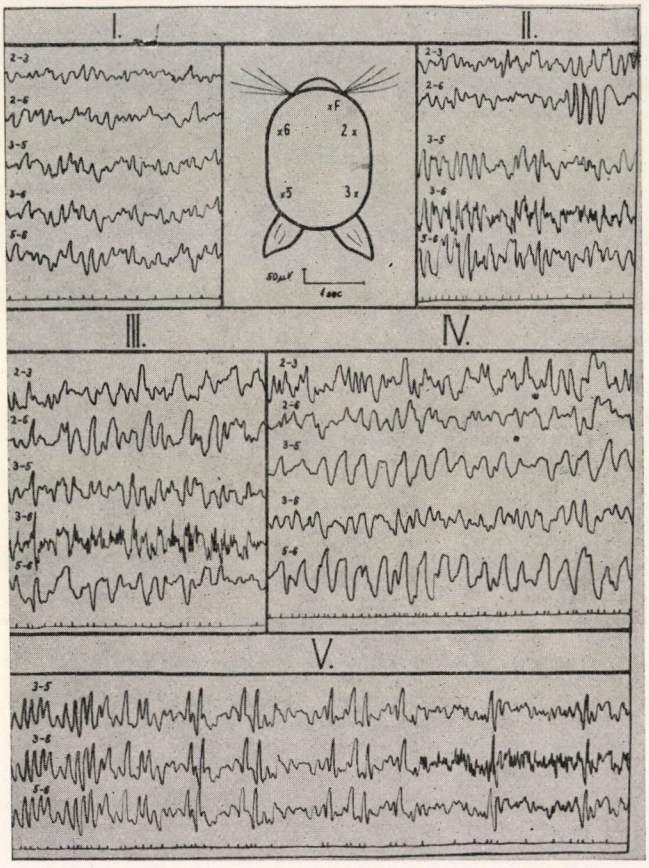


4. ábra. Spontán ivások száma



5. ábra. Feltételes reflex

ben tüntettünk fel. A római öttel jelzett részben a kísérlet első hetében halmozottan jelentkező tüskehullámokat tüntettük fel. Az állatok agyi elektromos tevékenysége a külső fényingerléssel kívülről rákényszerített frekvenciát a kísérlet folyamán fokozottan átvette, ami a követés szaporodásában nyilvánult meg. A követés 51%-ról a kísérlet végére 90%-ra emelkedett.



6. ábra. Az EEG kép változása Sedosan itatás hatására

A psychophysiológiás vizsgálatokban észlelt fokozódó tevékenység, ami megnyilvánult a futási idő, a spontán mozgásaktivitás és az elektroencephalographiás felvétel első hetében jelentkező tüskehullám tevékenységben a központi idegrendszer izgalmi szintjének növekedéseire utal. A kísérlet vége felé tapasztalt aktivitáscsökkenés, az EEG képen a lassú hullámok megjelenésével pedig azt mutatja, hogy a központi idegrendszer izgalmi szintje a normális alá csökkent.

Előadásunkban egy olyan példát szerettünk volna érzékeltetni, mely esetben a toxicitás eldöntésének, vagy legalábbis megközelítésének érdekében a szokásos toxikológiai vizsgálatok nem, a neurotoxikológiai vizsgálatok viszont eredményre vezettek. Kísérletünk megerősítette azt a sokak által leírt tényt, hogy az idegrendszeri vizsgálatok már akkor is mutatnak elváltozást, amikor más klasszikus toxikológiai vizsgálatok még negatív eredményt adnak.

Budapesti Orvostudományi Egyetem I. Kórbonctani és Kísérleti Rákkutató Intézete

A HYDRAZIN-SZÁRMAZÉKOK KÍSÉRLETES DAGANATKELTŐ HATÁSA

JUHÁSZ JENŐ, az orvostudományok kandidátusa

A gyógyszerkutatás és a gyógyszeripar rohamos fejlődése következtében megnövekedett a gyógyszer-mellékhatások gyakorisága is. *Alexander* [1] szerint eddig több mint 350 000 vegyületet ajánlottak gyógyszerként. A therapiás vagy diagnosztikus célzattal a szervezetbe juttatott és nagyrészt a szervezet számára idegen vegyületek jelentős részét teszik annak az egyre növekvő kémiai miliőnek, amelynek egészségkárosító hatása egyes vonatkozásokban jól ismert, más területeken viszont alig tanulmányozott kérdések egész sora vetődik fel. Ezen problémák között a carcinogen és teratogen hatások vizsgálata elsőrendű fontosságú.

A szervezetbe kerülő vegyi anyagok korai káros hatásainak felismerése könnyebb feladatot jelent, mert a vegyi anyag és az általa kiváltott következmények időbelileg közel esnek egymáshoz. Az onkogen hatás tekintetében az összefüggések sokkal nehezebben ismerhetők fel, a daganatok keletkezésének hosszú latencia-ideje miatt. A gyógyszerek acut vagy subacut mellékhatásaival számos szakmunka foglalkozik; e mellékhatások leggyakrabban toxicus vagy allergiás természetű károsodások, amelyek elsősorban a vérképző szerveket, májat, vesét, vagy az idegrendszert érintik. Ugyanezen szakmunkák alig vagy egyáltalán nem érintik az onkogen vagy teratogen mellékhatásokat.

Az exogen carcinogen hatások kísérletes vizsgálata módot nyújthat az onkogen hatású vegyületek felismeréséhez, és ezeknek a szervezettől távoltartásával a daganatos betegségek praeveníciójához. A gyógyszerek tumorkeltő hatásával nemzetközi fórumok is foglalkoznak. Az első nemzetközi konferenciát a European Society for the Study of Drug Toxicity rendezte 1964-ben Lausanne-ban, „Evaluation of the potential carcinogenic action of a drug" címmel. A konferencia előadói közül *Truhaut* [30], *Della Porta*, *Walpole*, *Berenblum* a gyógyszerek carcinogen hatásának számos vonatkozását ismertették. 1965-ben a Nemzetközi Rákellenes Unió Párizsban symposiumot szervezett, „On the risk of carcinogenic effect due to the administration of some medical drugs" címmel. E symposiumon a probléma jelentőségét mindennél jobban illusztrálta a rákkutatás nemzetközileg ismert szakembereinek,

mint *Druckrey*, *Boyland*, *Sabad*, *Hueper*, *Haddow*, *Truhaut*, *Denoix*, *Lacassagne*, *Mühlbock*, *Schoental* stb. előadásai.

A hazai kutatások közül *Korpássy*nak [18] a csersav hepatotoxicus és carcinogen hatásával foglalkozó munkássága is ebbe a témakörbe tartozik. 1960-ban a berlini carcinogenesis-symposiumon *Baló* [3] foglalkozott a gyógyszerek tumorkeltő hatásának kérdésével. *Kellner* [17] 1963-ban az Egyesült Államokban folyó rákkutatásról írt beszámolójában említi, hogy az amerikai rákkutatók véleménye szerint náluk a gyógyszerek carcinogen és teratogen hatására vonatkozó vizsgálatokat elhanyagolták és attól tartanak, hogy ezen a téren súlyos mulasztások történtek. *Gömöri* [8] 1965-ben a klinikai pharmacológia kérdéseiről tartott előadásában egyes gyógyszerek carcinogen hatásának klinikai vizsgálatát a klinikai pharmacológia feladatai közé sorolta.

A gyógyszerként használt vegyületek potenciális carcinogen hatásának vizsgálata a vegyületek nagy száma miatt óriási nehézségekbe ütközik. Kevés támpontunk van arra, hogy a sok ezer vegyület közül milyen vegyületcsoportokat válasszunk ki vizsgálatra. A kémiai struktúra, pontosabban az ismert carcinogen anyagok vegyi szerkezetéhez való hasonlóság a kiválogatás egyik szempontja lehet. A mutagen és teratogen hatású vegyületek feltétlenül kivizsgálandók, jóllehet a teratogen hatás vizsgálata sem könnyebb, mint a carcinogen hatásé, csupán rövidebb időtartamú. Sajnos, nem áll rendelkezésünkre olyan, rövid ideig tartó és egyszerű carcinogenesis-test, amelynek segítségével nagyszámú vegyületről rövid idő alatt legalább informatív adatokat kaphatnánk. Gyakorlati szempontokat szem előtt tartva, a chronicus betegségekben hosszú ideig és nagy össz-dosisban adagolt gyógyszerek vizsgálatát kell elsősorban elvégeznünk, ismerve a dosis-hatás közötti összefüggéseket az experimentális rákkutatás egyéb területeiről.

Az alábbiakban főleg *Truhaut* [30] összeállítása alapján, a teljességre törekvés igénye nélkül, néhány gyógyszerként, gyógyszeroldószer- vagy vivőanyagként használt vegyületet, valamint diagnosztikus célra használt anyagot sorolunk fel, amelyeknek tumorkeltő hatását állatkísérletekben igazolták és amely vegyületeknek az emberre gyakorolt hatását is megfontolás tárgyává kell tenni:

szervetlen arzén-vegyületek
kolloidális fémek, pl. ezüst
kátrány-, paraffin- és nyersvaselin-származékok
diethylenglykol
csersav
quinon- és quinolin-származékok, különösen 8-hydroxy-quinolin
diacetylamino-azotoluol
egyes diazol-derivatumok
urethan
isonicotinsavhydrazid

thiourea és thiouracyl

Senecio-alkaloidák

daganat-chemotherapiában felhasznált vegyületek (kén- és mustárnitrogén-származékok, triaethylenmelamin, actinomycin-C stb.)

vas-dextran-készítmények

hormon-praeparatumok, progestationalis szerek,

különböző makromolekulák, a sebészetben felhasznált plasztikus anyagok közül

diagnosztikus és therapiás célra felhasznált ionizáló sugárzás: röntgen és radiumtherapia; izotópok; Thorotrast stb.

A fenti vegyületek közül *Haddow* [9] a Magyar Tudományos Akadémián 1965-ben tartott előadásában, a carcinogenesis-kutatások helyzetét és jelentőségét méltatva külön megemlékezett az arzénvegyületekkel, az actinomycin-C-vel, a stilboestrollal, csersavval, a vas-dextran vegyületekkel, valamint az isonicotinsavhydraziddal végzett vizsgálatokról.

Az isonicotinsavhydrazid kísérletes daganatkeltő hatását bizonyító munkánkat 1957-ben közöltük *(Juhász, Baló* és *Kendrey* [13]. Az I. táblázatban tüntettük fel azokat a daganatokat, amelyek az INH-val intraperitonealisan kezelt fehéregerekben keletkeztek. (1. táblázat). A táblázatból látható, hogy

I. táblázat

INH-kezelés hatására keletkezett daganatok (I.)

1. Tüdőadenoma (multiplex)	61 nap	46 mg INH
2. Tüdőadenoma (solitaer)	187 nap	82 mg INH
3. Tüdőadenoma (multiplex)	225 nap	82 mg IHN
4. Tüdőadenoma (solitaer)	225 nap	82 mg INH
5. Tüdőadenoma (solitaer)	225 nap	82 mg INH
6. Tüdőadenoma (multiplex)	225 nap	82 mg INH
7. Tüdőadenoma (solitaer)	225 nap	82 mg INH
8. Lymphoid leukaemia	91 nap	79 mg INH
9. Lymphoid leukaemia + mediastinalis tumor	75 nap	55 mg INH
10. Lymphoid leukaemia + mediastinalis tumor	102 nap	82 mg INH
11. Myeloid leukaemia	187 nap	82 mg INH
12. Histiocytás leukaemia	71 nap	46 mg INH
13. Histiocytás leukaemia	175 nap	82 mg INH
14. Máj reticulosarcoma	203 nap	82 mg INH

tüdődaganatok mellett több esetben lépett fel lymphoid, myeloid és histiocytás leukaemia is. Ezeket az első kísérleteket hazai gyártású INH-val végeztük; a kísérletek részletes adatait illetően a megjelent közleményekre utalunk. Egy másik kísérletsorozatban német gyártású INH-val kezeltük a fehéregereket; a II. táblázaton e vizsgálatok eredményét tüntettük fel. Lympho- és reticulosarcomák mellet itt is nagy számban léptek fel leukaemiás megbetegedések *(Juhász, Baló* és *Szende*, 14).

II. táblázat

INH-kezelés hatására keletkezett daganatok (II.)

1. Tüdőadenoma	187 nap	55 mg INH
2. Lymphosarcoma mediastini	145 nap	40 mg INH
3. Lymphosarcoma mediastini	169 nap	49 mg INH
4. Lymphosarcoma mediastini	171 nap	50 mg INH
5. Lymphosarcoma mediastini	173 nap	51 mg INH
6. Lymphosarcoma mediastini	188 nap	55 mg INH
7. Lymphosarcoma mediastini	400 nap	55 mg INH
8. Reticulosarcoma mediastini	201 nap	55 mg INH
9. Reticulosarcoma mesenterii	223 nap	55 mg INH
10. Reticulosarcoma mesenterii	400 nap	55 mg INH
11. Myeloid leukaemia	95 nap	40 mg INH
12. Myeloid leukaemia	157 nap	44 mg INH
13. Myeloid leukaemia	157 nap	44 mg INH
14. Myeloid leukaemia	258 nap	55 mg INH
15. Myeloid leukaemia	291 nap	55 mg INH

Már az első kísérletek közlése után több közlemény jelent meg, amelyekben az INH kísérletes daganatkeltő hatását bizonyították. Az első megerősítő adatokat *Mori* és munkatársai [19, 20] közölték Japánból, akik oralis, subkutan és intraperitonealis adagolás mellett egyaránt daganatok felléptét észlelték. Az 1957—1966 között megjelent, az INH kísérletes daganatkeltő hatását igazoló adatokat a III. táblázaton összefoglalóan közöljük. E táblázat-

III. táblázat

Az isonicotinsavhydrazid tumorkeltő hatását igazoló vizsgálatok 1957—1966 között

[13] *Juhász, Baló* és *Kendrey* (1957):	saját tenyésztésű hím és nőstény egér
[19] *Mori* és *Yasuno* (1959):	dd-törzs: hím és nőstény
[20] *Mori* és mtsai (1960):	dd-törzs: hím és nőstény
[26] *Schwan* (1961, 1962):	R_3-törzs: hím és nőstény
[4] *Biancifiori* és *Ribacchi* (1962):	BALB/c: nőstény
[14] *Juhász, Baló* és *Szende* (1963):	saját tenyésztésű hím és nőstény
[24] *Ribacchi* és mtsai (1963):	BALB/c: hím
[5] *Biancifiori* és mtsai (1963):	CBA-törzs: hím és nőstény
[31] *Weinstein* és *Kinosita* (1963):	A-törzs: nőstény
[31] *Weinstein* és *Kinosita* (1963):	C_{57}bl-törzs: nőstény
[2] *Arffman* (1964):	Neukomm-féle tarajos gőte-test
[10] *Hattori, Matsuda* és *Wada* (1965):	dd0-törzs: hím
[28] *Toth B.* és *Shubik* (1966):	C_3H-törzs: hím és nőstény
[29] *Toth B.* és *Shubik* (1966):	Swiss-törzs: hím és nőstény
[21] *Peacock* és *Peacock* (1966):	C_3Hf-törzs: hím és nőstény
	BALB/c-törzs: hím és nőstény

ról összegezve azt olvashatjuk le, hogy az isonicotinsavhydrazid tumorkeltő hatását különböző beltenyészetekből származó, valamint vegyes tenyészetből származó egerekben egyaránt bizonyították; a daganatok oralis, subkutan és intraperitonealis kezelés mellett egyaránt fellépnek. Az alkalmazott napi

dosisok magasabbak, mint az emberi dosisok; az INH összmennyiségét tekintve azonban megállapítható, hogy tuberculoticus betegek sokszor nagyobb összmennyiségű kezelésben részesülnek, mint azok az INH-val kezelt egerek, amelyekben daganatok keletkeztek. Ezt hangoztatta *Wolfart* [32] is, aki néhány évvel az INH tumorkeltő hatásával foglalkozó első közleményünk, valamint *Mori* és munkatársainak [19, 20] közlései után a kérdés emberre vonatkozó lehetőségeit tárgyalta közleményében.

Az INH tumorkeltő hatásának mechanizmusával foglalkozó vizsgálatok eredményei nem minden tekintetben egységesek. *Mori* és munkatársainak [19, 20] véleménye szerint az INH daganatkeltő hatásáért a carbamyl-csoport a felelős. Ezzel szemben *Biancifiori* és kutatócsoportja [4, 5] azt az érdekes megfigyelést tette, hogy ha BALB/c törzsből származó fehéregereknek isonicotinsavat adagoltak, akkor daganatok nem keletkeztek. Ellenben hydrazinszulfát adagolására ugyanolyan gyakoriságban léptek fel tumorok, mint az isonicotinsavhydraziddal kezelt állatcsoportban. Így arra a következtetésre jutottak, hogy az INH daganatkeltő hatásáért a metabolismus során róla lehasadó hydrazin-gyök a felelős.

Saját kísérleteiben a tiszta hydrazin tumorkeltő hatását igyekeztünk megvizsgálni. A hydrazin ($NH_2—NH_2$) jellemző szagú, színtelen folyadék; kétértékű gyenge bázis, amely vizes oldatában egy- vagy kétértékű mono- vagy dihydrat alakjában van jelen. A szabad bázis vagy sói erélyes redukálószerek. A hydrazin vízben vagy alkoholban jól oldódik. Kisérleteinkben 98,8%-os vizes oldatát használtuk fel.

A hydrazin-hydrat intraperitonealisan adva igen toxicus vegyület, amelyet jelentősen hígítanunk kellett, hogy a kísérleti állatok szervezetébe hosszabb időn keresztül adagolni tudjuk. A toxicitási vizsgálatok során megállapítást nyert, hogy egyszeri intraperitonealis injectio alkalmával 0.5 mg hydrazint képesek az állatok elviselni huzamosabb időn keresztül; ez 25 mg/testsúly kg-nak felelt meg. Másod-, később harmadnaponként kezelve az állatokat, 46 nap alatt 16 intraperitonealis injiciálást végeztünk. Az állatokba injiciált hydrazin-hydrat összmennyisége 400 mg/kg-nak felelt meg.

Jóllehet a kísérleti állatok a folyamatos kezelést legnagyobbrészt elviselték, az injectio-sorozat végéhez közel több állatunk elpusztult, még mielőtt a daganatok kelekezéséhez szükséges időtartamot túlélték volna. Ezekben az állatokban súlyos májnecrosisokat figyeltünk meg, amelyek a phenylhydrazinnal kezelt állatok májelváltozásaihoz voltak hasonlóak. A kísérlet 100—313. napja között elpusztult 34 egér között 13 állatban keletkezett leukaemia vagy reticulosarcoma. A kísérlet eredményét összefoglalva a IV. táblázaton tüntettük fel. A leukaemia esetekben a morphológiai kép mindenben egyezett az emberi myelosis leukaemica képével; infiltratumok fordultak elő a májban, vesében, lépben, csontvelőben és nyirokcsomókban, ritkábban a nyálmirigyekben és a tüdőkben is. A mediastinumban keletkezett reticulosarcomák változó

IV. táblázat

Hydrazin-kezelés hatására keletkezett daganatok

Nem	Kísérlet kezdete óta eltelt idő	$NH_2—NH_2$ összdosis	Kórbonctani lelet
1. hím	108 nap	400 mg/kg	Myelosis leukaemica
2. nőstény	110 nap	400 mg/kg	Myelosis leukaemica
3. nőstény	111 nap	400 mg/kg	Myelosis leukaemica
4. hím	171 nap	400 mg/kg	Myelosis leukaemica
5. nőstény	182 nap	400 mg/kg	Myelosis leukaemica
6. hím	183 nap	400 mg/kg	Reticulosarcoma mediastini
7. nőstény	190 nap	400 mg/kg	Reticulosarcoma mediastini
8. nőstény	211 nap	400 mg/kg	Reticulosarcoma mediastini
9. hím	215 nap	400 mg/kg	Myelosis leukaemica
10. nőstény	216 nap	400 mg/kg	Reticulosarcoma mediastini
11. nőstény	238 nap	400 mg/kg	Myelosis leukaemica
12. hím	287 nap	400 mg/kg	Myelosis leukaemica
13. nőstény	302 nap	400 mg/kg	Myelosis leukaemica

nagyságú, polymorph, világosmagvú sejtekből állottak, a sejtek között finom reticularis rost-struktúrával. A daganatok tüdő-, mellhártya- és májáttéteket is képeztek *(Juhász, Baló* és *Szende*, 15, 16).

A hydrazinnal végzett kísérletek alapján magunk is úgy véljük, hogy a daganatkeltő hatásért a hydrazin-gyök a felelős. Ezt támasztják alá *Biancifiori* és munkatársai [4, 5] említett vizsgálatai, valamint *Druckrey* és munkatársainak [6, 7] megállapításai is. Utóbbiak az azoethan és azoxyethan tumorkeltő hatását igazolták kísérleteikben és a daganatkeltő hatás és kémiai struktúra közötti összefüggéseket elemezve, arra a következtetésre jutottak, hogy a dialkylhydrazinok, alkyl-hydrazonok és ezek substituensei carcinogen és teratogen hatásokkal rendelkezhetnek. Később ezt a feltevésüket a diaethylhydrazin tumorkeltő hatásának igazolásával is megerősítették.

A hydrazin, mint újonnan felismert kémiai daganatkeltő vegyület, több szempontból is figyelemre méltó. Vegyi szerkezetét tekintve az egyik legegyszerűbb kémiai struktúrájú carcinogennek felel meg. A tumorkeltő hatás mechanizmusának megismerése szempontjából az ilyen egyszerű szerkezetű blastomogen anyagok vizsgálata több eredménnyel biztat, mint a bonyolult, összetett kémiai struktúrájú tumorkeltő anyagok vizsgálata. A hydrazin tumorkeltő hatásának megismerése az isonicotinsavhydrazid-vizsgálatokból indult el, de az is ismeretes, hogy nemcsak a tuberculostaticus gyógyszerek, hanem a magas vérnyomás kezelésére használt vegyületek, valamint az antidepressív hatású gyógyszerek között is előfordulnak hydrazin-származékok. A kémiai technológiában a hydrazin-vegyületek gyakran felhasznált reagensek, vagy melléktermékek formájában fordulnak elő. Ezen vegyületek tumorkeltő hatását kísérletes körülmények között eddig nem tanulmányozták. Ugy véljük, hogy az isonicotinsavhydraziddal, valamint a hydrazin daganatkeltő

hatásával foglalkozó vizsgálatok eddigi eredményei alapján a kémiai carcinogenesis ezen új irányzatában még sok kísérletes probléma vár kidolgozásra (*Juhász*, 11, 12).

Az experimentalis eredményeknek emberre történő interpolatiója minden téren, de különösen a kísérletes rákkutatásban a legnehezebb feladatok közé tartozik, főleg akkor, amikor a therapiában jól bevált, és nagyhatású, eredményes gyógyszerekről van szó. Az INH lehetséges tumorkeltő hatásáról emberben mindössze néhány szórványos adattal rendelkezünk (*Pompe*, [22] *Randazzo* [23] stb.). A daganatok keletkezésének hosszú latencia-ideje emberi viszonylatban a kérdés egzact megválaszolását igen megnehezíti, hiszen a tumorkeltő behatás és a daganatok keletkezése közötti idő emberben több évre-évtizedre tehető; az oki összefüggések biztos igazolása már ezen egyetlen körülmény miatt is nagy óvatosságot igényel. Az INH tumorkeltő hatásáról emberi anyagban nagyszámú beteg statisztikai értékelése alapján nyert eredményeink nincsenek. A kísérletes adatok azonban óvatosságra intenek, mert a vegyület hosszú időn keresztül, aránylag magas napi- és össz-dosisban kerül alkalmazásra. *Severi* [27] szerint egyes gyógyszerként használt vegyületek a carcinogenesisben mint promotor hatású vegyületek szerepelhetnek, de önmagukban is rendelkezhetnek tumorkeltő képességgel. *Roe*, *Boyland* és *Haddow* [25] szerint kiterjedt epidemiológiai tanulmányok válnak szükségessé, hogy az INH-carcinogenesis emberi vonatkozásait biztosan megítélhessük. A hosszú latentia-idő, az embert érő carcinogen hatások sokfélesége és egyéb, az értékelésben nehézséget jelentő problémák miatt csak a nagyszámú beteganyag rendszeres, hosszú ideig tartó megfigyeléséből adódó eredmények lehetnek mérvadóak.

Az INH-val végzett chemoprophylaxis gümőkóros fertőzésnek kitett populációkban a megelőzés egyik eszköze. Ezt a módszert nálunk aránylag kisebb mértékben, egyes országokban viszont nagyon kiterjedten alkalmazzák a gümőkór-ellenes küzdelemben. A chemoprophylaxis során érintett egyének között nagyon sok gyermek van; a kísérletes tumorkutatás számos egybehangzó adata szerint viszont fiatal, fejlődésben levő egyedek a carcinogen hatású vegyületekkel szemben jóval nagyobb érzékenységet mutatnak, mint a felnőttek. Ezt a megállapítást lehet leszűrni számos, egymástól egészen eltérő struktúrájú carcinogennel végzett vizsgálatokból. Feltehető az a kérdés is, hogy a gyermekkori rosszindulatú daganatok és leukaemiák világszerte észlelt gyakoribbá válása nem valamilyen medicinális-kémiai ártalom következménye-e? A iatrogen ártalom daganatos következményei közül jelenleg csupán az ionizáló sugárzás és tumorkeletkezés közötti összefüggések bizonyítottak. Ismerve azonban azt a tényt, hogy különböző gyenge carcinogenek hatása összegeződve daganatok keletkezéséhez vezethet, kívánatos, hogy az állatkísérletekben tumorkeltő képességet mutató vegyületeket lehetőség szerint tartsuk távol az emberi szervezettől. A potens

carcinogen vegyületek ártalmas voltát állatkísérletek és emberi megfigyelések birtokában viszonylag könnyebben fel lehet ismerni, mint a gyenge daganatkeltő hatású vegyületeket. Valószínű, hogy az emberi kémiai carcinogenesisben jelentős szerepet játszanak az ún. „gyenge carcinogenek", amelyeknek summálódó hatása végül is hosszú évek-évtizedek múlva rosszindulató daganatban manifesztálódik. A kémiai carcinogenesis-vizsgálatok tehát nemcsak theoreticus érdekességűek, hanem közvetlen segítséget nyújthatnak a rák-praeventio számára, ha a külső kémiai miliőből ezen adatok birtokában el lehet távolítani a legnagyobb veszélyt: a rosszindulatú daganat keletkezésének lehetőségét.

ÖSSZEFOGLALÁS

A környezetből az emberi szervezetbe kerülő daganatkeltő hatású vegyületek a therapiás és diagnosztikus célokra felhasznált kémiai anyagok között is előfordulhatnak. Az ez irányú kutatómunka eredményeit 1964-ben és 1965-ben két nemzetközi symposium foglalta össze. Elsősorban azoknak a gyógyszereknek kell daganatkeltő hatás szempontjából vizsgálatra kerülniök, amelyek chronicus betegségekben hosszú ideig és nagy dosisokban jutnak az emberi szervezetbe. Ilyen gyógyszer az isonicotinsavhydrazid (INH), amely fehéregerekben oralis, subcutan és intraperitonealis adagolás mellett daganatkeltőnek bizonyult; solid tumorok mellett sok esetben leukaemia keletkezett. INH oralis adagolására fehérpatkányokban hepatomák léptek fel. A hatásmechanizmust vizsgálva kiderült, hogy a tumorkeltő hatás a metabolismus során lehasadó hydrazin-gyöknek tulajdonítható. Egérkísérletekben a hydrazin daganatokat és leukaemiákat indukált. Hydrazin-gyököt tartalmazó vegyületek az antihypertensiv és antidepressiv gyógyszerek között is előfordulnak. A hydrazin potenciális carcinogen hatásának vizsgálata tehát gyakorlati szempontból is fontos feladat. A hydrazin az egyik legegyszerűbb kémiai struktúrájú tumorkeltő vegyület, amely az utóbbi években ismeretessé vált.

IRODALOM

1. *Alexander, H. L.:* Reactions with Drug Therapy. W. B. Saunders, Philadelphia-London· 1955.
2. *Arffmann, E.:* Acta path. microbiol. scand. **60,** 13 (1964).
3. *Baló, J.:* Geschwulsterzeugende Wirkung von Arzneimitteln. Berliner Symposium über Fragen der Carcinogenese. Akademie-Verlag, Berlin, 1960.
4. *Biancifiori, C.* és *Ribacchi, R.:* Nature **194,** 488 (1962).
5. *Biancifiori, C., Ribacchi, R., Bucciarelli, E., Di Leo, F. P.* és *Milia, U.:* Lav. Anat. Pat. Perugia **23,** 115 (1963).
6. *Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S., Schmidt, C. H., So, B. T.* és *Thomas, C.:* Z. Krebsforsch. **67,** 31 (1965).
7. *Druckrey, H., Preussmann, R., Matzkies, F.* és *Ivankovic, S.:* Naturwiss. **53,** 557 (1966).
8. *Gömöri, P.:* A klinikai pharmakológia kérdése. Előadás a Budapesti Orvostudományi Egyetem tudományos ülésén, 1965. máj. 21.
9. *Haddow, A.:* Advances and prospects in cancer research. Előadás a Magyar Tudományos Akadémia ülésén, 1965. máj. 11.
10. *Hattori, S., Matsuda, M.* és *Wada, A.:* Gann **56,** 275 (1965).
11. *Juhász, J.:* Gyógyszerek daganatkeltő hatásának kísérletes vizsgálata. Kandidátusi disszertáció, Budapest, 1964.
12. *Juhász, J.:* On potential carcinogenicity of some hydrazine derivatives used as drugs. UICC Monograph Series Vol. 7.: Potential carcinogenic hazards from drugs; evolution of risks. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967.
13. *Juhász, J., Baló, J.* és *Kendery, G.:* Z. Krebsforsch. **62,** 188 (1957).
14. *Juhász, J., Baló, J.* és *Szende, B.:* Z. Krebsforsch. **65,** 434 (1963).
15. *Juhász, J., Baló, J.* és *Szende, B.:* Nature **210,** 1377 (1966).
16. *Juhász, J., Baló, J.* és *Szende, B.:* Magyar Onkológia **11,** 31 (1967).

17. *Kellner, B.:* Magyar Tudomány **8,** 831 (1963).
18. *Korpássy, B.:* Progr. exp. Tumor Res. **2,** 245 (1961).
19. *Mori, K.* és *Yasuno, A.:* Gann **50,** 107 (1959).
20. *Mori, K., Yasuno, A.* és *Matsumoto, K.:* Gann **51,** 83 (1960).
21. *Peacock, A.* és *Peacock, P. R.:* Brit. J. Cancer **20,** 307 (1966).
22. *Pompe, K.:* Dermat. Wschr. **133,** 105 (1956).
23. *Randazzo, S. D.:* Giorn. Med. Tisiol. **8,** 667 (1969).
24. *Ribacchi, R., Biancifiori, C., Milia, U., Di Leo, F. P.* és *Bucciarelli, E.:* Lav. Anat. Pat. Perugia **23,** 103 (1963).
25. *Roe, F. J. C., Boyland, E.* és *Haddow, A.:* Brit. Med. J. **46,** 1550 (1965).
26. *Schwan, S.:* Patol. Polska **13,** 185 (1962).
27. *Severi, L.:* Lav. Anat. Pat. Perugia **24,** 95 (1964).
28. *Toth, B.* és *Shubik, Ph.:* Cancer Res. **26,** 1472 (1966).
29. *Toth, B.* és *Shubik, Ph.:* Science **152,** 1376 (1966).
30. *Truhaut, R.:* Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity **3,** 107 (1964).
31. *Weinstein, H. J.* és *Kinosita, R.:* Amer. Rev. Respirat. Dis. **88,** 124 (1963).
32. *Wolfart, W.:* Dtsch. Med. Wschr. 85, 1655 (1960).

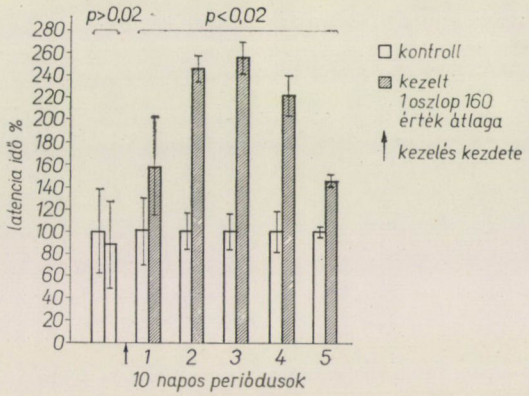
Országos Munkaegészségügyi Intézet, Budapest

EXPERIMENTÁLIS ADATOK A SZERVES HIGANYVEGYÜLETEK TOXIKOLÓGIÁJÁHOZ

LEHOTZKY KORNÉLIA és BORDÁS SÁNDOR, az orvostudományok kandidátusa

A fungicid hatásuk következtében évtizedek óta használatos különféle szerves higanyvegyületek méreghatásának pathomechanizmusa — különösen a központi idegrendszerre kifejtett hatásuk —, valamint az általuk okozott heveny mérgezések gyógyíthatósága ez ideig kellően nem ismeretes. A hazai vonatkozásban jelentős fungicid szerves higanyvegyületekkel kapcsolatos állatkísérleteink ezért erre a területre irányultak és céljuk az volt, hogy további adatokat szolgáltassunk egyrészt a központi idegrendszerre kifejtett hatásukhoz, másrészt pedig arra, hogy a heveny méreghatásuk ellen a BAL milyen therápiás effektust fejt ki.

Idegrendszeri vizsgálatainkat a legkevésbé tanulmányozott alkoxi-alkil-merkuri csoport egyik vegyületével, a fungicid hatású methoxyaethyl-mercuri-chloriddal (MEMC) végeztük patkányon.

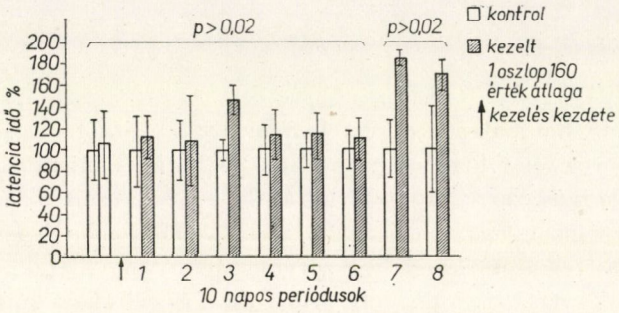


1. ábra. 2 mg/kg MEMC hatása a motoros táplálkozási feltételes reflexre

A *Bíró* által módosított Kotljarevszkij-féle motoros táplálkozási feltételes reflex módszerrel végzett vizsgálatainkban 11 patkányt 50 napon át kezeltünk 2 mg/kg MEMC-el ip, 11 patkány fiziológiás sós kontrollul szolgált. (lásd 1. sz. ábra) A MEMC központi idegrendszeri tevékenységre kifejtett hatásának

eredményeként a reakciók latencia idői mindvégig szignifikánsan eltértek a kontrolltól. Ezzel egyidőben az állatok differenciálása megszűnt.

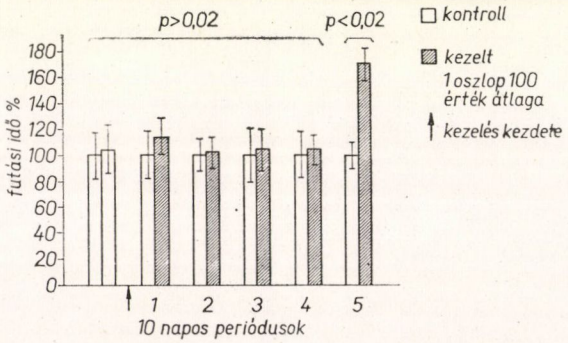
Hasonló módon végezve a kísérletet, de a kezelést 80 napon keresztül 0,2 mg/kg MEMC adagokkal folytatva, a latencia idő kezdetben szintén megnyúlt szignifikáns eltérés azonban csak a két utolsó dekádban fejlődött ki (lásd. 2. sz. ábra). Ugyanekkor az állatok differenciálása bizonyos mértékig javult, a kontroll állatokénál 10—27%-kal jobbnak bizonyult.



2. ábra. 0,2 mg/kg MEMC hatása a motoros táplálkozási feltételes reflexre

A *Kovács* és mtsai-féle szituációs feltételes reflexet labirintusban vizsgálva és a MEMC-et hasonlóan adagolva a következőket tapasztaltuk:

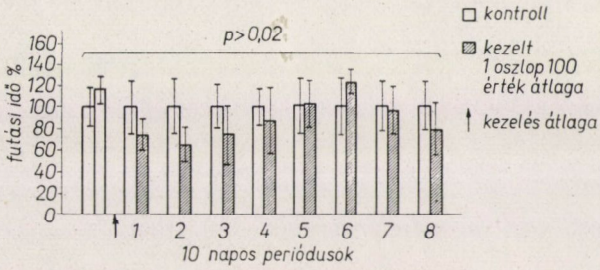
2 mg/kg/50 nap MEMC kezelés hatására (lásd 3. sz. ábra) az állatok futási ideje és a reakció helyes végrehajtása mindaddig nem mutatott szignifikáns eltérést, amíg rajtuk a mérgezés szomatikus tünetei nem mutatkoztak. Ekkor azonban futási idejük szignifikánsan megnőtt.



3. ábra. 2 mg/kg MEMC hatása a szituációs reflexre, labirintban

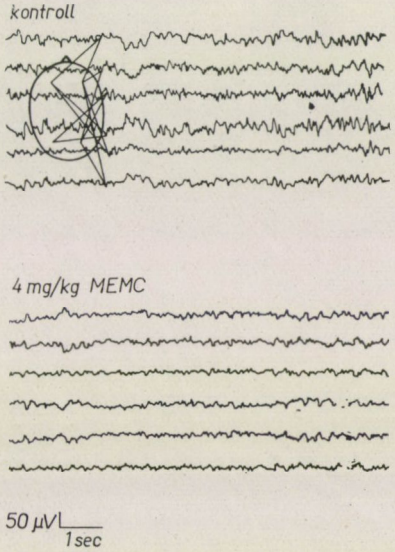
A 0,2 mg/kg/80 nap MEMC hatására (lásd 4. sz. ábra) az állatok viselkedésében biometrilag értékelhető változás nem jött létre. Futási idejük azonban jellegzetesen alakult: kezdetben fokozatosan rövidült, majd a kontrollokét meghaladva megnyúlt és végül ismét rövidült.

Véleményünk szerint ezek az adatok — elsősorban a motoros feltételes reflex-válaszok — arra utalnak, hogy a MEMC központi idegrendszeri tevékenységet gátló tulajdonsága a viszonylag nagy dózisok hatására, a szomatikus tüneteket megelőzve korai és közvetlen gátlásban, a teljesítmény csökkenésében nyilvánul meg. A kisebb dózisok hatására viszont (minden valószínűség szerint a gátló központok gátlásának eredményeként) átmeneti teljesítménytöbbletet észleltünk. Ez az állapot azonban a mérgezés előrehaladtával végül is teljesítménycsökkenésben fordul át.



4. ábra. 0,2 mg/kg MEMC hatása a szituációs reflexre, labirintban

A *Knoll*-féle módosított ugrásteszttel úgy végezve a vizsgálatokat, hogy 10 patkányt szubakutan naponta kezeltünk 2 mg/kg MEMC-cel és az ugrási időt ugyancsak naponta mértük, akkor a 10 fiziológiás sós kontroll állat teljesítményéhez képest a Knoll-féle egységekben mérve nem észleltünk változást. A válaszok abszolút idejét értékelve már szignifikáns megnyúlást észleltünk.



5. ábra. 4 mg/kg MEMC hatása az agyi elektromos tevékenységre patkányon

Figyelemmel arra, hogy bár az eltérés szignifikáns, de ez csak a mérgezés általános tüneteivel párhuzamosan jelentkezett — úgy véljük, hogy ezzel a módszerrel nem sikerült közelebbi adatokat szereznünk a MEMC központi idegrendszerre kifejtett hatásához.

Tájékozódó jellegű elektroenkefalográfiás vizsgálataink az alábbiakat mutatták (lásd 5. sz. ábra). Két frontálisan és két occipitálisan beépített elektródával vizsgáltuk négy patkányon a szubakutan adagolt 4 mg/kg MEMC hatását. Az elektroenkefalográfiás képben a mérgezés szomatikus tüneteivel párhuzamosan, változatlan frekvencia mellett az amplitúdó fokozatosan csökkent, ami diffúz nem specifikus károsodásra utal.

A BAL hatékonyságának vizsgálatát a szublimát kontrollhoz viszonyítva 5 szerves higanyvegyülettel végeztük el patkányon.

I. táblázat

A szublimát, MEMC, EMC, PMA, PMC és a DPM heveny i. p. toxicitása 200—220 g-os hím fehérpatkányon

Sorszám	Vizsgált vegyület	$LD_{50}x$	$LD_{50} \pm$ S. E.	Számított LD_{70} eredménye
		ip. mg/kg		
1.	*Szublimát* Cl—Hg—Cl	3,3	4,0±0,3	4,6 = LD_{90}
2.	*MEMC* $CH_3O—C_2H_4—Hg—Cl$	16,0	9,4±0,9	12,0 = $LD_{67,5}$
3.	*EMC* $C_2H_5—Hg—Cl$	16,0	9,9±0,4	12,0 = $LD_{92,5}$
4.	*PMA* $C_6H_5—Hg—OOC—CH_3$	15,0	12,0±0,3	15,0 = $LD_{67,5}$
5.	*PMC* $C_6H_5—Hg—Cl$	37,0	26,0±0,3	30,0 = LD_{80}
6.	*DPM* $C_6H_5—Hg—C_6H_5$	72,0	63,0±4,0	72,0 = LD_{60}

Bevezetőül meghatároztuk a vegyületek (lásd I. sz. táblázat) approxymatív ip. $LD_{50}x$ értékét, majd Miller-Tainter log. probit módszerével azok $LD_{50} \pm SE$ értékét. Ezt követően 40 patkányon megvizsgáltuk, hogy az ily módon számított kb. LD_{70} milyen tényleges toxicitásnak felel meg. A továbbiakban ezeket a dózisokat adagoltuk. Adataink szerint a legtoxikusabb a szublimát volt. Ezt követte a MEMC, majd sorban a többi vegyület, legkevésbé toxikus a diphenyl-mercuri.

A BAL vizsgálati eredményeink a következőek (lásd II. sz. táblázat). A profilaktikusan alkalmazott BAL hatása a várakozásnak megfelelően kedvezőbb volt, mint a therápiás. A szublimátmérgezés ellen a BAL gyakorlatilag 100%-osan hatásos volt. A PMA ellen hasonlóan kedvező hatást észleltünk.

II. táblázat

A BAL-kezelés hatása a patkányok szublimát, MEMC, EMC, PMA, PMC és DP mérgezésére

Sor-szám	Vizsgált vegyület	Profilaktikus[a] kezelés				Terápiás[b] kezelés			
		BAL mg/kg sc.	Szerves-Hg mg/kg ip.	Exit./kezelt állatok száma	Exitus %	BAL mg/kg sc.	Szerves-Hg mg/kg ip.	Exit./kezelt állatok száma	Exitus %
1.	Szublimát	3×20,0	4,6 = LD_{90}	0/20	0	3×20,0	4,6	1/20	5
2.	*MEMC*	3×20,0	12,0 = $LD_{67,5}$	33/40	82,5	3×20,0	12,0	33/40	82,5
3.	EMC	3×20,0	12,0 = $LD_{92,5}$	3/40	7,5	3×20,0	12,0	7/40	17,5
4.	PMA	3×20,0	15,0 = $LD_{67,5}$	0/40	0	3×20,0	15,0	0/40	0
5.	PMC	3×20,0	30,0 = LD_{80}	1/40	2,5	3×20,0	30,0	21/40	52,5
6.	DPM	3×20,0	72,0 = LD_{60}	4/40	10	3×20,0	72,0	11/40	27,5

Megjegyzés: a = A mérgezés előtt 5 perckor, utána 60 és 180 perckor 20—20 mg/kg BAL sc.
b = A mérgezés után 30,90 és 210 perckor 20—20 mg/kg BAL sc.

III. táblázat

A protrahált BAL-kezelés hatása a patkányok MEMC mérgezésére

Kezelési forma	MEMC mg/kg ip.	BAL mg/kg sc.	Exit./kezelt állatok száma	Exitus %
1) 1 napos BAL-kezelés	12,0	3×20,0[a]	33/40	82,5
2) 1 napos BAL + Sevenál Na-kezelés	12,0	3×20,0[b]	12/20	60,0
1—2/ vizsgálat kontrollja	12,0		27/40	67,5
3) 2 napos BAL-kezelés	12,0	6×10,0[c]	7/20	35,0
4) 3 napos BAL-kezelés	12,0	12× 5,0[d]	6/20	30,0
3—4/ vizsgálat kontrollja	12,0		18/20	90,0

Megjegyzés: a = BAL-kezelés 0,5, 1,5 és 3,5 órakor a MEMC mérgezés után.
b = BAL + Sevenál—Na/40,0 mg/kg sc./kezelés 0,5 órakor majd BAL 1,5 és 3,5 órakor a mérgezés után.
c = BAL-kezelés 0,5, 1,5, 3,5, 7, 24 és 28 órakor a mérgezés után.
d = BAL-kezelés 0,5, 1,5, 3,5, 7, 23, 25, 27, 29, 46, 48, 50 és 52 órakor a mérgezés után.

A többi szerves higanyvegyület esetén a BAL különböző mértékben volt hatásos. Kivételt képezett a MEMC mérgezés, ahol a BAL nemcsak nem bizonyult hatásosnak, hanem a toxicitást még fokozta is, a patkányok epileptiform heveny görcsrohamban nagyobb arányban pusztultak el, mint azt a MEMC dózistól egyedül várni lehetett volna.

A MEMC-el kapcsolatban észlelt váratlan effektust közelebbről vizsgálva megkíséreltük a görcsrohamokat 40 mg/kg sc Sevenal-nátriummal kivédeni (lásd III. sz. táblázat). Az adatokból kitűnik, hogy a Sevenal alkalmas volt a görcsök kivédésére, de ugyanakkor az alkalmazott 3×20 mg/kg sc. BAL elégtelen volt a MEMC méreghatásának elhárítására. Abban az esetben azonban, ha a BAL-kezelést kisebb adagokkal elnyújtva végeztük — két nap alatt 6×10, illetve 3 nap alatt 12×5 mg/kg BAL —, akkor a MEMC mérgezett patkányokon nemcsak a görcsök maradtak el, hanem a kezelés részben védőhatásúnak is bizonyult.

Vizsgálataink azt mutatják, hogy egyes irodalmi adatokkal ellentétben, másokkal megegyezően, a BAL óvatos és tartós adagolása alkalmas patkányon és feltehetően emberen is a vizsgált szerves higanyvegyületek okozta akut mérgezés kivédésére.

Országos Munkaegészségügyi Intézet, Budapest

MŰANYAGIPARI ÁRTALMAK A PREVENTÍV VIZSGÁLATOK TÜKRÉBEN

PACSÉRI IMRE

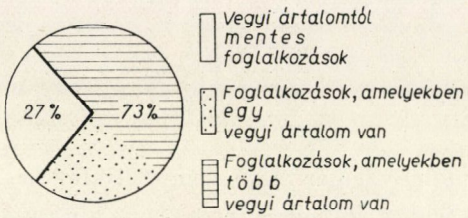
A szintetikus műanyagipar nagyarányú fejlődésen ment keresztül az idők folyamán. E fejlődési folyamat arányait és iramát mi sem bizonyítja jobban, mint a világ műanyagtermelésének néhány adata. Míg pl. 1930-ban a világtermelés még csupán 110.000 tonna volt, 1960-ban 7 millió, 1965-ben pedig kb. 14 millió tonna műanyagot termeltek, tehát 35 év alatt a termelés világviszonylatban több mint 130-szorosra emelkedett.

E nagyarányú fejlődés szükségképpen maga után vonta a műanyagiparban a vegyi anyagok nagymértékű felhasználását. Ez a körülmény a műanyagipar fejlődésének szinte törvényszerű velejárója, mert hisz a szintetikus műanyagok kémiai anyagokból képződnek és a műanyagipar a maga teljességében is voltaképpen azokból a vegyi anyagokból épül fel, amelyek a gyártás és feldolgozás során felhasználásra kerülnek. E vegyi anyagok jórésze mérgező hatású s biztos, hogy főképp ezekből adódnak a műanyagipar ártalmai és foglalkozási betegségei.

A mi műanyagiparunkban a mérgezési lehetőségekre az a néhány év előtt végzett adatgyűjtés vet fényt, amelyből kiderült, hogy a megvizsgált 142 műanyagipari foglalkozás közül 106-ban, tehát a munkakörök 73%-ában szerepel mérgező hatású vegyi anyag és csupán a visszamaradó 36 munkakör, vagyis a foglalkozások 27%-a mentes a vegyi ártalmaktól. Ezt mutatja az 1. sz. ábra, amely egyébiránt feltünteti azt is, hogy az ártalmas foglalkozások egyharmadában csak egyféle vegyi anyag okozhat mérgezést, a másik kétharmadban viszont több vegyi ágens szerepel együttesen, ami gyakorlatilag annyit jelent, hogy ezekben a munkakörökben a méreghatás összetett jellegű. Az adatgyűjtés során megállapítottuk továbbá, hogy a mi műanyagiparunkban összesen 44 különféle mérgező anyag szerepel. Közülük gyakorlatilag a legfontosabbak az ábrán aláhúzottak: a monomerek, ólomvegyületek, formaldehid, acetoncyánhidrin, ammónia, sósav, klórgáz, phenol, aceton, benzol és ennek homológjai.

Ezek a mérgező anyagok lényegesen különböznek egymástól hatásmódban, a méreghatás következményeiben, az általuk okozott intoxikátiók tüneteiben, időbeli lefolyásában és ezektől függően a preventív orvosi vizs-

gálatok módszereiben is. Szoros értelemben a megelőző orvosi vizsgálatok lényege a korai diagnosztika, ennek a lehetősége pedig methodikai problémák mellett attól függ, hogy milyen hosszú idő telik el a veszélyes munka megkezdése és a mérgezés első tüneteinek jelentkezése között. Ha ez az idő rövid, mint pl. akut mérgezésekben, úgy a preventív orvosi vizsgálat nem juthat



1. ábra. Vegyi ártalmak a műanyagiparban

A felhasznált mérgező hatású vegyi anyagok:

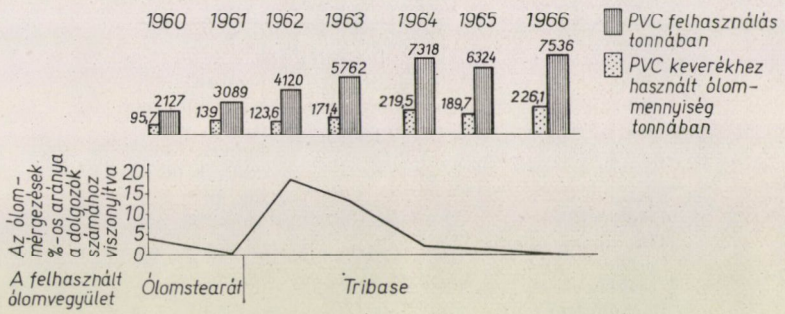
Acetaldehyd
Aceton
Acetoncyanhydrin
Acrolein
Ammónia
Anilin
Benzin
Benzol
Caprolactam
Chlór
Cyclohexanol
Cyclohexanon
Dichlórethan
Diethylenglycol
Epoxygyanta
Ethylalcohol
Ethylacetat
Ethylenglycol
Formaldehyd
Hydrochinon
Kéndioxyd
Kénhydrogén
Kénsav
Krezol
Methylalcohol
Methylmetacrylat
Nátriumhydroxid
Ólomcarbonát
Ólomoxid
Ólomstearát
Ólomsulphat
Phenol
Phtalsav
Sósav
Styrol
Sublimat
Szénoxid
Széntetrachlorid
Toluol
Toluylendiizocyanat
Trichloraethylen
Trikrezilphosphat
Vinylchlorid
Xylol

szerephez, mert a mérgezés kifejlődése sokkal gyorsabb, semhogy orvosi vizsgálattal megelőzhető lenne. Az ilyen típusú mérgezések lehetősége a műanyagiparban úgyszólván kizárólag a monomerek gyártására korlátozódik. Tudjuk, hogy a nálunk előállított monomerek közül a methylmetakrilát gyártásához használt acetoncyanhydrin már több ízben okozott akut mérgezést, és hogy előfordulhatnak heveny mérgezések vinilchloridtól, valamint a kaprolaktámgyártás folyamán phenoltól, cyklohexanontól, nitrózus gázoktól és más vegyi anyagoktól. E mérgezések megelőzésében az orvosi vizsgálatoknak, ismétlem nincs szerepük és ez a megállapítás vonatkozik a műanyagiparban nagy számban előforduló bőrbetegségekre is, amelyeknek a legfőbb okozói a formaldehyd, az epoxigyanták és a polyészterek.

Az imént említett akut mérgezések eshetőségeivel szemben áll az idült mérgezések kérdése. E mérgezések főforrása azonban már nem az alapanyaggyártás, hanem a műanyagok, főképp a polymerizált termékek feldolgozása. Itt már érvényesülhetnek a preventív vizsgálatok, amelyeknek a gyakorlati

jelentősége nemcsak abban van, hogy lehetőséget adnak az egyéni prevenció alkalmazásához, hanem fontosak abból a szempontból is, hogy mintegy bepillantást engedve az expozíciós körülményekbe, támpontot szolgáltatnak a megelőzés hatásosságának megítéléséhez. A mi műanyagiparunkban két vegyi ártalom jelentős ebből a nézőpontból. Az egyik ártalom az ólom, a másik a benzol.

A műanyagiparban az *ólommérgezés* forrása a PVC keverés. Ebben a folyamatban a mérgezés lehetősége a megelőzés mellett attól függ, hogy stabilizátorként milyen ólomvegyületet adnak a PVC-hez. Erre vonatkozik a 2. sz. ábra, amely azt mutatja, hogy egyik gyárunkban különböző ólomvegyületek felhasználása esetén miként alakult a preventív vizsgálatokból szerkesztett mérgezési arányszám az ábrán feltüntetett években. Amint látjuk, 1960-



2. ábra Ólommérgezések PVC keveréket előállító üzemben

ban és 1961-ben, amikor a PVC-hez ólomstearátot kevertek, a mérgezési arányszám igen alacsony volt. A következő években, 1962-ben és 1963-ban a helyzet lényegesen megváltozott, az arányszámok, amint a görbe mutatja erősen kiugrottak. Ezekben az években azonban már nem ólomstearátot, hanem bázikus ólomszulfátot, ún. tribázét alkalmaztak a keveréshez és ha figyelembe vesszük, hogy a felhasznált ólom mennyisége nem volt nagyobb, mint az előző években, és hogy a munkafolyamatban, valamint a prevencióban sem volt változás, úgy arra kell gondolnunk, hogy a differencia okát az ólomvegyületek egymástól eltérő toxicitásában keressük, pontosan abban, hogy a tribáze mérgezőbb, mint az ólomstearát. Ennek a megállapításnak ellentmond az a körülmény, hogy 1964-től a mérgezési arányszám erősen lecsökkent, jóllehet a PVC-hez kevert ólomvegyület szintén tribáze volt, a termeléshez felhasznált ólom mennyisége pedig évről évre emelkedett. Ennek ellenére csökkent a mérgezések száma és ez azzal az egyszerű ténnyel magyarázható, hogy 1964-től erőteljesen fokozták a műszaki megelőzést.

A másik vegyi ártalom a *benzol*, mint a polystyrol oldószere szerepel a műanyagiparban. Az ártalmas hatás szintén a kémiai összetételtől függ, éspedig attól, hogy a benzolt egyedül, vagy pedig más vegyületekkel együttesen

alkalmazzák. A kizárólagos benzolhatás következményeire emlékeztet az a háborús időkben bekövetkezett tömeges mérgezés, amikor benzolos ragasztószerrel végzett munkálatok következtében 41 dolgozó közül 20 betegedett meg súlyos aplastikus anaemiában. A súlyos következmények előhírnöke volt, hogy már a mérgezések bekövetkezése előtt gyakori volt a dolgozók között a leukopenia, a thrombocytopenia és a capillaris resistentia csökkenése, egyszóval azok a tünetek, amelyek a korai benzolhatásra jellemzőek (I. táblázat). Ha ezeket a megállapításokat összevetjük egyik műanyaggyárunkban

I. táblázat

Benzolhatásra utaló tünetek előfordulása a megvizsgált dolgozók %-ában

	tiszta benzolt felhasználó üzemben: benzolkoncentráció ?	benzolt és acetont felhasználó üzemben: benzolkoncentráció 220—1300 mg/m³
Leukopenia	50%	Ø
Thrombocytopenia	30%	8,1%
Capillaris resist. csökkenése	50%	Ø
Phenolürítés	?	60%

végzett vizsgálataink eredményeivel, egész más képet kapunk a helyzetről. Ebben a másik gyárban a benzolt szintén oldószerként alkalmazták, de nem egyedül, hanem más vegyületekkel együttesen. Az itt dolgozó 71 egyén közül egynek sem volt 4000 alatti fehérvérsejtszáma, thrombocytopenia 8,1%-ban, tehát a normálisan is észlelhető arányban szerepelt, és ami a legfontosabb, benzolmérgezésben egyetlen dolgozó sem betegedett meg. Ezekkel a negatív észlelésekkel szemben áll két pozitív vizsgálati eredmény. Az egyik szerint igen magas volt a levegőben a benzolkoncentráció: 220—1300 mg/m³ között, ami a megengedhető értéknek a sokszorosa. A másik megállapítás: a vizsgált dolgozók 60%-ában emelkedett volt a vizeletphenolérték, ami feltétlenül fokozott benzolexpozíciót jelent. Benzol-inhalációra tehát volt lehetőség, és kétségtelen, hogy a mérgező anyag a dolgozók szervezetébe került, várható lett volna tehát a benzolmérgezés, vagy legalábbis a korai tünetek kifejlődése. Ez azonban nem következett be és mi ezt annak tulajdonítjuk, hogy az oldószerben benzollal együtt jelenlevő egyéb vegyületek, mintegy ellensúlyozva a benzol mérgező hatását, meggátolták a toxikus állapot bekövetkezését. Ez a megállapítás azonban egyelőre csupán hypothezis, amit experimentális vizsgálatokkal kell még alátámasztani.

Az előadott két példa mutatja, hogy a preventív orvosi vizsgálatok mennyire jelentősek a foglalkozási ártalmak megítélésében. E vizsgálatok gyakorlati értékét mi sem bizonyítja jobban, mint az a tény, hogy ezeket a vizsgálatokat az expozíció pontos meghatározásában semmilyen más hygiénés vizsgálati eljárás nem pótolhatja. Ami pedig a kemizáció egészségügyi vonatkozásait illeti, biztos, hogy a műanyagtermelés nem marad a bevezetőben említett szinten, hanem fokozódik a jövőben és ezzel együttesen fokozódik majd a vegyi anyagok felhasználása is. Ez pedig annyit jelent, hogy a műanyagiparban egyre nagyobb szerephez jutnak a toxikus hatású vegyi anyagok. Az általuk okozott káros következmények, az ipari mérgezések bekövetkezésétől azonban nem kell tartanunk, feltéve, hogy éppúgy, mint az ismertetett esetekben, alkalmazzuk a megelőző orvosi vizsgálatokat és gondoskodunk arról, hogy a hozzájuk kapcsolódó preventív intézkedések teljesüljenek.

Szegedi Orvostudományi Egyetem Közegészségtani Intézete

TALAJÁTERESZTŐ-KÉPESSÉG ÉS A KEMIZÁCIÓ

ANTAL ATTILÁNÉ

A nagyfokú kemizáció következtében a talajok peszticidekkel történő szennyeződése jelentős probléma. Egyes növényvédőszerek felhalmozódhatnak a talajban kultúrnövényt károsító koncentrációban. Ismereteink szerint a talaj DDT-tartalma 7 év alatt csökken a felére és egy emberöltő után is az alkalmazott mennyiség kb. 1/16-od része még kimutatható. A HCH koncentráció talajban 3 év után feleződik, míg a talaj Chlordantartalma 3 évvel a kezelés után gyakorlatilag változatlan. Egyes inszekticidek a talaj biocoenosisának megváltozását idézik elő, míg mások után a talaj hamar regenerálódik. A talajszennyeződés mértékétől függően, a felszíni és talajvizek növényvédőszer tartalma is jelentős mértékben emelkedhet.

A talajszennyeződés mértékének alakulását több környezeti faktor befolyásolhatja. A relatív nedvesség, talajhőmérséklet, valamint a talaj szervesanyagtartalma, mikroflórája és a csapadék, külön-külön és együttes hatásukkal alapvetően meghatározhatják egyes növényvédőszerek sorsát a talajban.

Munkánk célja: laboratóriumi modellkísérletekben feleletet kapni arra, hogy a szerves higanyvegyületek csoportjába tartozó metoxietil-Hg-Cl (Higosan)

1. milyen mélyen hatolhat a talajba és lejuthat-e a talajvízbe,
2. a talajban hol, milyen mélyen kötődik meg,
3. milyen tényezők befolyásolják az adszorbciót?

Modellkísérletekben már *Dubey* és *Freeman* vizsgálta a Linuron és Diphenamid bemosódását, műanyaghengerbe töltött homokos-vályog és iszapos vályog talajokban. *Roberts* és *Wilson* a Chlorprophan adszorbcióját vizsgálta különféle talajokban és talajmélységekben (1965). *Lichtenstein* és munkatársai, többek között chlórozott szénhidrogénekkel és szerves phosphorsaveszterekkel előre kezelt és üvegoszlopokba töltött talajokban figyelték meg a kísérleti anyagok adszorbcióját és áthaladását (1966).

Módszer: Modellünk különböző magasságú (20, 50, 100 cm magas), de egyenlő felületű (4,9 cm^2) alul csiszolattal és csappal ellátott üvegoszlopokból áll. A csövek töltése nemzetközi standard előírásnak megfelelően légszáraz talajkeverékekkel történik. Az egyes üvegoszlopok aljára filterként üveggyapotot

és szűrőpapírt helyezünk és a meghatározott mennyiségű talaj betöltése után az oszlopot tömörítjük úgy, hogy a végét gumidugó furatába szorítjuk és az oszlopot ejtegetjük. A tömörítést addig folytatjuk, míg a talaj felszíne 5 p. alatt 2 mm-nél kevesebbet süllyed. A talajoszlop felszínére szűrőpapírt helyezünk, mely a felszínre vitt víz egyenletes beszívódását segíti elő. Az oszlopokat erre a célra készített állványra szereljük és a csövek fölé rögzített 0,5 literes rázótölcsérből csepegtetjük felszínükre a vizet. A csepegtetés sebességét a talaj vízáteresztő-képessége befolyásolja. A talaj átnedvesítéséhez szükséges vízmennyiséget akkor olvassuk le, amikor a kifolyónyíláson az első csepp megjelenik. Ezt követően az egyenletesen átnedvesített talaj felszínére visszük fel a vizsgálandó anyag vizes oldatát 1 ml-es térfogatban, majd ismét vizet csepegtetünk a felszínre és ezzel megkezdjük a talaj folyamatos átmosását. Az átáramló vizet 50 ml-es frakciókban gyűjtjük. A talaj átmosását addig folytatjuk, míg a vizsgálandó anyag a mintákban még kimutatható. Ezt követően meghatározzuk a mintákban a kísérleti anyag mennyiségét.

Higosan meghatározása: A Higosan meghatározását higanytartalma alapján, az OMI Módszergyűjteményében közölt ditizonos kirázással és titrálással végeztük el.

Vizsgált anyag: a szerves higanyvegyületek csoportjába tartozó Higosan. Kékre festett, nedvszívó, kristályos anyag, Hatóanyaga: 3% metoxietil-Hg-Cl. Alkalmazási területe: fungicid hatású nedves csávázószer. „Erős méreg" jezésű készítmény.

A vizsgált szer a csávázott gabonamagvakkal kerül a talajba. A mezőgazdaságban 1 kh-ra átlagban 1 q gabonát vetnek el. 100 kg csávázott gabona Fodor Pálné OMI 1956—57-es adatai szerint száradás után 1 gr fémhiganynak megfelelő Higosant tartalmaz. 4,9 cm^2 talajfelszínre számítva ez 0,085 gamma fémhiganynak felel meg. Kísérleteinkben az azonos felszínre vitt Higosan mennyisége ennek az értéknek kb. 1500-szorosa.

Eredményeinket táblázatokban foglaltuk össze. Meghatározásaink első sorozatát természetes homoktalaj különböző rétegvastagságain végeztük el.

Az I. táblázat adataiból láthatjuk, hogy a Hg adszorbciója természetes homoktalajban a rétegvastagság növelésével hogyan változik.

I. táblázat

Hg adszorbciója természetes homoktalaj különböző rétegvastagságain

Rétegv. cm-ben	Alkalmazott Hg gamma/ml	Adszorbció átlag %	Meghatározások száma
5	140	17,5	10
10	140	26,5	10
20	140	35,5	15
50	140	50,5	5
100	140	95,0	5

Vizsgálataink szerint az 5 cm-es talajoszlop már 17,5%-át, a 100 cm-es pedig közel 100%-os mértékben megköti a Hg.

Mivel a természetes homok kvarc és agyag keverékéből áll, a következő kísérleti sorozatban megvizsgáltuk egyrészt a *tiszta kvarchomok*, másrészt a *kvarchomok és agyag* különböző keverékeinek adszorbciós tulajdonságát. A II. táblázat feltünteti a Hg adszorbcióját p. a. kvarchomok különböző rétegvastagságain.

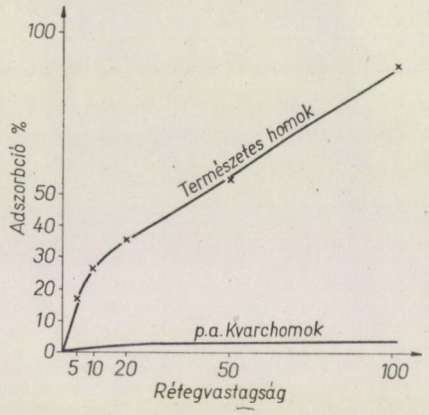
II. táblázat

Hg adszorbciója p. a. kvarchomok különböző rétegvastagságain

Rétegv. cm-ben	Alkalmazott Hg gamma/ml	Adszorbció átlag %	Meghatározások száma
20	140	2,5	3
50	140	5,8	4
100	140	6,0	4

A Hg adszorbcióját a különböző rétegvastagságokon kvarchomokban 2,5—6% között találtuk. A felszínre vitt Hg közel maradéktalanul átmosódott a talajon. Tiszta kvarchomok esetében a rétegvastagság növelése gyakorlatilag nem befolyásolja a Hg kötődését.

A következő grafikon, mely kvarchomokban és természetes homokban tünteti fel a Hg abszorbcióját, jól szemlélteti a feltűnő különbséget.



1. ábra. Higosan adszorbciója p. a. kvarchomok és természetes homok különböző rétegvastagságain

Kvarchomokhoz képest a természetes homoktalaj nagyobb adszorbciós képessége feltehetően annak agyagtartalmával függ össze. Az agyagtartalmú természetes homok megkötőképességének tisztázására vizsgálataink különböző

szintetikusan előállított kvarchomok és agyag keverékéből álló mintákon folytattuk.

Modelljeinkben Magyarország talajtípusaira jellemző szintetikus talajokat vizsgáltuk. A talajkeverékeket az MTA és Agrokémiai Kutató Intézet „A talajok részletes osztályozása a szemcseösszetétel alapján" megnevezésű táblázat szerint készítettük el. A III. táblázat a vizsgált szintetikus talajokban az agyag és kvarchomok %-os arányát tünteti fel.

III. táblázat

Talajtípusok

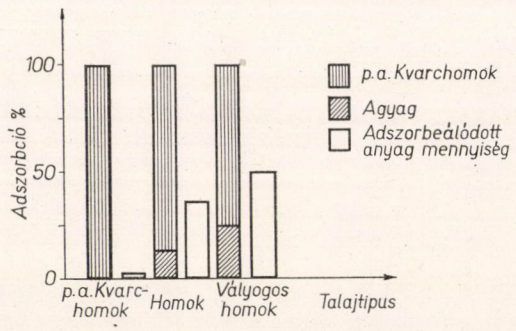
Talajtípusok	Keverési arány %-ban	
	agyag	p. a. kvarchomok
Kvarchomok	0,0	100,0
Homok	12,5	87,5
Vályogos-homok	25,0	75,0
Vályog	47,5	52,5

A Hg megkötődésének arányát pedig az előbb felsorolt szintetikus talajokban a következő adatok szemléltetik (IV. táblázat, 2. ábra).

IV. táblázat

Hg adszorbciója az agyagtartalom alapján 20 cm rétegvastagságban

Talajtípusok	Agyag %	Alkalmazott Hg gamma/ml	Átlag %	Vizsg. száma
p. a. Kvarchomok	0,0	140	2,5	3
Homok	12,5	140	36,5	7
Vályogos-homok	25,0	140	50,0	8
Vályog	47,5	140	100,0	folyamatb.



2. ábra. Higosan adszorbciója az agyagtartalom függvényében 20 cm-es rétegvastagságban

A kvarchomokban, mely agyagfrakciót nem tartalmaz az adszorbció minimális. Homoktalajban, mely 12,5% agyagot tartalmaz a Hg 36%-a megkötődik. 50%-os az adszorbció vályogos-homokban, mely 25% agyagot tartalmaz. A vályogtalaj pedig folyamatban levő kísérleteink alapján úgy látszik már 100%-ban adszorbeálja a Hg.

A kapott eredmények közül a *szintetikus homokon* kapott értéket szeretném kiemelni és *összehasonlítani a természetes homok azonos rétegvastagságában* kapott eredménnyel. A talajfelszínre vitt Hg mennyiségének természetes homokban, 20 cm rétegvastagságban 35,5%-a, szintetikus homokban 36,0%-a kötődött meg.

Ebből nyilvánvaló, hogy a szintetikus homok ugyanolyan mértékben kötötte meg a Hg, mint a természetes homok, és ez feltehetően az utóbbi agyagtartalmával magyarázható.

További kísérleteinkben, ha a talajminták agyagtartalmát növeltük, Hg-megkötőképessége is tovább növekedett. A keveréktalajok nagyobb kötőképességét több tényező befolyásolhatja, pl.: a talajfelület nagysága, minősége, a felületen lejátszódó kémiai kötődések milyensége stb. Az eddigiek mindenesetre arra utalnak, hogy a keveréktalajokban a felület, a kvarchomokhoz képest nagymértékben megnőtt és ez már lényeges szerepet játszik az adszorbcióban. Egyéb tényezők tisztázása további vizsgálatok tárgya.

ÖSSZEFOGLALÁS

Eddigi eredmények alapján a Magyarországon előforduló természetes homoktalajok esetében, a messze fölöslegben alkalmazott szerves higanyvegyület már 100 cm-es talajmélységen belül megkötődik. Ebből joggal feltételezhetjük, hogy a növényvédelmi gyakorlatban alkalmazott Higosan hatóanyaga a természetes homoknál kötöttebb talajrétegekben nem hatolhat a talaj mélyébe a talajvízrétegekig. Természetesen mélybe terjedő talajrepedések esetén a helyzet módosulhat.

Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest

NEHÉZFÉM- ÉS CIÁNSZENNYEZÉS TERJEDÉSE TALAJVÍZBEN

CSANÁDY MIHÁLY

Hazánkban a községek tekintélyes hányadában a lakosság még ásott kutakból nyeri a ivóvizet. A talajvizet felhasználó kutak vizének tisztaságát az emberi környezetből, a talaj felső rétegéből származó természetes eredetű szennyező és esetleg fertőző anyagok közismert módon veszélyeztetik. Az alábbiakban más jellegű szennyezésre: mérgező anyagokat tartalmazó ipari szennyvíz okozta talajvíz-szennyezésre mutatunk be két gyakorlati példát.

Az ipari és mezőgazdasági technológiai folyamatok kemizálódása világjelenségnek tekinthető, ennek következtében a környezetben vegyi szennyeződések fellépésével számolni kell, fel kell készülni az ilyen jellegű ártalmak elhárítására. Esetünkben két községben (Gyál és Maglód) kisüzemi galvanizáló műhelyeknek a talajba jutó szennyvize következtében ásott kutak vize vált mérgezetté. A tapasztalatok közreadása segítséget nyújthat a gyakorlatban nyilván másutt is majd előforduló hasonló esetek felderítéséhez és a felmerülő kérdések megoldásához.

Vizsgálati módszerek

Minden alkalommal helyszíni szemlével egyebekötött mintavétel történt. A vizsgálatokhoz általában 1 liter vízmintát vettünk a kérdéses kutakból és a szikkasztásra kerülő ipari szennyvízből.

A króm meghatározása és a cián ledesztillálása általában a mintavétel napján, de mindenképpen 24 órán belül történt. A nehézfémek meghatározására szolgáló mintát sósavval megsavanyítva tároltuk. A szokásos komponensek (oxigénfogyasztás, klorid, nitrát stb.) meghatározása a vonatkozó szabvány (MSz 448) előírásai szerint történt.

A cián meghatározását az első vizsgálatok alkalmával a szennyvízvizsgálatoknál szokásos ezüstnitrátos térfogatos módszerrel végeztük, paradimetilamino-benzilidén-rodanin indikátor használatával [1]. E módszer érzékenysége azonban az Egészségügyi Világszervezet által (1958) ívóvízre megadott határérték, a 0,01 mg/l-es koncentráció kimutatásához nem megfelelő,

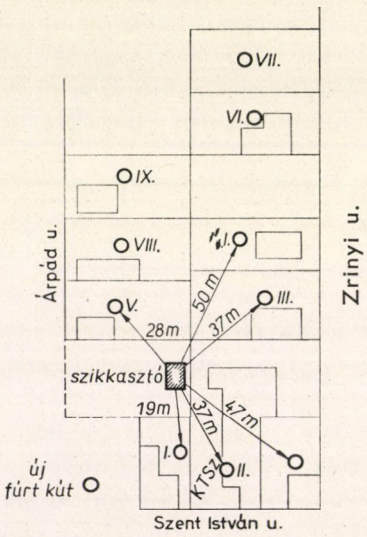
ezért érzékenyebb módszert kellett beállítani. A későbbiekben a kútvízminták vizsgálatára a benzidin-piridines kolirimetriás eljárást (2) alkalmaztuk, fotométeres leolvasással. Meghatározás előtt kénsavas közegből ledesztilláltuk a ciánt. Kromát jelenlétében a megsavanyítás előtt arzenitet adagoltunk a mintához, a cián eloxidálásának a megakadályozása céljából.

A krómot difenilkarbazidos kolorimetriás módszerrel mértük, fotométeres leolvasással (3). Az eljárást tájékoztató kvalitatív módszer formájában a helyszínen is alkalmaztuk.

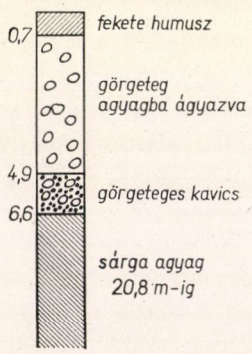
A többi nehézfém *(réz, kadmium, nikkel, cink)* kimutatását és meghatározását polarográffal végeztük (3, 4) ammoniás-ammoniumkloridos alapoldatban. Kis koncentrációk esetén sósavas közegben történő bepárlással töményítettük a mintát.

A vizsgálatok ismertetése

Gyálon kis lakatosműhelyből kifejlődött KTSZ-részlegben fémfeldolgozás és felületkezelés folyik (galvanizáló létszám 20, összlétszám több mint 100 fő). 1955-től 1965 júliusáig kisebb mennyiségben rezezés és nikkelezés folyt, akkor változott a gyártás profilja; azóta horganyozást és kromátozást végeznek jelentősebb mennyiségben.



1. ábra. Gyál, helyszínrajz



2. ábra. Talajréteg szelvény Gyálon

A szakaszosan leeresztésre kerülő öblítővíz meglehetősen nagy töménységű, ciánt és horganyt, illetve — sósavat és kénsavat is tartalmazó oldatban — krómsavat tartalmaz. Ez a szennyvíz a KTSZ telke melletti üres telken nyitott gödörben került szikkasztásra minden előzetes kezelés nélkül. A terület

teljesen sík. Az 1. ábra vázlatos helyszínrajzot, a 2. ábra a felső talajréteg szelvényét mutatja be.

A KTSZ-részleget a saját ásott kútjukból (II.) táplálkozó házi vízvezeték látta el vízzel. A szomszéd magánházban külön házi vízvezeték működött (I.), ennek vizében észlelték először 1965 decemberében a víz sárgás elszíneződését. A MÁV laboratórium krómot mutatott ki a vízben (7) és mérgezettnek minősítette. Erre hivatkozva 1966. január 19-én — a szomszéd háztulajdonos sürgetésére — kérte a KTSZ az OKI-tól e kút és saját kútjuk vizének a vizsgálatát. A mintákban kromátom (I. táblázat) kívül néhány tized mg/l nagyságrendben ciánt és nikkelt találtunk.

I. táblázat

Gyál, a kromáttartalom időbeli változása a szennyezett kutak vizében (I.)
Cr(VI) mg/l.

	I. 19.	I. 22.	I. 28.	II. 11.	II. 25.	III. 29.	IV. 23.
I.	12	12	—	15	11	24	18
II.	4,0	4,0	—	5,0	6,4	10,6	7,6
III.	—	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,10
IV.	—	—	0,10	0,16	0,22	0,28	0,09
V.	—	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02

Január 22-én helyszíni vizsgálatot végeztünk. A vizsgált 7 kút közül a fenti kettőn kívül még egyben, a helyszínrajzon (1. ábra) V.-tel jelöltben találtunk igen kis mennyiségben kromátot. Január 28-án 16 kútra terjesztettük ki a vizsgálatot, amelyet kéthetenként, majd havonta megismételtünk. A krómátra vonatkozó eredményeket mutatja be az I. táblázat (elemi krómra számítva).

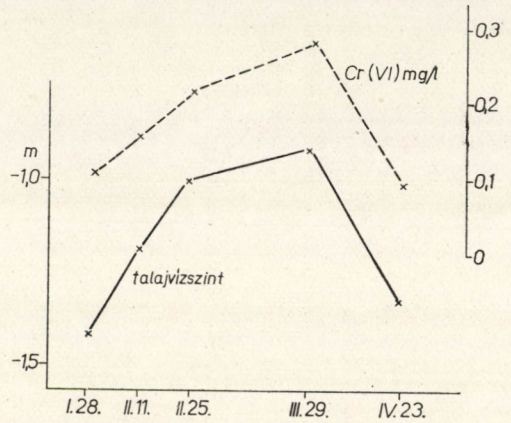
Gyálon és környékén a vizsgálat idején a talajvíz erősen megemelkedett. Az egyes kutakban a mintavételek alkalmával mértük a talajvíz szintjét is. A 3. ábra a talajvízállás és a kromáttartalom összefüggését mutatja be a IV. sz. kút példáján. Az összefüggés meglepően szoros. Ugyanilyen jellegű volt a változás — jóval nagyobb abszolút értékekkel — az I. és II. kútban is. Érdekes a III. kút esete: a szikkasztóhoz lényegesen közelebb van, mint a IV. kút, mégis csak viszonylag későn, a legmagasabb talajvízálláskor jelent meg benne a kromátszennyezés.

A legnagyobb kromátszennyezés idején (III. 29.) a ciántartalom az egyes kutak vizében a következő volt: I. kút: 0,39, II. kút: 0,53, III. kút: 0,010 mg/l; a IV. és V. kút vizében cián nem volt kimutatható.

A szennyezést okozó ipari szennyvíz nagy koncentrációban tartalmazta a szennyező anyagokat. A ciántartalomra 16—55 mg/l, a hatvegyértékű krómtartalomra 106—254 mg/l-es értékeket mértünk. A cián könnyen felszabadítható, ún. szabad cián alakban volt jelen (5). A víz gyengén savas volt (pH

5,9—6,4), előfordult, hogy a szikkasztó környékén (szabadban!) a cianhidrogén szagát érzékeny egyének határozottan érezték.

A szennyezés megjelenésekor a kutak vizének a szokásos komponensekkel mért összetétele is megváltozott. Jól észlelhető volt ez a III. kút esetében, amelyet alkalmunk volt megvizsgálni akkor is, mielőtt még a szennyezés elérte volna. A szennyezés hatására a kloridtartalom 104-ről 207 mg/l-re, a nitrát 230-ról 494 mg/l-re, a keménység 51-ről 94 német fokra, a szulfáttartalom még jelentősebben nőtt, és mindez természetesen a — külön mérhető —



3. ábra. A talajvízállás és a kromáttartalom összefüggése az 1. ábra IV. sz. kútjának példáján

összes sótartalomban is kifejezésre jutott. A változás egyértelműen a szennyezés következménye volt. Az ipari mérgek szempontjából szennyezetlen környékbeli kutak (ide értve az ekkor még alig szennyezett V. kutat is) vizének minősége a talajvízszint emelkedésével nem változott lényegesen.

Az ipari szennyvíznek a szokásos kémiai komponensekkel mérhető hatását mutatja be a II. táblázat. Az ipari szennyvíznek a sótartalom-növelő hatása az adatokból egyértelműen megállapítható.

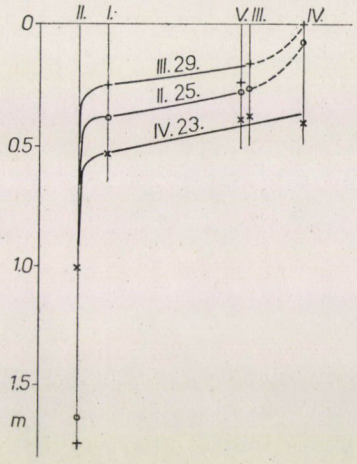
II. táblázat

Ipari szennyezés hatása a szokásos komponensekkel mért vízminőségre (Gyál)

	Klorid	Nitrát	Szulfát	Összes sótartalom	Keménység *német* fok
	mg/l				
A	54—104	130—230	300— 320	830— 980	41—51
B	33—144	44—330		570—1240	28—63
C	183—258	200—490	470—1040	1660—2040	63—93

A = 3 közeli, iparilag szennyezetlen kút (V., VI. és a III. kút a szennyezés előtt)
B = 12 iparilag szennyezetlen, környékbeli kút
C = iparilag szennyezett kutak (I.—IV.)

A vizsgálatok első szakaszában tehát a szennyezés nem terjedt túl messze, nagymértékű szennyezettség csak azokban a kutakban (I. és II.) mutatkozott, amelyeknek vizét gépi úton szivattyúzták, ahol tehát a kialakuló depressziós tölcsér hatása érezhető volt. Az ellenkező irányban ugyanilyen távolságra levő kutak vizében a szennyezettség kicsi volt. Különösen feltűnő ez az V. kút esetében, amely pedig csak 28 m-re volt a szikkasztótól.



4. ábra. A talajvízszint változása a szennyezett kutakban I. (Gyál, 1966)

A KTSZ házi vízvezetéke a talajvízből emelte ki a felhasználandó vizet, és a talajvízbe juttatta vissza. Bizonyos — a használatkor elkerülhetetlen — veszteségekkel lehet számolni, ezért végeredményben kevesebb víz jutott vissza a talajba, mint amennyit kivettek onnan. Ezt látszik igazolni az is, hogy a talajvíztükör ezen vizsgálatok idején mérsékelten lejtett a KTSZ kútja irányában. A 4. ábra a Zrinyi utca vonalával párhuzamos síkra vetítve mutatja be a talajvízszint állását, az észlelt legmagasabb talajvízszinthez viszonyítva. A talajvíz természetes mozgása ebben az időben főleg vertikális irányú volt; nyilván ennek volt köszönhető, hogy a szennyezés — az erősen szívatott két kút kivételével — alig terjedt. A talajvíz megemelkedése azt jelentette, hogy a talaj szűrőhatása — amely csak a talajvíz fölötti talajrétegekben jelentős — minimálisra csökkent, a közeli kutakban a szennyezés koncentrációja megnövekedett. Ezzel magyarázható a szennyezés-koncentráció és a talajvízállás közötti fentebb említett, a 3. ábrán feltüntetett összefüggés, amely tehát csak ezen viszonylag rövid időszakban volt érvényes.

A vizsgálati időszak második részében a helyzet gyökeresen megváltozott. Szeptemberben azt tapasztaltuk, hogy a korábban alig szennyezett V. kút, valamint a kevéssé szennyezett III. és IV. kutak szenyezettsége erősen

megnövekedett, sőt a Zrinyi u. vonalával párhuzamosan nyugat felé még tovább terjedt a szennyezés (III. táblázat). Az I. és II. kutak szennyezettsége lényegében változatlan maradt. Keleti irányban a szennyeződés nem terjedt.

III. táblázat

Gyál, a krómáttartalom időbeli változása a szennyezett kutak vizében (II.)
Cr(VI) mg/l

	66. IV. 23.	IX. 29.	67. I. 5.	III. 3.
I.	18	13		
II.	7,6	8,4	—	11,3
III.	0,10	3,4	1,9	1,3
IV.	0,09	3,4	1,1	0,95
V.	0,02	4,6	8,8	
VI.	0,00	1,4	1,8	1,6
VII.	—	0,00	0,01	0,01
VIII.	0,00	0,02	0,62	2,6
IX.	0,00	(0,01)?	0,00	0,00

Időközben a szennyvizek méregtelenítésére bizonyos intézkedés történt, a szikkasztásra kerülő szennyvíz ciántartalma lényegesen, krómáttartalma is általában kisebb volt már, mint korábban. Az üzem és a károsított lakosság vízellátásának biztosítására megépült egy új, kifogástalan vizet szolgáltató fúrt kút.

A nyugat felé való áramlás okát keresve megállapítható volt, hogy a talajvíztükör-állás megváltozott (5. ábra). Ezzel járt együtt, hogy a szennyezés is terjedt most már nyugat felé. A talajvízmozgás fő oka végső soron abban volt megtalálható, hogy a vízügyi igazgatóság a kérdéses helytől délnyugatra levő ún. gyáli csatornán keresztül a késő tavaszi—nyári hónapokban vezette le a belvizeket, tehát mintegy megszívták erről az oldalról a talajvizet. Ezt a hatást még fokozta, hogy a KTSZ beszüntette a talajvízből való vízkiemelést; helyette a mélységi vízből keletkező hulladékvízzel terhelte tovább a talajt.

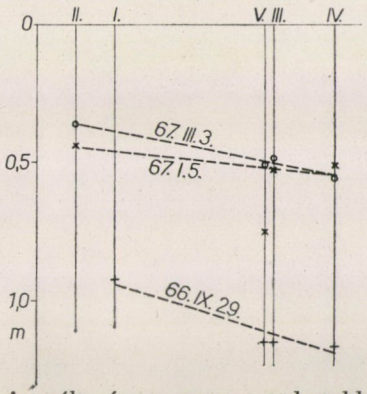
Decemberben még egy további kútban mutatkozott a szennyezés, bár a krómátkoncentráció értékek az V. kút kivételével nem növekedtek.

A szennyezés további terjedésének lehetőség szerinti meggátlása érdekében a KTSZ bevezette, hogy a szikkasztó gödör tartalmát hetenként kétszer kimerik és elszállítják. Az 1967. januári és márciusi talajvízszintmérések szerint azonban ez a talajvíz-tükör természetes lejtését nem befolyásolja, tehát a továbbterjedést sem akadályozza meg.

Az I. és V. kutakba a háztulajdonos — szabálytalanul, engedély nélkül — bevezette a lakás szennyvizét, ill. fürdővizet, az I. kutat le is fedték. Az V. kútban a talajvízbe kerülő szennyvíz mennyiségénél fogva szerepet játszhat

abban, hogy mintegy kiszorítva a vegyileg szennyezett talajvizet, elősegíti annak továbbterjedését. Ezzel magyarázható a VIII. sz. kút szennyeződésének erős megnövekedése.

A IX. sz. kútban egy ízben észleltünk kromátszennyezést, később nem. Itt — bizonyos helyszíni értesülések alapján is — kétségbe vonható, hogy ez egyáltalán a talajon keresztül jutott ide. (A károsítottnak bizonyuló lakosok díjmentesen kaptak kifogástalan minőségű vezetéki vizet!)



5. ábra. A talajvízszint változása a szennyezett kutakban II. (Gyál, 1967)

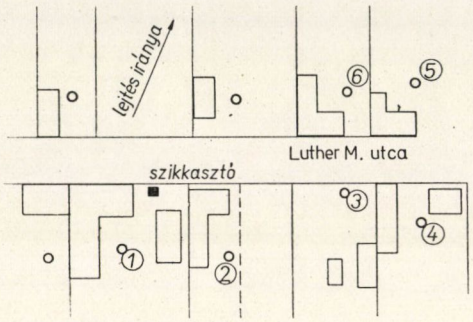
Gyálon tehát a szennyezés lassan terjed nyugati—délnyugati irányban. A szikkasztás teljes megszüntetése után is valószínűleg több évig nyomonkövethető lesz a szennyezés.

Maglódon Vas- és Fémipari KTSZ-ben működik galvanizáló részleg, 6 éve a jelenlegi telephelyen. A létszám — a csiszoló munkásokkal együtt — 30 fő. A gyártási technológia, főleg a gyártás volumene több ízben változott. A vizsgálatok idején a telepen — kis mennyiségben és szakaszos jelleggel — a galvanizáló üzemekben szokásos műveletek nagy része folyt: ciános zsírtalanítás, rezezés, kadmiumozás (ciános fürdőből), nikkelezés, krómozás (savas fürdőből).

A keletkező ipari szennyvíz, amely az öblítés primitív megoldásából adódóan eléggé tömény volt, naponta egyszer — lényegében kezelés nélkül — került a műhely melletti szikkasztó aknába. A szakszerűtlen üzemvezetés következtében gyakran ment tönkre galvánfürdő, ami a talajba jutó szennyező anyagok mennyiségét jelentősen megnövelte.

A terület domborzata változatos, a szikkasztó környéke erősen lejt a közeli patak irányába. A 6. ábrán feltüntetett helyszínrajz mutatja be a környéken levő épületek és kutak elhelyezkedését. A patak az utcával párhuzamosan, tőle kb. 80 méterre folyik. A környék lakói — és maga az üzem is — ásott kútból nyerik az ivóvizet.

Már a helyszínen a kromátra vonatkozóan elvégzett vizsgálat alapján megállapítható volt, hogy a szennyeződés a talajban nem a lejtés irányában, hanem az utca vonalával nagyjában párhuzamosan, a patak folyási irányával is csaknem párhuzamosan terjedt. A mintavételt így a helyszínrajzon feltüntetett kutakra, valamint a szennyezés terjedési irányában később még két, lényegesen távolabbi kútra terjesztettük ki.



6. ábra. Maglód, helyszínrajz

A sorszámmal jelölt kutakból 1966. február 23-án vett vízminták legfontosabb elemzési adatait mutatja be a 4. táblázat. Ipari eredetű szennyezés 4 kút vizében volt kimutatható, a 3. kútban a króm, a 4. kútban a ciántartalom igen jelentős volt. A 2. kútban réz, a 4. kútban kadmiumnyomok is kimutathatók voltak. Az 1. és 6. kútban, valamint a sorszámmal nem jelölt kutakban a galvanizáló szennyvizére utaló szennyezést nem találtunk. Egyébként az összes kút vizének a minősége rossz, de ugyanez a helyzet a községben másutt is: az ásott kutak vize a nagy keménység nitrát- és összes sótartalom miatt ivóvizül nem fogadható el.

Az 1. kút (a KTSZ saját kútja) ugyan mindössze 17 méterre van a szikkasztótól, de magasabban fekszik és nyilván ezért erre nem terjedt a szennyezés. A 2. kút is kiesik a talajvízáramlás fő irányából, ezért itt sem nagy a vegyi szennyezés. Az erősen szennyezett 3. és 4. kút 56, illetve 80 méterre van a szikkasztótól.

A vizsgálatot az első mintavétel után 10 héttel megismételtük. A kutak szennyezettségében nagy változás általában nem következett be. A 2. kút szennyezettsége gyakorlatilag változatlan maradt, a 3. kútban a kromáttartalom kisebb mértékben, a ciántartalom lényegesen (4,0 mg/l-re) nőtt, a 4. kút szennyezettsége lényegesen, az 5. kúté kisebb mértékben csökkent. Az 5. kút vizében a keménység és ezzel együtt az összes sótartalom értéke a szennyezett kutakhoz (3. és 4.) hasonló értékre csökkent. A többi kút vize most is ipari szennyezéstől mentesnek bizonyult.

A IV. táblázatból kiolvasható, hogy a galvanizáló üzem szennyvize által érintett kutak vizében a szokásos kémiai paraméterek értéke is lényegesen nagyobb a környékbeli, iparilag nem szennyezett kutak (1. és 6.) vizében mérhető értékeknél. A 2. kút esetében az eltérés még nem jelentős. A 3., 4. és 5. kút vizében a szulfát és keménység (ezzel együtt persze az összes sótartalom is), a 4. és 5. kút vizében ezenkívül a klorid és nitrát értéke is megnöve-

IV. táblázat

Maglód, szennyezett kutak vizének jellemző adatai
(1966. II. 23.)

	cián	króm(VI)	nikkel	klorid	nitrát	szulfát	össz. só	keménység német fok
	mg/l			mg/l				
1.	0,00	0,00	0,0	157	340	169	1320	51
2.	0,014	0,16	nyom	174	370	268	1540	47
3.	0,14	2,1	1,0	195	370	940	2140	88
4.	1,6	0,08	0,8	273	480	460	2140	63
5.	0,022	0,00	0,0	380	720	550	3280	124
							2420*	64*
6.	0,00	0,00	0,0	179	380	390	1790	52

* 1966. V. 5-én talált értékek

kedett. A völgyfenék felé haladva várható, hogy a talajvíz természetes sótartalma is mutat bizonyos növekedést, (a 6. kútban az 1. kúthoz képest főleg a szulfáttartalom növekedett meg), a közbeeső részen levő kutakban mutatkozó erős feldúsulás, különösen a 3. kút nagy szulfáttartalma és keménysége viszont feltétlenül az ipari szennyvíz következménye.

A szikkasztásra kerülő szennyvíz minősége a leeresztés szakaszos jellege miatt időben erősen változó volt. Néhány tájékoztató vizsgálat szerint literenként 0—500 mg szabad ciánt, 8—300 mg komplex ciánt, 0—10 mg hatértékű krómot, 5—200 mg nagyságrendben rezet, kadmiumot, nikkelt, cinket, ezüstöt és időnként — hidroszulfit adagolása után — háromvegyértékű krómot tartalmazott. Nitráttartalma a felhasznált kútvíznek megfelelő, klorid- és szulfáttartalma — nyilván a sósav- és kénsavfelhasználás következményeképpen — megnövekedett volt. Néha erősen lugos volt a víz (pH > 11).

Az egészségügyi szervek erélyes határozata ellenére a KTSZ az ideiglenes méregtelenítést hosszú ideig nem oldotta meg. Az első vizsgálatok után még közel egy évig tartott ez az állapot, a talajvíz szennyeződése fokozódott.

Érdekes, hogy a legerősebb szennyezés idején sem terjedt szélesebb sávban a szennyezés. A szikkasztótól 56 m-re levő 3. kút vize igen erősen szennyeződött, a ciánkoncentráció maximális értéke a 30 mg/l-t, a hatvegyértékű króm koncentrációja a 40 mg/l-t is meghaladta! (V. táblázat.) A másik két szennyezett kút (2. és 4.) szennyezettsége általában nem növekedett lényegesen.

V. táblázat

A cián- és krómáttartalom változása a 3 erősen szennyezett kút vizében
(Maglód)

	66. II. 23.	V. 5.	XI. 10.	67. I. 5.	III. 3.
2. CN mg/l	0,01	0,03	0,05	0,01	0,00
Cr(VI) mg/l	0,16	0,14	1,4	1,2	0,87
3. CN mg/l	0,14	4,0	5,4	31	22
Cr(VI) mg/l	2,1	2,6	44	23	18
4. CN mg/l	1,6	0,11	0,06	0,02	0,03
Cr(VI) mg/l	0,04	0,0	0,62	0,62	0,49

A legerősebben szennyezett 3. kút esetében a maximális 31 mg/l összes ciántartalomból 5,4 mg/l volt szabad cianid; a későbbi 22 mg/l-ből 14 mg/l; tehát 1967-ben januártól márciusig az össz-ciántartalom csökkenése mellett a szabad cián koncentrációja abszolút értékben is növekedett! Egyébként a kutak vizében levő komplex cián is megbontható volt borkősavval, tehát — az Egészségügyi Világszervezet előírása értelmében (1) — teljes egészében „mérgező cianid"-nak (6) minősült. Ezért a táblázatokban „cián"-ként az összes cianid koncentráció értékét tüntettem fel.

A KÖJÁL, hogy a kérdés rendezésére rászorítsa a KTSZ-t, ideiglenesen bevonatta a méregvásárlási engedélyüket. Ennek eredményeképpen azután végre úgy-ahogy megoldották az ideiglenes méregtelenítést, a szikkasztást megszüntették, a szennyvizet bekötötték a közeli patakba. Tekintettel az eléggé erős talajvízmozgásra, itt várható, hogy kb. (1) év alatt a szennyezést a mozgó talajvíz lakott területen kívülre viszi.

Az elszikkasztott szennyvíz a talajvíz elszennyezésén kívül a szikkasztó közelében levő lakóháznál is okozott problémát. Helyileg erősen megemelte a talajvizet, az felszívódott a falba, padlóba, nedvessé tette a lakást. A vakolatban a krómszennyezés kimutatható volt.*

A vizsgált erősen szennyezett kútvizekből toxikológiai vizsgálat is történt, ennek ismertetése azonban meghaladná jelen tanulmány kereteit.

Következtetések

Az ismertetett két, hanyagságból bekövetkezett talajszennyeződési eset olyan vizsgálatok elvégzésére nyújtott lehetőséget, amely vizsgálatoknak előre megtervezett kísérletként való végrehajtása — legalábbis ilyen méretekben — gyakorlatilag nem lett volna megoldható. Felfoghatók tehát olyan, 1 : 1 méretű modellnek, ahol a feltételek adottak voltak, és azokat nem lehetett tetszés szerint változtatni.

* A vizsgálatot *Horváth Amanda* végezte.

Sík vidéken, agyagos-görgeteges talajban, napi 10 m^3-nél kisebb szennyvízmennyiség elszikkasztása alkalmával, amikor a talajvíz természetes áramlása gátolt volt, a 19, ill. 37 m-re levő, gépi úton szivattyúzott kutak erősen szennyeződtek. Az ellenkező irányban kb. 40—60 m-re terjedt a szennyezés, de csak igen kis koncentrációban. A természetes talajvízáramlás megindulásával a szennyezés terjedése is határozottan megindult, néhány hónap alatt a szikkasztás helyétől 100—120 m-re jutott el.

Lejtős terepen, löszös talajban a szennyezés a talajvíz áramlását követte, oldalirányban kevéssé terjedt szét. A fő áramlási irányban (ami eltért a felszíni domborzat alapján várt iránytól!) 56 m-re levő kerekes kút vizében a szennyező anyagok koncentrációja igen nagy értékeket ért el. A szikkasztásra kerülő szennyvíz itt is csak 10 m^3/nap körüli mennyiség volt.

A galvanizáló üzemi szennyvízben levő mérgező anyagok közül a cink és a háromvegyértékű króm a jelek szerint elég jól megkötődhet az adott talajban, a szennyezés nem terjedt messze. A nikkel, kadmium és réz kevésbé adszorbeálódott, messzebb eljutott a talajvízzel. (Az utóbbi két fém ciánkomplexként.) A szabad cianid és a kromát úgy látszik, gyakorlatilag nem kötődik meg, igen nagy távolságokra eljutott.

Természetidegen vegyi anyagokkal szemben a talaj adszorptív, ill. tisztítóképessége sokkal kisebb, mint a természetes anyagokra vonatkozóan. Ivóvizet szolgáltató talajvíz-kutak esetében az egyébként előírt védőtávolságok (közcélú vízművek kútjainál 50, ill. 150 m) ilyen esetben nem nyújtanak feltétlen biztonságot, mivel a talajjal kölcsönhatásba nem lépő vegyi anyagok — amelyek mérgezőek is lehetnek — a talajvízzel igen nagy távolságra eljuthatnak. Esetünkben kötött (agyag), ill. félig kötött (lösz) talaj esetében 1—1,5 év alatt 100—120 m-re jutott el a szennyezés. Lazább, gyorsabb vízmozgású talajban a terjedés gyorsabb, az ilyen szennyezés akár kilométerekre is eljuthat.

A gyakorlat felé a fentebb ismertetett esetek kapcsán két kérdés vetődik fel.

Egyrészt azt bizonyítja a fenti két példa, hogy olyan kis üzemek is okozhatnak komoly, az emberi egészséget közvetlenül is veszélyeztető talajszennyezést, amelyek tulajdonképpen nem is nevezhetők üzemnek; kicsiny műhelyben, telepengedély és pl. vízjogi engedély nélkül dolgoznak, működésükről esetleg nincs is tudomása a KÖJÁL-nak vagy a vízügyi igazgatóságnak. Az ártalom megelőzésére javasolható az a gyakorlat, amit a jelen esetek nyomán a Pestmegyei KÖJÁL követett: a méregvásárlási engedélyek nyilvántartása alapján ellenőrizni minden ilyen munkahelyen nemcsak a méregtárolás rendjét, hanem a keletkező szennyvíz vagy szilárd hulladék sorsát is.

A másik kérdés az ivóvízminták vizsgálatával kapcsolatos. A szokásos higiénés vízvizsgálat keretében — amely általában beküldött mintákból történik — az elemzés a természetes anyagok és természetes szennyezésjelző

komponensek kimutatására és meghatározására szorítkozik. Mesterséges vegyi anyag kimutatására csak akkor történik vizsgálat, ha azt külön kérik, vagy annak szükségességét a vizsgálatot végző személy a vízminta kísérőirata alapján megállapítja, és a laboratórium be van rendezkedve az illető anyag vizsgálatára. Ha az ilyen természetidegen (pl. mérgező) anyag jelenlétének lehetőségét a vizsgálatot kérő nem jelzi, a laboratórium — a szokásos higiénés vizsgálat alapján — kiadhatja az „ivóvizül elfogadható"minősítést olyan esetben is, amikor a víz pl. ciánnal, vagy akár arzénnel mérgezett! Minden, a gyakorlatban előforduló ártalmas vagy mérgező anyagra minden egyes vízmintát megvizsgálni lehetetlen. Jelenleg még az sem oldható meg — egyébként ez is nagyon gazdaságtalan lenne —, hogy minden mintával toxikológiai vizsgálatot végezzenek.

Így viszont tudatában kell lenni annak, hogy ivóvízminta vizsgálatakor a „Sem vegyileg, sem bakterológiailag nem kifogásolható, jelenleg ivóvizül elfogadható" minősítés általában csak annyit jelent, hogy a vizsgált minta nem tartalmaz olyan *természetes* anyagot, amely az egészségre ártalmas volna vagy a víz szennyezettségére utalna. Természetidegen vegyi anyag (pl. nehézfémek, cián, arzén, DDT, egyéb peszticidek stb.) lehet jelen káros, sőt esetleg mérgező koncentrációban is ! A felelősség itt a mintavevőre hárul. A helyszínen kell alaposan megnézni, nincs-e a kút környezetében olyan lehetőség, ahol vegyi anyag juthat a talajba, ill. a kút vizébe. A szennyezésre lehetőséget nyújt például ipari szennyvíz szikkasztása, ipari hulladék tárolása vagy lerakása, növényvédő vagy rovarirtó szerek, műtrágya vagy egyéb vegyi anyagok raktározása stb. Ilyen esetben a mintavevőnek a vízminta kísérőiratán feltűnően fel kell tüntetnie ezt a gyanút, ill. lehetőséget, pontosan megadva, milyen anyagról vagy anyagokról lehet szó. A vegyi szennyezés a szokásos védőtávolságoknál messzebbről is származhat!

A feldolgozott két esetben a mérgező anyagok megjelenésével egyidejűleg a szokásos komponensek (klorid, nitrát, szulfát, keménység, összes sótartalom) mennyisége jelentősen megnövekedett. Ha rendszeresen vizsgált kút vizében ilyen jellegű változást tapasztalunk, az persze még nem jelent ipari szennyezést, de — ha a változás jelentős, és időjárási faktorokkal nem hozható egyértelmű összefüggésbe — gyanús lehet, és indokolttá tehet helyszíni helyzetfeltáró vizsgálatot.

Ez utóbbi tapasztalat nem általánosítható. Előfordulhat, hogy vegyi szennyezés esetében a szokásos komponensekkel mért vízminőség lényegesen nem változik. Ilyenkor — ha a vegyi anyag nem szagos, vagy egyéb módon nem jelentkezik a vizsgálatkor — a mintavevő hozzállásán és éberségén múlik, hogy kellő időben felismerik-e a víz vegyszeres szennyezettségét.

Mivel a kemizálódás hazánkban is napirendre került, a jövőben ilyen esetek előfordulásával egyre inkább kell számolnunk. És ha már számítunk rá, az ártalom elhárítása és megelőzése irányában is megtettük az első lépést.

IRODALOM

1. International Standards for Drinking-Water. 2-nd Ed. WHO, *Genf.* 1963.
2. *Fleps, W.:* Cián meghatározási módszerek összehasonlító értékelése. VITUKI témajelentés. Budapest, 1961.
3. Standards Methods for the Examination of Water and Wastewater. 12-th Ed., New York. 1965.
4. *Golubjeva, M. T., Stukovszkaja, L. A.:* Poszobije po metodam szanyitarno-himicseszkogo isszledovanyija vodü. Moszkva, 1961. 130—39.
5. *Jenkins, S. H., Hey, A. E., Cooper, J. S.:* Air Water Pollut. Int. J. **10,** 495—519 (1966).
6. *Schlichting, H.:* Ges. Ing. **81,** 248—49 (1960).
7. *Molnár, M.:* Hidrol. Közl. 1967. 8.

E helyen is köszönetet mondok *Haby Ivánné*nak a gyáli kutak geodéziai felméréséért, *dr. Gál Lászlóné*nak, *Orosz Ferenc*nek és a gyáli KTSZ vezetőségének a mintavételeknél nyújtott segítségért, dr. *Kállai Lászlóné*nak a vizsgálatok lelkiismeretes elvégzéséért.

Szegedi Orvostudományi Egyetem Közegészségtani és Gyógyszerhatástani Intézete

A KEMIZÁCIÓ KAPCSÁN FELVETŐDŐ ANAESTHESIOLÓGIAI PROBLÉMÁK

WÉBER TERÉZ, ANTAL ATTILA és BERENCSI GYÖRGY,
az orvostudományok kandidátusa

A succinylcholin számos előnye miatt kedvelt szere az anaesthesiológiának. Lebontása, s így hatásának viszonylag gyors megszűnése a hidroláz enzimek csoportjába tartozó kolineszteráz rendszernek köszönhető. A kolineszteráz szint élettani értékei meglehetősen széles határok közé esnek. A kolineszterázaktivitás bizonyos okok következtében csökkenhet. Így a kolineszteráz aktivitás alacsonyabb volta lehet genetikai eredetű, betegségek következménye, de csökkenhet gyógyszerek és vegyszerek, pl. növényvédőszerek hatására is.

DuBois és *Coon* adatai alapján a foszforsavésztert tartalmazó peszticidek a magasabbrendű szervezetekben jelentősen csökkentik a kolineszteráz aktivitást. *O'Brien* szerint még abban az esetben is számolni lehet az enzim aktivitás napokra terjedő csökkenésével, ha egyébként mérgezési tünet nem nyilvánul meg. Ilyen esetekben feltehető, hogy a csökkent kolineszteráz aktivitás miatt a szervezetbe juttatott succinylcholin izomrelaxans súlyos szövődményt okozhat.

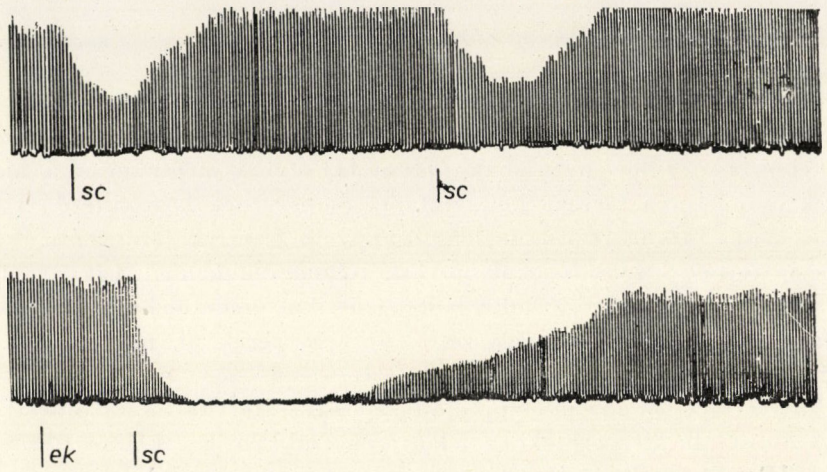
Az említett feltevés alapján célul tűztük ki annak a kérdésnek kísérleti megvizsgálását, hogyan befolyásolják egyes foszforsavészter-tartalmú peszticidek a succinylcholin iránti tűrőképességet. Kísérleteinket 3 csoportban, 3 különböző állatfajjal végeztük.

I. Parathion és succinylcholin vizsgálata ideg-izom készítményen

5 db. 2,3—2,8 kg súlyú, mindkét nemhez tartozó, 1 : 6 arányú chloralose-urethannal altatott macska n. ischiadicus és m.gastrocnemius ideg-izom preparátumát alkalmaztuk. A n. ischiadicus ingerlését 1—2 V-os 12—15 H-es 0,02 sec. impulzus szélességű négyszöghullámú elektromos árammal végeztük platina elektródokkal, folyamatosan, az ingert 10 sec-ként ismételve. Az izom megrövidüléseket Hellige multiscriptorral regisztráltuk.

A succinylcholin hatásának ellenőrzésére „Scoline" készítményből succinylcholinra vonatkoztatva 20—25—30 mikrogramm/kg-nyi mennyi-

ségeket adtunk iv. a macskáknak. Ez a mennyiség 20—40—80%-ban csökkentette az izom összehúzódást kb. 5 percnyi időtartamra. Ezt követően a 20% parathiontartalmú „Ekatox 20"-ból parathionra vonatkoztatva 0,3—0,5—1,0 mg/kg mennyiségeket adtunk iv-an. 5 perc múlva ismételten kezeltük az állatot a succinylcholin előző dózisával. Ez az újabb adag már 90—100% blokkolást idézett elő és hatása is tartósabbnak bizonyult.



1. ábra. Parathion adagolás hatása succinylcholin által kiváltott izomrelaxatióra

A vázolt kísérletek alapján nyert egyik típusos görbét mutatja az 1. ábra, amelyből kitűnik, hogy a succinylcholin hatás parathion egyidejű adására jelentősen megnőtt és megnyúlt.

II. Parathion és succinylcholin akut vizsgálata egereken

Vizsgálatunk első részében 18—22 g súlyú egereken po. megállapítottuk az „Ekatox 20" készítmény parathionra vonatkoztatott LD_{50}-jét. Ugyancsak megállapítottuk a succinylcholin iv. LD_{50}-jét. Ezt 18,5 ill. 0,48 mg/kg-nak találtuk.

A továbbiakban 100—100 éheztetett egeret po. előkezeltünk a parathion LD_{50}-jének 10, ill. 20%-ával. 1 és 3 óra után mindkét állatcsoportnak succinylcholint adtunk iv. különböző mennyiségben.

Az adatokból kitűnik, hogy po. parathionos előkezelés után 1 órával adott succinylcholin toxikusabbá vált, az LD_{50} eltolódott. Különösen szignifikáns ez parathion LD_{50} 20%-ával történt előkezelés után, amikor is az eredetileg 0,48 mg/kg iv. succinylcholin 0,33 mg/kg-ra csökkent, vagyis

I. táblázat

Succinylcholin iv. akut toxicitásának változása parathion előkezelés után egereken

Állatok száma	Parathion		Succinyl cholin LD_{50} iv. mg/kg	19/20 megbiz. hat.	
	dózis mg/kg po.	előkezelési idő, óra		alsó	felső
40	—	—	0,480	0,424	0,542
50	1,85	1	0,415	0,351	0,489
50	1,85	3	0,440	0,385	0,501
50	3,70	1	0,332	0,269	0,408*
40	3,70	3	0,390	0,330	0,456

parathionos előkezelés után 32%-kal kevesebb mennyiségű succinylcholin vált ki azonos hatást. A többi adatnál is észleltünk eltolódást, ez azonban nem tekinthető szignifikánsnak.

Számításainkat Litchfield és Wilcoxon módszerével végeztük.

III. Succinylcholin ip. toxicitásának változása parathionnal történt subakut előkezelés után patkányon

A mezőgazdasági dolgozók a növényvédelmi munka kapcsán hosszabb időn keresztül permetezhetnek parathiontartalmú készítményekkel, az expozíció subakut jelleget ölthet.

Vizsgálataink első részében megállapítottuk a parathion po. és a succinylcholin ip. LD_{50}-jét. Ennek ismeretében 50 db. 140—170 g súlyú patkányt naponta kezeltünk po. a parathion LD_{50}-jének 10%-ával 8 napon át. A 8. napon a parathionos kezelés után 1 órával tízes csoportokban különböző mennyiségű succinylcholint kaptak ip., s így állapítottuk meg az LD_{50}-et.

II. táblázat

Succinylcholin ip. toxicitásának változása parathionnal történt subakut előkezelés után patkányokon

Állatok száma	Parathion dózis mg/kg po.	Előkezelés időtartama	Succinylch. LD_{50} ip. mg/kg	19/20 megb. hat.	
				alsó	felső
40	—	—	2,33	2,19	2,47
40	0,84	8 nap	1,50	1,30	1,73*

A táblázat adataiból látható, hogy 8 napos parathionos előkezelés után a patkányok érzékenyebbé váltak a succinylcholinnal szemben. A succinylcholin ip. LD_{50}-je 2,33 mg/kg értékről 1,50 mg/kg értékre csökkent. Subakut előkezelés után 36%-kal kevesebb succnylcholin mutat azonos hatást, ami a két vegyület együtthatásában már szignifikánsnak tekinthető.

Megbeszélés

A közölt adatok alapján nyilvánvaló, hogy a succinylcholin hatásfoka és toxicitása foszforsavésztertartalmú peszticid expozíció kapcsán megnövekszik. Ez a jelenség nyilvánvalóan a szer által okozott kolineszteráz aktivitás csökkenésének következménye. Ilyen körülmények között a succinylcholin lebontása lassul.

A peszticidek alkalmazása világszerte nagymértékben terjed. Használatuk a DDT visszaszorításával párhuzamosan feltehetően még szélesebb körűvé fog válni. Várható tehát, s ez feltehetően a mezőgazdasági vidékekre vonatkozhatik, hogy a lakosság jelentős része a mezőgazdasági munka bizonyos fázisában igen széles körben dolgozik foszforsavészter típusú peszticidekkel, s nem hanyagolható el azoknak a száma sem, akik ilyen munka kapcsán a szertől kisebb-nagyobb expozíciót szenvedhetnek el, kolineszteráz aktivitásuk csökken. Így az expozíció ténye anaesthesiológiai viszonylatban a succinylcholin iránti tűrőképesség csökkenését jelenti. Az elmondottak alapján kívánatosnak látszik, ha az anaesthesiológus többek között tekintettel van arra is, vajon a kezelt beteg közvetlenül vagy bizonyos idővel korábban nem érintkezett-e kolineszteráz aktivitást csökkentő peszticidekkel.

ÖSSZEFOGLALÁS

Macska-, egér- és patkánykísérletek igazolták azt a feltevést, hogy a kolineszteráz aktivitást csökkentő peszticidek a succinylcholinnal szemben megnyilvánuló érzékenységet növelik. Nincs okunk kételkedni abban, hogy a vázolt modellkísérletekben megnyilvánuló mechanizmus ember esetében is érvényesül. Indokolt tehát succinylcholin alkalmazása előtt a kolineszteráz aktivitás meghatározása elsősorban mezőgazdasági területeken, egyben kívánatos, hogy az anaesthesiológus a peszticid expozícióra nézve is tekintettel legyen a kórelőzményekre.

Ezúton is köszönetet mondunk a Gyógyszerkutató Intézet Pharmakológiai Osztálya vezetőjének, *Dr. Borsy József* főorvosnak a részünkre nyújtott nagyvonalú szakmai támogatásért.

Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest

FELSZÍNI VIZEINK RADIOHIGIÉNÉS VIZSGÁLATA

GAÁL LÁSZLÓNÉ

Az utóbbi évtizedben az ivóvízzel kapcsolatban új probléma jelentkezett. Az atomrobbantások során és a felfutó atomipar hulladékának elhelyezése miatt a talaj- és felszíni vízbe radioaktív anyagok bejutásával kell számolni.

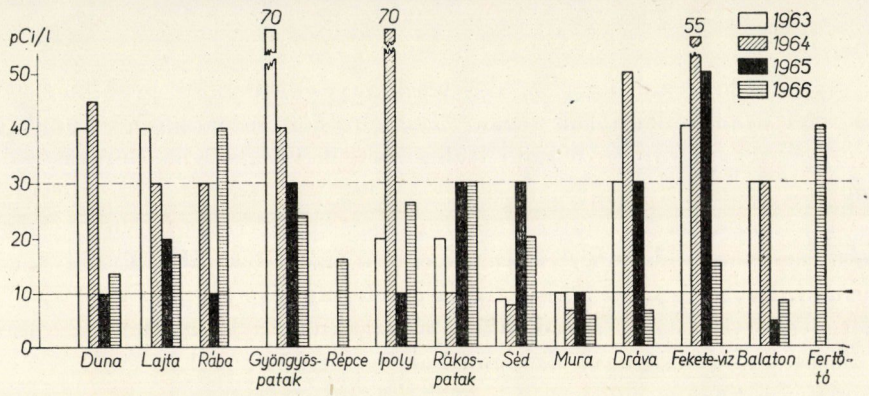
A radionuklidek sajátos tulajdonsága többek között, hogy igen kis koncentrációban is nagymértékben képesek a vizek iszapjában és élővilágában feldúsulni. Ezért, és mert a kisaktivitások élettani és genetikai távhatása még nem teljesen tisztázott, a radioaktív anyagoknak a környezetben való előfordulását közegészségügyi szempontból figyelemmel kell kísérni. A normál körülmények között vízben csak igen kis koncentrációban jelenlevő nuklidek a víz fogyasztása során a teljes sugárexpozíciónak csak egy részét adják, de figyelembe véve nagyfokú akkumulálódási készségüket, közvetlenül, vagy a táplálkozási láncon keresztül — víz, plankton, hal, vagy — víz öntözött talaj, növény — adott esetben az emberi szervezetben is feldúsulhatnak, mint azt aktívabb hallal táplálkozó eszkimóknál, ill. radioaktív anyagban dúsabb vizet fogyasztó lakosságnál megfigyelték.

A felszíni víz radioaktív anyagokkal történő elszennyeződésének klaszszikus példájává vált az amerikai Columbia folyó, mely mellett az első nukleáris üzemek egyike létesült. A kis aktivitással kontinuálisan bevezetett reaktorhűtővíz kb. 10 év alatt a folyó iszapját, planktonját, halait úgy elszennyezte, hogy ma a torkolatnál is kimutathatók a tenger kagylóiban az erőmű nuklidjei (1), és a legújabb vizsgálatok szerint a folyó halállományában feldúsult radioaktív foszfor miatt a halak fogyasztása aggályossá vált.

Szükségessé vált tehát a vizek sugárzóanyagtartalmának felmérése, ill. változásának nyomonkövetése főleg felszíni vizeinkben, mivel folyóink nagy része idegen államból lép az országba olyan vízhozammal, mely a radioaktív szennyvíz bevezetését is lehetővé teszi. Ezért főleg a belépési pontokat mintázzuk, de az országot átszelő nagy folyókat — Dunát, Tiszát — több helyen is vizsgáljuk, különös tekintettel a felszíni vízre telepített ivóvízkivételi művekre.

A vizsgálatokkal elsősorban a mesterséges sugárzóanyagokat kívánjuk

kimutatni, melyek a felszíni vízbe aktív csapadékkal, ill. nuklideket tartalmazó szennyvíz bevezetésével kerülhetnek. Ezek nagy része béta-sugárzó, ezért össz-béta aktivitást határozunk meg. Az elbírálásnál az MSZ 62—61 magyar szabvány által előírt 100 pCi/l, majd 1967-től a 22/1966. Eü. M. sugárvédelmi normákban megadott 10 pCi/l határértéket vettük alapul. Az új, alacsony magyar határérték már tekintetbe veszi a vizek sugárzóanyagainak akkumulációs tulajdonságát.

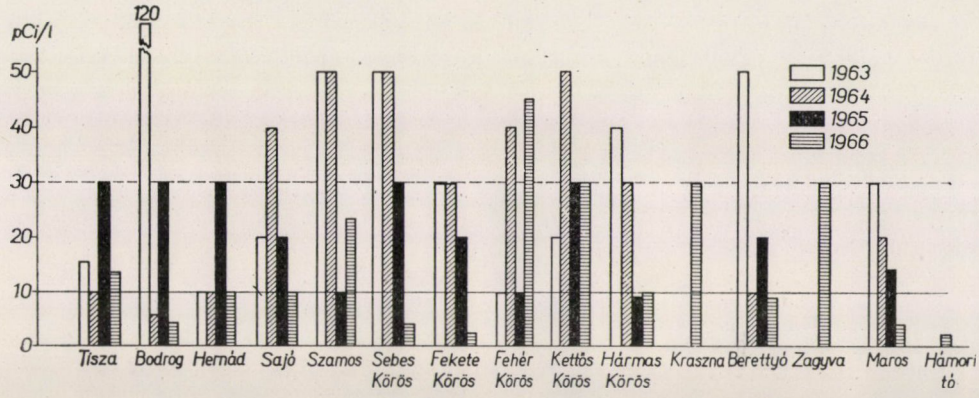


1. ábra. A Duna és mellékfolyóinak össz-béta aktivitása 1963—64—65—66. években

Az 1963. óta mért aktivitások évi középértékét két fő folyamunk, a Duna és Tisza mellékfolyóiként csoportosítva adom meg (1. ábra). 1963-ban, de főleg 1964-ben néhány folyóvizünk aktivitása elég magasnak mutatkozott. Így 1963-ban a Gyöngyös patak és a Bodrog, 1964-ben az Ipoly. Ezekben az években magasabbnak találtuk a Duna vizének aktivitását is. Bár az aktív csapadékhullás és a felszíni vizek aktivitásnövekedése között az irodalom szerint (3, 4) nem egyértelmű az összefüggés, úgy látszik, hogy folyóvizeink radioaktivitását az atomrobbantásokból származó aktív csapadék növelte meg. Az atomrobbantások beszüntetése után ugyanis már 1965-ben csökkent a folyók vizének aktivitása, és ez a csökkenés 1966-ban tovább folytatódott. Hasonló a helyzet a Tisza és mellékfolyóinál (2. ábra), ahol az 1963—64. évi emelkedés után szintén megfigyelhető az aktivitás csökkenése.

A folyóvíz aktivitásának szakaszos mérése mindig csak a mintavétel pillanatnyi állapotát rögzíti. Lökésszerűen leengedett aktivitásokat így megfogni nem lehet. Reálisabb és egységesebb képet kapunk egy folyó radioaktív szennyeződéséről, ha együtt vizsgáljuk vizének, iszapjának és biotópjának radioaktivitását, mivel a víz élő és élettelen lebegő anyagai nagymértékben dúsítják a vízben levő sugárzóanyagokat. Ezek a folyómederben leülepedve idővel esetleg sugárzó szakaszokat képezhetnek, melyekből bizonyos körül-

mények között a nuklidek újból kioldódni képesek, és időszakosan megemelhetik a víz sugárszintjét. Ilyen gócok keletkezését kis mennyiségű nuklidet állandóan szállító szennyvízcsatornánál már tapasztaltuk. Ebből az okból radioaktív szennyvizeknek a befogadóba való leengedését figyelemmel kísérjük, és városaink egyes csatornaszakaszait, szennyvíztelepeit és befogadóit rendszeresen vizsgáljuk sugárszennyezettségre. Bár egyes esetekben a csator-



2. ábra. A Tisza és mellékfolyóinak össz-béta aktivitása 1963—64—65—66. években

nában jelentkeztek a leengedés helyén aktívabb gócok, a szennyvízbefogadóknál radioaktív szennyvíz hatását a vízben és iszapban még nem észleltük.

A felszíni víz iszapjának rendszeres aktivitás-mérését először a Dunánál vezettük be, mivel vizének aktivitása az 1963—64. években egyes szakaszokon az aktív csapadéktól függetlenül megemelkedett, és ez még a budapesti felszíni vízműnél is éreztette hatását. A Duna Szőny—Nagymaros közötti részén már 1959-ben jelezte Darab K. az aktivitás kismérvű növekedését (5). 1965-ben elkezdett, 1966 óta rendszeresen végzett iszapvizsgálataink szerint ezen a szakaszon jelenleg sem a Duna vizének, sem iszapjának aktivitása nem magasabb az átlagnál, a különböző időpontokban és vízhozamoknál vett minták vizsgálati eredménye extrém ingadozást nem mutat.

Úgy találtuk, hogy a belépő Duna iszapjának aktivitása Dunaremetétől Szőnyig nő, onnan kezdve Esztergom, Szob, Nagymarosnál csökken, majd Dömös, ill. Szentendrénél újra a belépési aktivitást mutatja. Budapest alatt Budafoknál ismét kissé emelkedik, innen kezdve Dunaújvárosnál és Mohácsnál csökken az iszap aktivitása. A kilépő Duna iszapjának aktivitása kisebb, mint a belépési ponton.

Vizsgálataink alapján az épülő felszíni vízkivételi művek tervezése és építésekor a folyóvíz hosszabb ideig tartó rendszeres komplex radiológiai

vizsgálata szükséges, a vízkivétel körzetében. Ugyanakkor fel kell mérni a vízkivételi mű feletti szakaszon a sugárszennyezés számbajöhető forrásait is.

A Duna és Lajta vizéből és iszapjából az osztrák szakaszon a Bécsi Dunakutató Állomás végzett vizsgálatokat (6). Eredményeiket a sajátunkkal összehasonlítva az értékek közel azonosak, a svájci és német értékekkel vizeink mért aktivitása nagyságrendben egyezik (7).

Vizsgálataink szerint felszíni vizeink ezideig radioaktív anyaggal nem szennyeződtek el, de a sugárszennyeződés lehetősége az atomipar és a sugárzóanyagoknak a kutatásban, iparban, gyógyászatban történő fokozottabb felhasználásával együtt nő. Ezért a megelőzés érdekében vizsgálatainkat tovább fejlesztjük.

IRODALOM

1. *Foster, R., Honsteadt, J.:* Health Phys. 13, 39 (1967).
2. 22/1966. Eü. M. utasítás. Sugárvédelmi normák.
3. *Straub, C.:* J. AWWA 53, 704 (1961).
4. *Bucksteeg, W.:* Gas und Wasserfach, 106, 1157 (1965).
5. *Darab, K.:* Hidrológiai Közlöny, 1959, 3. szám.
6. *Franz, A.:* Wasser und Abwasser, Band 1962.
7. Föd. Europäischer Gewässerschutz, Informationsblatt, No. 10 (1964).

Budapesti Orvostudományi Egyetem Kórélettani Intézete
és Magyar Néphadsereg Egyészségügyi Szolgálata

TRIORTOKREZILFOSZFÁT KRÓNIKUS KIS ADAGJAINAK HATÁSA A VÉRNYOMÁSRA

GÁTI TIBOR, az orvostudományok kandidátusa, GELENCSÉR FERENC
és SÓS JÓZSEF, MTA lev. tag

Sós professzor úr délelőtti referátumában részletesen tárgyalta a szerves foszfátmérgezések lehetőségeit és következményeit. Ezek közül beszámolt a TOCP hypertenzív hatásáról, azokról az 1959-ben végzett kísérletekről, melyek szerint a TOCP krónikusan kis adagban a szervezetbe kerülve a vérnyomás emelkedéséhez vezet (5). A TOCP idegrendszeri hatásával *Dési* a symposium egyik megelőző előadásában foglalkozott.

Bloch és *Hottinger* (1) 1943-ban leírták, hogy az E-vitamin TOCP-vel szemben méregtelenítő hatású. Később *Meunier* és *Chenavier* (4) közölték, hogy az E-vitamin és a Di-orto-cresyl-succinat a szervezetben ellentétesek, egymás hatását gátolják. Di-orto-cresyl-succinattal mérgezett állatok életben maradnak E-vitamin adagolás esetén.

A TOCP mérgezés esetén embernél jelentkező tüneteket 1952-ben *Borgmann* (2) foglalta össze. A tünetek közül a fájdalom atoniás bénulás a végtagokon, trofikus zavarok, izom fibrillációk és a psychés zavarok emelkednek ki.

Az ismertetett irodalmi adagok alapján felmerül, hogy a TOCP hypertenzív hatását E-vitamin antagonista tulajdonságán keresztül fejti ki. E kérdés vizsgálatára saját kísérleteket végeztünk, melyekben az E-vitamin védőhatását vizsgáltuk TOCP-vel előidézett hypertoniával szemben. A vizsgálatokat négy, egyenként 10 patkányból álló csoporton végeztük.

Az első csoport kezeletlen kontrollként szolgált.

A második csoport a normál táplálékhoz kiegészítésül napi 50 mg E-vitamint kapott (E).

A harmadik csoportnak normál táplálékot és naponta s.c. 20 mg/testsúly kg TOCP-t adtunk (T).

A negyedik csoport egyidejűleg részesült az említett E-vitamin és TOCP kezelésben (T + E).

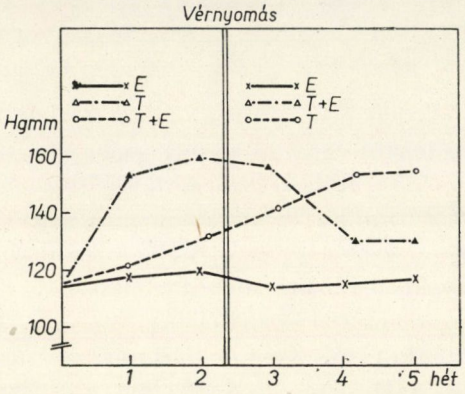
A kísérleti állatok vérnyomását és súlyát hetenként mértük, a kísérlet befejezésekor az állatok leölése után szövettani feldolgozás is készült.

A kapott eredményeket két ábrán foglaltuk össze.

Az 1. ábrán a kísérleti állatok átlagos vérnyomás értékei láthatók.

A kontroll állatok vérnyomása a csak E-vitamin kezelésben részesült állatokéval megegyezett, így itt csak az E-vitaminos csoport vérnyomás görbéjét tüntettük fel. Látható, hogy a TOCP kezelés az első héten szignifikáns vérnyomásemelkedést okoz, a második hét végére kifejezett hypertoniát hoz létre.

Mint látható, a TOCP adagolás mellett az E-vitamin hozzátáplálás a hypertonia kifejlődését megakadályozta.



1. ábra. Triortokrezilfoszfát és E-vitamin kezelés hatása a patkány vérnyomására

Miután az E-vitamin védő effektusa ilyen nyilvánvalóan kiderült, a kísérlet második felében e két csoport kezelését felcseréltük. Az eddig csak TOCP-vel kezelt és hypertoniássá tett csoportnál az E-vitamin hozzátáplálás vérnyomáscsökkenéshez vezetett, ami arra utal, hogy az E-vitamin nemcsak preventive, hanem therápiásan is hatásos. Ebből egyúttal az is megállapítható, hogy a TOCP által okozott elváltozások reverzibilisek.

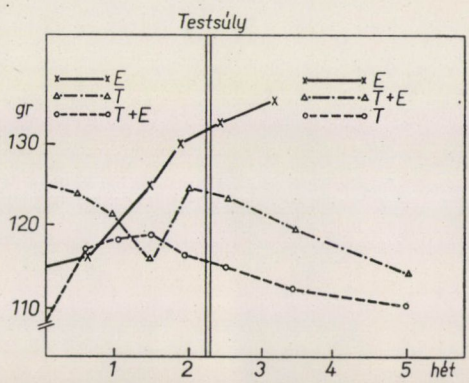
Az egyidejűleg TOCP és E-vitamin kezelésben részesült csoportnál az E-vitamin elhagyása a diétából a tenzió fokozatos emelkedését és hypertonia kifejlődését okozza.

A kísérlet folyamán a testsúly alakulását a 2. ábrán mutatjuk be. A vizsgálatok alatt végig E-vitaminos diétát kapott csoport súlygörbéje a normál kontrollnak felel meg. TOCP kezelés hatására az állatok súlya csökken és a TOCP és E-vitamin együttes kezelés esetében is súlymegállás tapasztalható. A kísérletek második felében a TOCP-hez történő E-vitaminos hozzátáplálás ellenére is csökken a testsúly. Az már természetes, hogy a TOCP-vel és E-vitaminnal történő együttes kezelésből az E-vitamin elhagyása ugyancsak a testsúly csökkenéséhez vezet.

Mint a korábbi és jelen kísérleti eredményekből is láthattuk, a TOCP krónikus kis adagban állatkísérletben hypertoniát okoz. A hatásmechanizmust

illetően a mellékvese súlynövekedése alapján felvetődik a corticosteron hypertonia lehetősége. Az észlelt szövettani eredmények alapján azonban, melyek a vese arterioscleroticus elváltozását mutatták ki, felvethető a renális mechanizmus szerepe is.

A TOCP kezelés hatására észlelt érszövettani elváltozások jó összhangban állnak azzal a ténnyel is, hogy az E-vitamint ma már angiofil vitaminnak



2. ábra. Triortokrezilfoszfát és E-vitamin kezelés hatása a patkány testsúlyára

tekintik. Therápiásan használják coronaria betegségben és más érműködési zavarokkal összefüggő megbetegedésekben.

Mi magunk részéről ezek mellett még egy harmadik lehetőséget is felvetettünk. *Hartroft* és *Best* (3) 1949-ből származó adatai szerint lipotrof faktorokban hiányosan táplált patkányoknál hypertonia lép fel. Minthogy az E-vitamin is idesorolható, a lehetőség ezen mechanizmus kialakulására is fennáll.

Természetesen az is lehetséges, hogy az említett tényezők együttesen és közösen felelősek a TOCP kezelés következtében fellépő hypertoniáért.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kísérleteink egyértelműen tanúsítják, hogy a TOCP kezelés krónikus kis adagban patkányokban hypertoniát hoz létre és a testsúly csökkenéséhez vezet. E-vitamin kezelés a hypertoniát preventive és therápiásan is kedvezően befolyásolja, míg a súlycsökkenést nem védi ki, vagyis a két hatás nem halad párhuzamosan.

IRODALOM

1. *Bloch, H., Hottinger, A.:* Z. f. Vitaminf. **13,** 9. (1943).
2. *Borgmann, W.:* Med. Monatsschr. **6,** 281 (1952).
3. *Hartroft, W. S., Best, C. H.:* Brit. Med. J. **1,** 423 (1949).
4. *Meunier, P., Chenavier, P.:* C. R. Soc. Biol. **143,** 1046 (1949).
5. *Sós, I.:* Vitalstoffe Zivilisationskr. **4,** 15 (1959).

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója. Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor
A kézirat nyomdába érkezett: 1967. VII. 31. — Terjedelem: 23,75 (A/5) ív. 53 ábra + 2 melléklet

67.64158 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

53,— Ft

TARTALOMJEGYZÉK

Gömöri Pál: A Nagy Októberi Szocialista Forradalom 50. évfordulója 235
Böszörményi József, Szita József, Rajka Ödön, Korossy Sándor és *Gózony Marianna:* Erysipelas-kérdés. II. Orbáncos és más bőrbetegekből kitenyésztett streptococcus-törzsek tulajdonságai és szerepük a betegség pathomechanizmusában 239
Földi Mihály, Lakos Antal, Lehotai Lajos és *Sonkodi Sándor:* Generalizált phlebohypertonia hatása a nyirokáramlásra és az oedema keletkezésére modellkísérletben 247
Földi Mihály és *Lehotai Lajos:* Az oedemakeletkezés Starling-féle elméletének matematikai elemzése haemo-lymphodynamikai szempontok figyelembevételével 253
Jellinek Harry, Hüttner István, Kádár Anna, Kerényi Tibor, Konyár Éva, Szemenyei Klára és *Veress Béla:* Új elképzelések és lehetőségek az érpathológiában kutatási eredményeink alapján 265
Horányi Béla: Adatok az epiphysis kórszövettanához 277
Gerő Sándor, Bihari-Varga Magdolna, Virág Sándor és *Végh Márta:* Az intimális lipoid lerakódás mechanizmusának vizsgálata 293
Kelemen Károly, Kecskeméti Valéria, Scultéty László és *Friedmann Tamás:* A békaszívkamra-sejtek aktivitási indexe. A nyugalmi potenciál és a nátriumszállító rendszer aktivitása közti összefüggés elemzése békaszíven cellulin- és adrenalinhatás alapján 305
Sós József: A kemizáció egészségügyi problémái 327
Ubirsy Gábor: A peszticidek káros mellék- és utóhatásának minimalizálása az integrális növényvédelem révén 347
Szabolcs István: Kemizáció és talajtermékenység 359
Nagy Barnabás: Régi lehetőségek és új remények a vegyszeres ártalmak csökkentésére a kártevő állatok elleni védekezésben 367
Josepovits Gyula: Környezetünk peszticid-szennyezéseinek elhárítása, illetve megelőzése 375
Dénes Anna és *Tarján Róbert:* Klórozott szénhidrogének maradékai élelmi és biológiai anyagokban 379
Virág Árpád: A herbicidek mikrobiológiai és molekuláris biológiai aspektusai 385
Sebestyén Olga: A kemizáció kihatása vízi ekoszisztémákban 389
Bordás Sándor, Cieleszky Vilmos, Czeglédi-Jankó Géza és *Avar Pál:* Aldrines szuperfoszfátgyártó üzemben dolgozók expozíciós vizsgálata 393
Cieleszky Vilmos és *Czeglédi-Jankó Géza:* Klórozott szénhidrogének szintjének vizsgálata az emberi vérben és a dinamikus egyensúly 399
Bakács Tibor: Település hygiene és a biológiailag aktív anyagok a környezetben 405
Mórik József: A levegő szennyezettségének mértéke ipari településeinken 417
Farkas Gyula és *Budvári Róbert:* Gázkromatográfiás vizsgálatok foszforsavészter mérgezések post mortem kimutathatóságára 425
Kemény Tibor és *Tarján Róbert:* Kísérletes vizsgálatok a DDT egészségkárosító hatásának megállapítására 431
Kertai Pál, Fáy Kálmánné és *Rácz Pál:* Polimerek daganat-okozó hatásának kísérletes vizsgálata 435
Dési Illés, Sós József és *Farkas Ildikó:* Idegrendszeri vizsgálatok jelentősége kémiai ártalmak korai felderítésében 437
Major Magda, Dési Illés, Farkas Ildikó és *Kertai Pál:* Egy vízderítésre használt koaguláns neurotoxikológiai vizsgálata 445
Juhász Jenő: A hydrazin-származékok kísérletes daganatkeltő hatása 453
Lehotzky Kornélia és *Bordás Sándor:* Experimentális adatok a szerves higanyvegyületek toxikológiájához 463
Pacséri Imre: Műanyagipari ártalmak a preventív vizsgálatok tükrében 469
Antal Attiláné: Talajáteresztő-képesség és a kemizáció 475
Csanády Mihály: Nehézfém- és ciánszennyezés terjedése talajvízben 481
Wéber Teréz, Antal Attila és *Berencsi György:* A kemizáció kapcsán felvetődő anaesthesiológiai problémák 495
Gaál Lászlóné: Felszíni vizeink radiohigiénés vizsgálata 499
Gáti Tibor, Gelencsér Ferenc és *Sós József:* Triortokrezilfoszfát krónikus kis adagjainak hatása a vérnyomásra 503

Megjelent 1967. XI. 13.

Index: 26.501