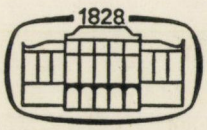
ORVOSTUDOMÁNY

SZERKESZTI: KNOLL JÓZSEF

23
KÖTET

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI



AKADÉMIAI KIADÓ, 1972

1
SZÁM

ORVOSTUDOMÁNY

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztályának
Közleményei

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

BABICS ANTAL, ERNST JENŐ, GEGESI KISS PÁL, GÖMÖRI PÁL, HAYNAL IMRE,
MISKOLCZY DEZSŐ, ZSEBŐK ZOLTÁN

FŐSZERKESZTŐ
KNOLL JÓZSEF

TECHNIKAI SZERKESZTŐ
KNOLL BERTA

SZERKESZTŐSÉG: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 26.
KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V., ALKOTMÁNY UTCA 21.

Az Orvostudomány változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Négy füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

*Az Orvostudomány*ban 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:

Orvostudomány
Budapest VIII., Üllői út 26.

A közlésre el nem fogadott kéziratokat a szerkesztőség lehetőleg visszajuttatja a szerzőhöz, de felelősséget a beküldött kéziratok megőrzéséért vagy továbbításáért nem vállal.

Az Orvostudomány előfizetési ára kötetenként 60 forint. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest V., Alkotmány u. 21. Pénzforgalmi jelzőszámunk 215—11488.), külföldre a „KULTÚRA" Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32. Pénzforgalmi jelzőszám: 218-10990 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 XI., Bókay J. u. 53.
Acta Physiologica szerkesztősége, Pécs, Rákóczi u. 80, Élettani Intézet.

ORVOSTUDOMÁNY

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztályának Közleményei

A szerkesztő bizottság tagjai

Babics Antal, Ernst Jenő, Gegesi Kiss Pál, Gömöri Pál, Haynal Imre, Miskolczy Dezső, Zsebők Zoltán

Főszerkesztő

Knoll József

23. kötet

AKADÉMIAI KIADÓ

Budapest, 1972

ORVOSTUDOMÁNY

23. kötet

TARTALOMJEGYZÉK

Varga Bertalan, Stark Ervin és *Horváth Edit:* Az ACTH hatása az ovárium ösztrogén és progeszteron szekréciójára HCG-vel előkezelt kutyákban 3

Gyurkó György, Bornemissza György, Furka István és *Czehelnik Rózsa:* Ragasztásos éregyesítési kísérleteink tapasztalatai 13

Somogyi Endre: Új szempontok és eredmények az elektropathológiai kutatásban 27

Ralovich Béla, Emődy Levente, Barna Kornél, Brasch György, Márton Erzsébet és *Ternák Gábor:* Orálisan adott élő bélbaktériumok ürítése embereknél. 45

Fenyvesi Tamás: Béta adrenerg receptor mechanizmusok vizsgálata. 53

Knoll József és *Magyar Kálmán:* A monoaminooxidáz-bénítók farmakológiájának néhány aktuális problémája. 87

Knoll József, Magyar Kálmán, Vizi E. Szilveszter, Knoll Berta, Török Tamás és *Jóna Gabriella:* Az agyi szerotonin szerepe a para-bróm-metamfetamin (V-111) farmakológiai hatásaiban. 99

Kellner Béla és *Németh László:* Intravénásan transzplantált daganatok chemotherapiás befolyásolására vonatkozó vizsgálatok. 121

Gömöri Pál: Megemlékezés Farkas Gézáról 137

Babics Antal és *Papp György:* Adatok az elzárt vese vér- és nedvkeringéséhez. 147

Felkai Dénes: Egészségügy és nemzetközi szervezetek — Egészségügyi nemzetközi szervezetek 153

Bálint Péter, Szőcs Éva és *Tarján Éva:* Az intrarenalis nyomás-gradiens, valamint a sorba kapcsolt ér-szakaszok ellenállásának meghatározása normális kutyavesében..... 175

Bálint Péter, Szőcs Éva és *László Katalin:* Az intrarenalis nyomásgradiens, valamint az intrarenalis érszakaszok ellenállása dehydratiós azotaemiában. 189

Bálint Péter, Szőcs Éva és *László Katalin:* Sublimat-mérgezés hatása az intrarenalis nyomásgradiensre és az egyes intrarenalis érszakaszok ellenállására. 203

Bálint Péter, Fekete Ágnes és *Szőcs Éva:* A vese-arteria időleges leszorításának hatása az intrarenalis keringésre 217

Kelemen Károly, Kecskeméti Valéria és *Knoll József:* A cellulin-A hatásának vizsgálata macskaszívfülcsén transzmembrán potenciálmérések segítségével. 231

Papp Mátyás: Az agy barrier-rendszereinek viselkedése különbözőképpen penetráló cholinesterase bénítókkal szemben. I. Fénymikroszkópos hisztokémiai vizsgálatok. 243

Gegesi Kiss Pál, Makói Zita, Sasváriné Szőke Zsuzsa, Sasvári Lajos és *Popper Péter:* A csecsemők éhségsírásának életkorra jellemző sajátosságai. 257

Papp Mátyás: Az agy barrier-rendszereinek viselkedése különbözőképpen penetráló cholinesterase bénítókkal szemben. II. Elektronhisztokémiai vizsgálatok. 267

Bencsáth Pál, Szalay László és *Takács Lajos:* Natrium ürítés és az intrarenalis keringés összefüggése denervált vesén. 279

Forgács Iván és *Gaál Katalin:* A renin-angiotensin rendszer szerepe a vesevérátáramlás szabályozásában. 287

Hársing László, ifj. *Hársing László* és *Bartha Jenő:* Új szempontok az intrarenalis haemodynamikában. 295

Kállay Kálmán, Gazsó József, Kocsis Ferenc és *Varga I. János:* Intrarenalis keringés és renin secretio renovascularis és essentialis hypertoniában. 303

Kövér György, Tost Hilda és *Szőcs Éva:* Vasoactiv anyagok hatása a vesekeringésre és vizelet elválasztásra. 313

Nagy Zoltán: A vese arterio-venosus shunt-jei. 321

Nagy Zoltán, Mészáros Antal, Kalocsai Tamás és *Tóth Csilla:* A vese arteriovenosus anastomosisainak kérdése XII. Traumás shock hatása a systemás keringésre és a vese vérkeringésére. 331
Garzó Tamás: A ciklusos adenozin-3'-5'-monofoszfát biokémiája. 343
Nász István, Kulcsár Gizella, Dán Pál, Sallay Kornélia, Vértes László, Geck Péter, Keskeny Sándor és *Horváth József:* Virusok kóroktani jelentőségének és a lymphocyták szerepének vizsgálata a tápcsatorna egyes betegségeinek pathogenezisében. 357
Kelemen Károly, Kecskeméti Valéria, Knoll József: Cellulin-A hatása a szívizomsejtek „gyors" és „lassú" nátrium-csatornájára. 375
Kelemen Károly, Skolnik Józsa és *Knoll József:* Cellulin-A hatása a szívszövet nátrium-cseréjére. A cserediffúzió farmakológiai befolyásolása. 391
Kelemen Károly: A szívizomsejtek nátriumpermeábilitás szabályozásának modellje. .. 403

ORVOSTUDOMÁNY

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI:

BABICS ANTAL, ERNST JENŐ, GEGESI KISS PÁL, GÖMÖRI PÁL, HAYNAL IMRE, MISKOLCZY DEZSŐ, ZSEBŐK ZOLTÁN

FŐSZERKESZTŐ:

KNOLL JÓZSEF

23. kötet

AKADÉMIAI KIADÓ
Budapest, 1972

Magyar Tudományos Akadémia Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet Kórélettani Osztálya, Budapest

AZ ACTH HATÁSA AZ OVÁRIUM ÖSZTROGÉN ÉS PROGESZTERON SZEKRÉCIÓJÁRA HCG-VEL ELŐKEZELT KUTYÁKBAN

VARGA BERTALAN, STARK ERVIN, az orvostudományok doktora és HORVÁTH EDIT

Közlésre érkezett: 1971. X. 29.

Az utóbbi években kimutattuk, hogy az ACTH kutyában és macskában nemcsak a mellékvesében, hanem az ováriumban is megnöveli az átáramló vér mennyiségét (Stark és mts-ai, 1967; Stark és Varga, 1968). Hörcsögben az ACTH szinte csak az ovárium véráramlását növeli, a mellékvesében alig vagy egyáltalán nem növeli a véráramlást (Varga és mts-ai, 1969). Az ACTH-nak jelenlegi ismereteink szerint az érfal simaizomzatára közvetlen hatása nincs. Feltételeztük, hogy a mellékvesében és az ováriumban a véráramlásnövekedés helyi, funkciónövekedéssel kapcsolatos értágulat következménye. Anösztruszos kutyában azonban az ACTH infúzió nem változtatja meg az ösztrogén szekréciót, progesztron ilyenkor nem vagy alig mérhető a v.ovaricaban (Horváth és mts-ai, 1969).

A HCG a hypophysis gonadotrop hormonok (LH és FSH) egyes tulajdonságaival rendelkezik (Telegdy és Huszár, 1962; Yogo, 1969). Egy HCG infúzió azonban anösztruszos kutyában nem fokozza az ovárium szekréciót, hatását csak több napi kezelés után fejti ki (Telegdy és Huszár, 1962; Romanoff és mts-ai, 1962; Nishizawa és Eik-Nes, 1964).

Kísérleteink célja volt annak megállapítása, vajon az ACTH fokozza-e az ovarium ösztrogén és progeszteron szekrécióját HCG előkezelés után.

Módszerek

30 db 10—15 kg-os anösztruszos nőstény kutyát naponta 100 NE/kg HCG-vel (Choriogonin, Richter) kezeltük öt napon át. A hatodik napon chloralose-urethan narkózisban laparotómiát végeztünk, és kanülöztük a jobb v.ovaricat.

Kísérleteinkben önkontrollos elrendezésben vizsgáltuk 0,5 μg/kg/min szintetikus β1—24 ACTH (Synacthen, Ciba) 10 és 60 perces infúziójának hatását az ovárium véráramlására, ösztrogén és progeszteron szekréciójára. Az ACTH hatásának lezajlása után mértük 1,0 NE/kg/min HCG (Choriogonin, Richter) hatását. Néhány kísérletünkben az ACTH és HCG infúziót 25,0

mg/kg/min cycloheximide (Sigma) után adtuk. (A kísérleti elrendezés további részleteit az ábrákon tüntettük fel).

Az ACTH és HCG infúziót a bal v.femoralisban magasan felvezetett kanülbe adtuk, melyen keresztül a vérvételek szünetében a v.ovarica vérét a szisztémás vérkeringésbe visszavezettük. A vérnyomást Statham nyomásátalakítóval mértük a v.femoralisban. A v.ovaricaból levett vérmennyiséget a kísérlet előtt elvéreztetett kutya vérével a jobb v.femoralison keresztül pótoltuk — lehetőleg úgy, hogy a vérnyomás 100 Hgmm alá ne essék. Azt a kísérletet, amelyben a vérnyomás 80 Hgmm alá esett, nem értékeltük. A véralvadást 3,0 mg/kg heparinnal gátoltuk. A kísérlet végén mindkét ovárium és mellékvese súlyát lemértük.

A v.ovaricaból levett vérmintákból az ösztrogéneket (ösztron, 17-β-ösztradiol) Ittrich (1960) eljárásán alapuló, korábban közölt (Horváth és mts-ai, 1969) módszer szerint mértük. A progeszteron meghatározásánál az extractiót Telegdy és Endrőczi (1961) módszere szerint végeztük, majd a papíron elválasztott progeszteront eluáltuk és Short (1962) általunk módosított módszere szerint fluorimetriásan mértük. Az időegység alatt kifolyt vérmennyiség és a haematocrit ismeretében az ovárium szekréció mértékét ng/minban adtuk meg.

A statisztikai kiértékeléshez „t" próbát és kétszempontos variancia analízist alkalmaztunk.

Eredmények

A HCG hatása az ovárium és a mellékvese súlyára

A HCG kezelés közel kétszeresére növelte az ovárium súlyát. A jobb és bal ovárium súlya között különbség nem mutatkozott, jelezve, hogy a kanülözés a jobb ováriumban számottevő pangást, oedémát nem okozott. A HCG a mellékvese súlyára hatástalan volt (I. táblázat).

1. táblázat

5 napos, napi 100 NE/kg HCG kezelés hatása kutyákban az ováriumok és mellékvesék súlyára

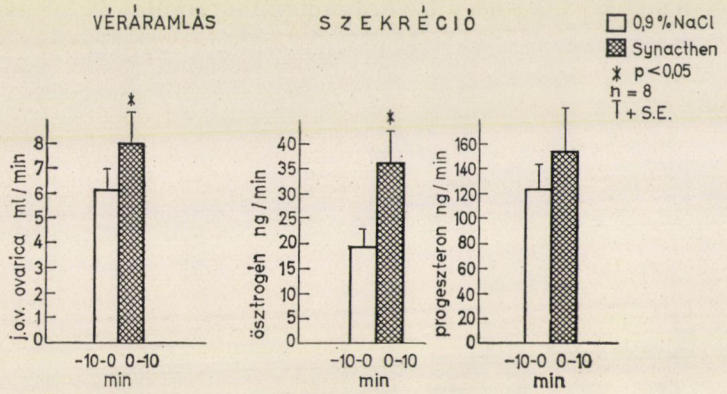
	Ovárium (g)		Mellékvese (g)	
	bal	jobb	bal	jobb
Kontroll	0,70 ±0,11 (6)	0,64 ±0,07	0,83 ±0,10 (6)	0,90 ±0,15
HCG	1,35* ±0,17 (29)	1,26* ±0,13	0,89 ±0,08 (25)	0,88 ±0,08

átlag ± SE
( ) = elemszám
* = $p < 0,05$

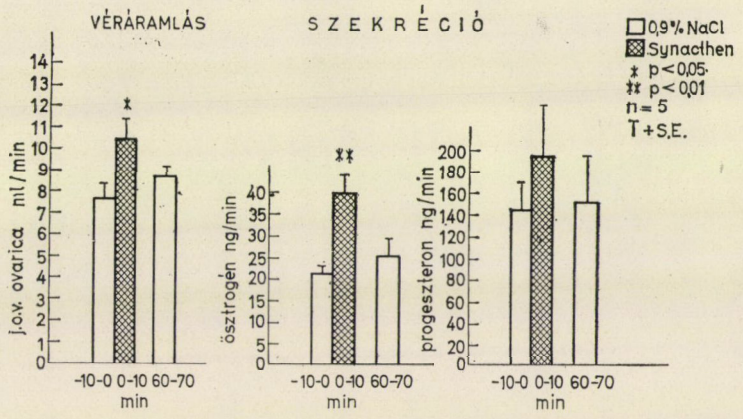
Az ACTH hatása az ovárium véráramlásra és szekrécióra

A Synacthen tíz perces infúziója alatt fokozódott az ovárium véráramlása és ösztrogén szekréciója (1. ábra).

A Synacthen infúzió után egy órával a véráramlás és az ösztrogén szekréció visszatért a kiindulási értékre. A progeszteron szekréció nem változott (2. ábra).

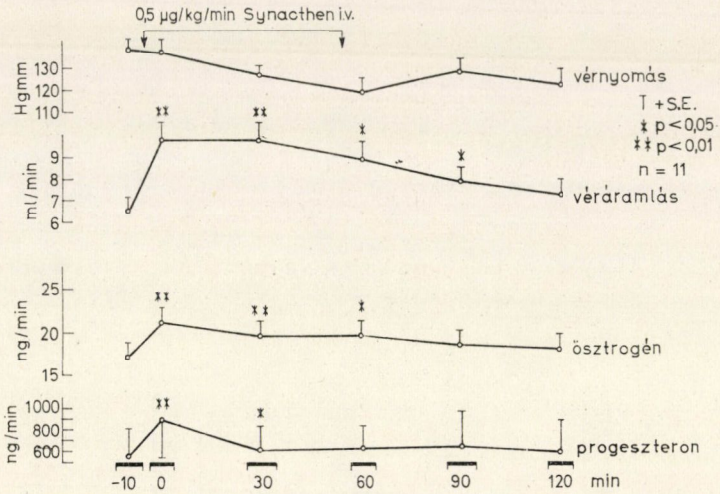


1. ábra. Tíz perces ACTH infúzió hatása az ovárium véráramlásra, ösztrogén és progesteron szekrécióra

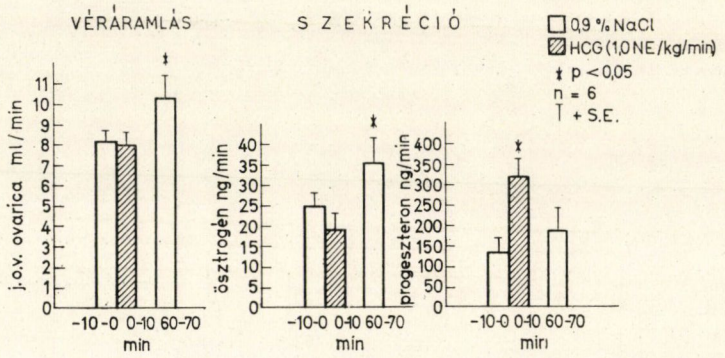


2. ábra. Az ovárium véráramlás, ösztrogén és progesteron szekréció változása tíz perces ACTH infúzió alatt és utána egy órával

Vizsgáltuk, hogy a Synacthen 60 perces infúziója alatt tartósan fokozott marad-e a megnövekedett ösztrogén szekréció. Az infúzió hatására a véráramlás fokozódott és tartósan emelkedett maradt, és az infúzió befejezése után 30 perccel még nem tért vissza a kiindulási értékre. Az egy órás infúzió az ösztrogén szekréciót megnövelte és az infúzió alatt a megnövekedett szinten tartotta. Az infúzió befejezése után 30 perccel az ösztrogén szekréció



3. ábra. Egy órás ACTH infúzió hatása az ovárium véráramlásra, ösztrogén és progesteron szekrécióra



4. ábra. Az ovárium véráramlás, ösztrogén és progesteron szekréció változása tíz perces HCG infúzió alatt és utána egy órával

már visszatért a kiindulási értékre. Megnövekedett a progeszteron szekréció is, növekedése azonban csak átmeneti jellegű volt, már az infúzió befejezése előtt lezajlott (3. ábra).

A HCG hatása az ovárium véráramlásra és szekrécióra

A Synacthen infúzió befejezése után egy órával HCG-t adtunk 10 percen át. Az infúzió alatt nem változott meg az ovárium véráramlása, nem nőtt meg az ösztrogén szekréció, de a progeszteron szekréció jelentősen fokozódott. Egy órával a HCG infúzió befejezése után a progeszteron szekréció visszatért a kiindulási értékre, ugyanakkor fokozódott az ösztrogén szekréció és megnövekedett a v.ovaricából kifolyó vér mennyisége (4. ábra).

ACTH és HCG hatása cycloheximide után

Kutyában a cycloheximide az ACTH hatását a mellékvese kortikoid szekrécióra 5 percen belül gátolta, de az ACTH hatását a mellékvese és ovárium véráramlásra csak 30—60 perc eltelte után gátolta szignifikánsan (Stark és Varga, 1968). In vitro a cycloheximide gátolta az ováriumban a progesztinek (progeszteron, 20α-pregnén) képződését (Gorski és Padnos, 1966).

A Synacthen infúzió a cycloheximide beadása ellenére megnövelte az ösztrogén szekréciót. A véráramlás növekedése nem bizonyult szignifikánsnak. A progeszteron szekréció lecsökkent. 60 perccel a cycloheximide beadása után az ovárium vénás vérben a progeszteron mennyisége már alig volt mérhető, amikor az ösztrogén szekréció visszatért a kiindulási értékre. 70 perccel a cycloheximide beadása után a HCG hatástalan volt mind az ovárium véráramlásra, mind az ösztrogén és progeszteron szekrécióra (5. ábra, „A" kísérlet).

A HCG közvetlenül a cycloheximide beadása után nem növelte meg a progeszteron szekréciót a várakozásnak megfelelően. Ellenkezőleg a progeszteron szekréció lecsökkent. A véráramlás és az ösztrogén szekréció nem változott. 60 perccel a cycloheximide után a progeszteron már alig volt kimutatható az ovárium vénás vérben, de csökkent a véráramlás és az ösztrogén szekréció is. 70 perccel a cycloheximide után az ACTH hatástalan volt mind az ovárium véráramlásra, mind az ösztrogén és progeszteron szekrécióra (5. ábra, „B" kísérlet).

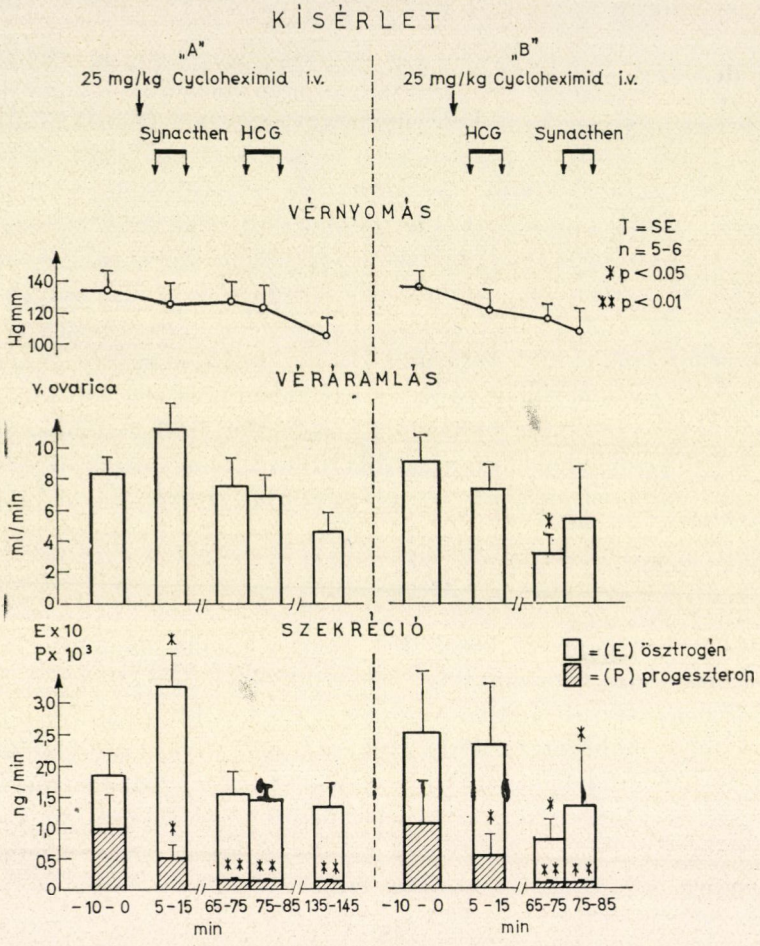
Megbeszélés

A HCG-vel öt napon át kezelt kutyában a hatodik napon, az ACTH az ováriumon átáramló vérmennyiség megnövelésével egyidőben, fokozta az ovárium ösztrogén szekrécióját is. Az egyszeri i. v. ACTH hatása az intravénás HCG hatásától különbözött. A HCG előbb a progeszteron, majd az ösztrogén szekréciót fokozta. Irodalmi adatok szerint a progeszteron szint megnövekedése és az i. v. HCG progeszteron szekréciót fokozó hatása a luteinizáció jele (Telegdy és Huszár, 1962; Nishizawa és Eik-Nes, 1964; Strott és mts-ai, 1969).

Emberben az ACTH fokozza a mellékveséből származó ösztrogének (Sandberg és mts-ai, 1958; Brown és mts-ai, 1959; Baird és mts-ai, 1969) és ketoszteroidok ürítését (Kecskés és mts-ai, 1963). Jogos kérdés, hogy az általunk mért ösztrogén szekréció növekedése nem a mellékveséből származik-e? Ezen lehetőség ellen szól a szekréció gyors növekedése, a perifériás vér jelentősen alacsonyabb ösztrogén szintje. További érv a mellékvese eredet ellen, hogy a hatás a HCG előkezelés eredményeként jött létre, a HCG viszont a mellékvese sexual szteroid szekréciójára hatástalan (Wassermann és Eik-Nes, 1969).

Az elmondottak ellenére nem zárható ki a mellékvese közvetett szerepe. Feltételezték, hogy az emberben a mellékveséből származó DHEA (dehidro-

epiandroszteron) az ovárium ösztrogén termelésében mediátor lehet (Barlow, 1964). Mások adatai ezt nem erősítik meg, mert emberben az ovárium vénás vérben a DHEA magasabb koncentrációban van, mint a perifériás vérben (Aakvaag és Fylling, 1968). Kísérleteink szempontjából ennek jelentősége



5. ábra. ACTH és HCG („A" kísérlet), illetve HCG és ACTH („B" kísérlet) hatása az ovárium véráramlásra, ösztrogén és progesteron szekrécióra cycloheximide után

azért is kétséges, mert a perifériás vér DHEA szintje kutyában az emberhez viszonyítva nagyon alacsony (Oertel és Eik-Nes, 1959). Mégis a mellékvese jelentőségére utal, hogy kutyában a mellékvese vénás vérrel perfundált here tesztoszteron termelése jelentősen fokozódik (Wassermann és Eik-Nes, 1969). Az ACTH azonban a here tesztoszteron termelését nem befolyásolta (Eik-Nes, 1962).

Nincs kísérleti bizonyítékunk arra nézve, hogy az ACTH valóban fokozza-e az ováriumban az ösztrogén szekréciót, vagy csak a hormonok „kimosása" történik a megnövekedett véráramlás révén. A progeszteron esetében az ovárium szövet és a vénás vér szintje párhuzamosan változik (Telegdy és Endrőczi, 1961; Short és mts-ai, 1963). A termelt hormonmennyiség a vérrel fokozatosan elszállítódik (Nishizawa és Eik-Nes, 1964). Az egy órás ACTH infúzió alatt a v.ovaricaban az ösztrogén szint tartósan magas volt, feltételezhető, hogy a megnövekedett szekréció eredményeként.

Az ACTH véráramlást fokozó hatása és progeszteron szint változása között nem látszik következetes összefüggés.

Az ovárium ösztrogén szekréciójának helye a theca interna és az interstitium (Smith és Ryan, 1961). A progeszteron termelődési helye elsősorban a sárgatest (Telegdy és Huszár, 1962; Hammerstein és mts-ai, 1964). Short (1964) által leírt „two cell type" theoria az ösztrogén szekréció helyének a theca interna sejteket, a progeszteron szekréció helyének a granulosa sejteket jelöli meg. Nemcsak a keletkezésük helyében, hanem a szintézis módjában, vagy sebességében is különbség lehet, mert a cycloheximide nem egyformán gátolta az ováriumban az ösztrogén és progeszteron szekréciót. A cycloheximide beadása után 60 perccel a progeszteron már alig volt mérhető a v. ovaricaban, az ösztrogén szekréció pedig csak mérsékelt csökkenést mutatott. Az ACTH az ovárium véráramlást (Stark és Varga, 1968) és ösztrogén szekrécióját cycloheximide után is fokozta, az intravénás HCG viszont hatástalan volt.

Eredményeink szerint tehát, az ACTH véráramlást növelő hatása az ováriumban az ösztrogén szekréció növekedésével lehet kapcsolatos. Mivel az ACTH és HCG hatása az ovárium véráramlásra és hormon szekréciójára különböző, valószínű, hogy az ACTH a gonadotrop hormonoktól eltérő módon fejti ki hatását.

Kísérleteink célja volt annak tisztázása, hogy kíséri-e az ACTH ovárium véráramlást növelő hatását az ovárium szekréció változása, hisz a mellékvese és ovárium szteroid szintézise több pontban egyezést mutat. Az LH in vitro a cholesterin pregnenolonná való alakításával fokozza corpus luteumban a szekréciót (Hall és Koritz, 1964). Az ACTH hasonló hatást fejt ki a cholesterin metabolizmusra a mellékvesekéregben (Stone és Hechter, 1954; Karaboyas és Koritz, 1965). A cyclicus AMP mind az LH (Savard és mts-ai, 1965), mind az ACTH (Haynes és mts-ai, 1960) hatásában fontos szerepet játszik. Az adenyl cyclase aktiválása azonban a célszervben hormonspecifikus. Az ACTH patkány mellékvesében megnöveli az adenyl cyclase aktivitását (Graham-Smith és mts-ai, 1967), de nyúl ováriumban hatástalan az adenyl cyclase aktivitásra, szemben az LH-val (Dorrington és Kilpatrick, 1969).

Az ACTH az ovariális ciklus különböző fázisaiban is fokozza az ovárium véráramlást, míg az ösztrogén szekréciót csak HCG kezelés után. Lehet, hogy az ösztrogén szekréció növekedése HCG kezelés nélkül is létrejön, de a változás

olyan kicsi, hogy módszerünk nem elég érzékeny annak mérésére. Feltételezhető azonban, ellentétben a véráramlást növelő hatással, hogy az ACTH hatása az ovárium szekrécióra csak luteinizációs fázisban, a gonadotrop hormonok hatásával együtt alakulhat ki.

Az a tény, hogy az ACTH nemcsak az ovárium véráramlást, hanem bizonyos körülmények között annak ösztrogén szekrécióját is megnöveli, felveti annak lehetőségét, hogy az ACTH a gonadotrop hormonokkal együtt az ovárium működést fiziológiás vagy pathológiás körülmények között befolyásolhatja. Egyesek szerint az ACTH a gonádműködésre a mellékvese kortikoidokon (Hagino és mts-ai, 1969; Liptrap, 1970), mások szerint a mellékvese sexual szteroidjain keresztül fejti ki hatását (Resko, 1969; Chatterjee és Harper, 1970; Feder és mts-ai, 1971). Ezzel szemben adataink arra utalnak, hogy az ACTH direkt is hat az ováriumra.

Ezúton mondunk köszönetet Folly Gábornak a statisztikai értékelésért, Temesváry Ferencnének, Váczy Eszternek és Horváth Jánosnak a kiváló technikai segítségért.

Összefoglalás

100 NE/kg HCG-vel öt napon át kezelt kutyákban a hatodik napon 0,5 μg/kg/min szintetikus β1—24 ACTH (Synacthen) tíz perces és hatvan perces infúziója megnövelte a v.ovarica véráramlását és az ovárium ösztrogén szekrécióját. A hatás az infúzió befejezése után egy órával lezajlott. A progeszteron szekréció nem növekedett meg.

1,0 NE/kg/min HCG tíz perces infúziója viszont a progeszteron szekréciót fokozta, a véráramlás és az ösztrogén szekréció csak az infúzió befejezése után egy órával növekedett meg. 25,0 mg/kg cycloheximide után közvetlenül adott Synacthen megnövelte az ösztrogén szekréciót, míg a progeszteron szekréció lecsökkent. A cycloheximide után a HCG hatástalan volt.

IRODALOM

Aakvaag, A. és *P. Fylling:* Acta Endocr. **57,** 447 (1968).
Baird, D. T., A. Uno és *J. C. Melby:* J. Endocr. **45,** 135 (1969).
Barlow, J. J.: J. Clin. Endocr. **24,** 586 (1964) .
Brown, J. B., C. W. Falconer és *J. A. Strong:* J. Endocr. **19,** 52 (1959).
Chatterjee, A. és *M. J. K. Harper:* Endocrinology, **87,** 966 (1970).
Dorrington, J. H. és *R. Kilpatrick:* In „The Gonads" p. 27 [Editor; K. W. McKerns] N. Holland Publishing Comp. (1969).
Feder, H. H., K. Brown-Grant és *C. S. Carker:* J. Endocr., **50,** 29 (1971).
Eik-Nes, K. B.: Endocrinology, **71,** 101 (1962).
Gorski, J. és *D. Padnos:* Arch. Biochem. **113,** 100 (1966).
Grahame-Smith, D. G., R. W. Butcher, R. L. Ney és *E. W. Sutherland:* J. Biol. Chem. **242,** 5535 (1967).
Hagino, M., M. Watanabe és *J. W. Goldzieher:* Endocrinology, **84,** 308 (1969).
Hall, P. F. és *S. B. Koritz:* Biochemistry, **3,** 129 (1964).
Hammerstein, F., B. F. Rice és *K. Savard:* J. Clin. Endocr. **24,** 597 (1964).
Haynes, K. C., E. W. Sutherland és *T. W. Ball:* Rec. Progr. Horm. Res. **16,** 121 (1960).

Horváth, E., Stark, E. és *Varga, B.:* Orvostudomány, **20,** 241 (1968).
Ittrich, G.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **320,** 103 (1960).
Karaboyas, G. C. és *S. B. Koritz:* Biochemistry, **4,** 462 (1965).
Kecskés, L., I. Gáti, G. Keller és *E. Loch:* Gynecologia, **156,** 229 (1963).
Liptrap, R. M.: J. Endocr. **47,** 197 (1970).
Nishizawa, E. E. és *K. B. Eik-Nes:* Biochem. Biophys. Acta **86,** 610 (1964).
Oertel, G. W. és *K. B. Eik-Nes:* Endocrinology, **65,** 766 (1959).
Resko, J. A.: Science. **164,** 70 (1969).
Romanoff, E. B., N. Desphande és *G. Pincus:* Endocrinology **70,** 532 (1962).
Sandberg, H., C. A. Paulsen, R. B. Leach és *W. O. Madock:* J. Clin. Endocr. **18,** 1268 (1958).
Savard, K., J. M. Marsh és *B. F. Rice:* Rec. Progr. Horm. Res. **21,** 285 (1965).
Short, R. V.: J. Endocr. **25,** 239 (1962).
Short, R. V.: J. Endocr. **26,** 155 (19623).
Short, R. V.: Rec. Progr. Horm. Res. **20,** 303 (1964).
Smith, O. W. és *K. J. Ryan:* Endocrinology **69,** 970 (1961).
Stark, E., Varga, B. és *Ács, Zs.:* J. Endocr. **37,** 245 (1967).
Stark, E. és *Varga, B.:* Acta Med. Acad. Sci. Hung. **25,** 367 (1968).
Stone, D. és *O. Hechter:* Arch. Biochem. Biophys. **51,** 457 (1954).
Strott, C. A., T. Yoshimi, G. T. Ross és *M. B. Lipsett:* J. Clin. Endocr. **29,** 1157 (1969).
Telegdy, G. és *E. Endrőczi:* Acta Phys. Acad. Sci. Hung. **20,** 277 (1961).
Telegdy, G. és *L. Huszár:* Acta Phys. Acad. Sci. Hung. **21,**-339 (1962).
Varga, B., E. Stark, L. Csáki és *J. Marton:* Gen. Comp. Endocr. **13,** 468 (1969).
Wassermann, G. F. és *K. B. Eik-Nes:* Acta Endocr. **61,** 33 (1969).
Yogo, I.: Endocr. Jap. **16,** 215 (1969).

Debreceni Orvostudományi Egyetem Kísérletes Sebészeti Intézete

RAGASZTÁSOS ÉREGYESÍTÉSI KÍSÉRLETEINK TAPASZTALATAI

GYURKÓ GYÖRGY*, BORNEMISZA GYÖRGY**, FURKA ISTVÁN***
és CZEHELNIK RÓZSA

* az orvostudományok kandidátusa
** az orvostudományok doktora
*** az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1972. II. 15.

A műanyag ragasztószerek alkalmazása egyre inkább terjed, s tekintve, hogy intézetünkben ezeket az anyagokat számos területen, így az érsebészet területén is kipróbáltuk, a több mint 5 évre visszamenő több száz esetre kiterjedő megfigyeléseinket célszerűnek látjuk ismertetni —. Jelen munkánkban csak a ragasztók alkalmazásának érsebészeti vonatkozásaival foglalkozunk, de ezek összhangban állnak más területeken e szerekkel nyert tapasztalatainkkal.

A gondolat, hogy ragasztószereket lehetne felhasználni az érsebészetben, nem új, *Brewer* (1904) már a századfordulón megkísérelte kutya arteria femoralisának helyreállítását ragtapasz segítségével. A sikertelenségtől eltekintve, ez még nem is nevezhető a mai értelemben vett érragasztásnak. A műanyagipar előretörése tette lehetővé, hogy *Hurwitt* (1960), *Seligman* (1960) munkacsoportjai számos anyag kipróbálása után a methyl-2-cyanoacrylatot alkalmasnak találták élő szövetek egyesítésére. Ezt követően több olyan ragasztóanyagot állítottak elő gyárilag is, amelyek a sebészeti kívánalmaknak megfelelnek. Ezek használata egyre inkább elterjedt az utóbbi 10 év alatt.

A sebészeti ragasztóanyagok használatával kapcsolatban megkívánjuk, hogy az összetapadás testhőmérsékleten hőképződés nélkül jöjjön létre, a szöveti nedvek jelenléte ne akadályozza a folyamatot, lényeges szöveti izgalmat ne okozzon, ne legyen carcinogen hatású, felszívódjon és természetesen kellő szilárdságú összetapadást hozzon létre addig is, amíg a szövetek egyesülésének biologiai folyamata a végső eredményt nem biztosítja. Az érsebészetben fontos követelmény az is, hogy a megragasztott erekben thrombus ne keletkezzék.

A ragasztóhatáson túlmenően a vizsgálatok főleg arra irányultak, hogy felmérjék azt a szöveti reakciót, amelyet a ragasztók jelenléte okoz. Ennek során megállapítást nyert, hogy a mérsékelt sejtes beszűrődésben kezdetben inkább a leukocyták, majd a lymphocyták, histiocyták és fibroblastok domi-

nálnak, később a ragasztóanyag szigetek körül idegentest óriássejtek jelennek meg. A fibrocyták felszabadulása és phragmentálódó ragasztószemcsék közé bevándorlás után a szöveti kép az enyhe chronicus gyulladásnak felel meg, mely a ragasztó felszívódásával ér véget. Az egyes ragasztóanyagok között azonban jelentős különbségek vannak a szöveti reakció vonatkozásában, s az a nézet alakult ki, hogy a hosszabb oldalláncú termékek kevésbé szövetizgatók.

A ragasztó felszívódási idejét tekintve az irodalmi adatok eléggé eltérőek. A methyl-2-cyanoacrylat 3—4, az aethylcyanoacrylat 5—7 hónap alatt szívódik fel. A buthylszármazékok felszívódási ideje kb. fél évre tehető, de meg kell jegyeznünk, hogy tapasztalataink szerint azonos anyag felszívódási ideje is változhat az alkalmazási módtól, ill. a felhasznált anyag mennyiségétől függően. Az összefüggő filmet alkotó ragasztóréteg lassabban szívódik fel, mintha ugyanezt a mennyiséget apróbb pontok formájában alkalmazzuk.

A napjainkban forgalomban levő sebészi ragasztószerek alkalmazása kapcsán daganatképződést sem mi, sem mások nem tapasztaltak.

A modern ragasztóanyagok felhasználási területei közül elsősorban az érsebészeti vonatkozásokat emeljük ki. *Dutton* (1956) már a cyanoacrylatok korszaka előtt megpróbálkozott az aneurysma-fal külső megerősítésével methylmethacrylat segítségével. *Ronis* és *Selverston* (1958, 1961) aneurysmák falának megerősítésére polyvinylchloridot és epoxypolyamidot használtak. *Coe* és *Bondurant* (1964) erre a célra már az Eastman 910-es jelzésű methyl-2-cyanoacrylatot használták, de ezzel kapcsolatban ők és mások is néhol szövetnecrosist és thrombusképződést észleltek. *Nathan* és mtsai (1960) 28 különböző szintetikus anyagot próbáltak ki s a cyanocrylatokat általában alkalmasnak találták sebészeti célokra, így pl. kutyák hasi aortáján ejtett hosszirányú sebzések zárására is. *Healey* és mtsai (1961) 120 átvágott nagyvena ragasztásos anastomosisát vizsgálva az intima korai restitutióját észlelték és csak kisfokú gyulladásos jelenséget tapasztaltak. *Ave* és mtsai (1963) aorta és szívincisiók ellátása során értek el jó eredményeket. *Gottlob* és *Blümel* (1968) nyulak hasi aortáját és vena cava inferiorját különböző cyanoacrylat származékokkal ecsetelve a venánál az első napokban endothel károsodást észlelt, mely két hét alatt regenerálódott. Az aortánál az endothel akkor is ép maradt, ha a mediában kisfokú necrosis keletkezett. Az általuk vizsgált anyagok közül a buthyl-cyanoacrylat származékokat találták a legalkalmasabbaknak.

A teljességre való törekvés nélkül a hazai szerzők közül hivatkozunk *Dubecz* és mtsai (1971), *Nemes* (1969, 1970), *Szentgáli* és mtsai (1969) munkáira, akik a ragasztásos éregyesítéssel, ill. ezzel kapcsolatos experimentális kérdésekkel, vagy klinikai vonatkozású problémákkal foglalkoztak.

Még nagyon soká sorolhatnánk a különböző szerzők idevonatkozó eredményeit, de összegezésként megállapítható, hogy napjainkban főleg a buthylcyanoacrylat származékokat használják fel a szövetek egyesítésére az érse-

bészet területén is. Az eredményeink értékelése előtt már itt tapasztalataink alapján felhívjuk a figyelmet arra, hogy nem csak az anyag minősége, hanem ennek felhasználási módja is lényeges az eredmény szempontjából; a vastag, esetleg több rétegben alkalmazott kenetek ugyanis hátrányosak, nem csak azért, mert ezek lassabban phragmentálódnak, szívódnak fel s nagyobb szöveti reakciót okoznak, hanem azért is, mert ezek kevésbé rugalmasak, leválhatnak a ragasztott felületekről az összes ezzel járó következményekkel.

Saját idevonatkozó tapasztalatainkat 500 eset kapcsán ismertetjük, bár időközben ezt a számot már lényegesen túlhaladtuk. Nem csak az erek hosszirányú incisioinak egyesítésére, vagy harántul átmetszett erek ragasztására alkalmaztuk ezeket az anyagokat, hanem az ún. foltplasztika kapcsán is. A szerzők egyike (2) coronariák ragasztását végezte el kutyákon úgy, hogy az arteria coronaria ramus descendens anteriorján a pericardium parietáléjából nyert anyaggal foltplasztikát végzett és a tapasztalatai igen jók voltak. Végeztünk még kis és nagy ereken teljesen varratnélküli éregyesítést is, amikor a ragasztószer összetartó hatását az ugyancsak felszívódó Surgicellel erősítettük meg *Bornemisza* és *Furka* (1971) s az eredmények olyan jók voltak, hogy az anastomosisok helyét csak sorozatosan végzett szövettani vizsgálatokkal sikerült megállapítani. Legtöbbször azonban a ragasztóanyagot éregyesítések esetében, nem teljesen magában, hanem néhány varrattal kombinálva használjuk, mert igy biztonságosabbnak látszik. *Bornemisza* és *Gyurkó* (1969). A ragasztás előnyeit főleg kis átmérőjű erek egyesítésénél tapasztaltuk (*Gyurkó* 1969), nagy erek esetében a varratok alkalmazása könnyebb, szűkületet alig okoz s a ragasztóanyag kiegészítő alkalmazására csak makacsabb, pontszerű vérzések ellátása során kerül sor. Kis erek esetében *Gyurkó* (1967) az egyesítést legtöbbször paraffinozott polyaethylen cső fölött végezzük, melyet utólag egy átvágott oldalág helyén, vagy külön nyíláson húzunk ki. Ezt az eljárást még olyan kis átmérőjű csöves képlet, mint a kutyák ductus deferense esetében is sikerrel alkalmaztuk. *Bornemisza* és *Furka* (1970).

Kísérleti módszer

Kísérleteinket különböző súlyú és mindkét nembeli kutyákon végeztük. Az állatokat morphin előkészítés után barbiturát származékokkal altattuk. A hasi ereket median laparotomiás metszésből a nyaki ereket középső nyaki behatolásból, az arteria femoralisokat hosszanti inguinalis metszésből tártuk fel. Összesen 500 éregyesítést végeztünk. A műtétek egy része kizárólagosan a különböző ragasztási eljárások kidolgozása és testelése céljából történt. Eseteink másik részében a ragasztókat rutinszerűen alkalmaztuk a legkülönbözőbb kísérletes érsebészeti műtéteinkben, így pl. a különféle májtransplatantiós eljárások kapcsán.

Ragasztóanyagként az Aron Alpha A Sankyo-t, a Histoacryl-N-blau készítményeket, valamint Vulnocollt használtunk. A tartóöltésekhez Ethicon, valamint Medicor gyártmányú atraumaticus tűbe rögzített 4—5 0-ás selyem, polyamid és polyester fonalakat alkalmaztunk.

Kísérleteink 4 nagyobb csoportba oszthatók, hogy azokat a hasi aortán, kis átmérőjű 4 mm alatti arteriákon, a vena cava inferioron, vagy kis lumenű 4 mm átmérő alatti venákon végeztük.

I. táblázat

Ragasztással kombinált műtéti típusok a hasi aortán	Megfigyelési idő napokban	Az esetek száma			Átjárhatóság %-ban
		összesen	átjárható	elzáródott	
Vég a véghez anastomosis sínezéssel, Surgicellel körülvéve	5—250	7	6	1	86,0
aorta és saját vena között varrással	2—150	20	16	4	80,0
aorta és Rico műér között varrással	2—150	16	12	4	75,0
aorta és auto-alloplasztikus anyag között varrással	2—240	8	5	3	63,0
Vég az oldalhoz anastomosis aorta és kisebb arteriák között varrással	1—180	10	6	4	60,0
aorta és auto-alloplasztikus anyag között varrással	2—240	5	3	2	60,0
Hosszvarrat (3—7 cm)	1—150	17	16	1	94,0
Distalis intima szegély rögzítése öltés nélkül	1—150	17	16	1	94,0
Összesen		100	80	20	80,0

A hasi aortán végzett műtétek száma 100 (I. táblázat). Az átmetszett hasi aorta között két esetben úgy készítettünk anastomosist, hogy a lumenbe megfelelő méretű polyaethylen csövet helyezve az egymáshoz közelített érvégeket Surgicellel körülvéve, azt ragasztóval átitattuk, majd a megragadás után a belső sínt kis incisios nyíláson át eltávolítottuk, az utóbbit is Surgicellel ragasztottuk le.

A hasi aorta és a vena jugularisból nyert saját vena transplantatum között 20 esetben készítettünk a szokásosnál ritkábban varrt anastomosisokat, amelyeket a tartóöltés kifeszítése után ragasztóval tettünk hermetikussá. Hasonló módon készítettünk anastomosisokat az aorta és a Rico polyester prothesis, valamint az auto-alloplasticus transplantatumok között 16, ill. 8 esetben. Az utóbbiakat úgy képeztük, ki, hogy az aorta szomszédságába műanyag hálóval bevont methyl-metacrylat hengert implantaltunk, majd 6—8 hét után a kialakult, a hálót is magába foglaló fibrocollagenosus csöveket az

aortába ültettük. Vég-a-véghez anastomosisokat, összesen 51 esetben készítettünk.

Vég-az-oldalhoz anastomosist készítettünk a hasi aorta és kisebb arteriák között ragasztóval tömített varratokkal 10 esetben. Ezen arteriákat rendszerint a szájadékot körülvevő „folt"-tal ültettük be az aortába. 5 esetben alkalmaztuk a ragasztót auto-alloplasticus pótlásoknál a varrat kiegészítésére.

II. táblázat

Ragasztással kombinált műtéti típusok a kis kaliberű arteriákon	Megfigyelési idő napokban	Az esetek száma			Átjárhatóság %-ban
		összesen	átjárható	elzáródott	
Vég a véghez anastomosis					
sínezés nélkül, 2 tartóöltéssel	5—230	5	3	2	60,0
sínezéssel, 2 tartóöltéssel	5—230	4	4	0	100,0
sínezéssel, fasciával körülvéve	5—230	5	3	2	60,0
sínezéssel, öltés nélkül, Surgicellel körülvéve	5—250	26	17	9	65,0
sínezéssel, varrattal, Surgicellel körülvéve	1—5	26	21	5	81,0
sínezéssel, varrattal, arteria lebeny ráragasztva	1—5	17	13	4	76,0
Hosszincisio zárása					
sínezéssel, 2 tartóöltéssel	5—230	10	8	2	80,0
sínezéssel, venafolttal	5—230	8	7	1	88,0
sínezéssel, fascia folttal	5—230	8	7	1	88,0
sínezés nélkül, pericardium folttal coronarián	7—400	20	18	2	90,0
sínezés nélkül, polyester velour folttal	5	4	4	0	100,0
sínezés nélkül, auto-alloplasztikus folttal	6—390	3	2	1	67,0
Haránt incisio zárása					
1 öltéssel és ragasztással	1—180	4	3	1	75,0
Invaginatiós anastomosis	5—180	60	50	10	83,0
Összesen		200	160	40	80,0

Az aortán készített 3—7 cm-es, ritkán behelyezett tovafutó varratok zárásának teljessé tételére 17 esetben alkalmaztunk ragasztót. A thrombendarterectomia modelljeként elvégzett intimafosztásos kísérletekben a distalis intimalépcső rögzítésére is ragasztót alkalmaztunk 17 alkalommal.

4 mm alatti arteriákon összesen 200 éregyesítést hajtottunk végre. (II. táblázat.) A vég-a-véghez anastomosis készítés alábbi módozatait próbáltuk ki. Belső sínezés nélkül két tartó öltéssel 5 esetben készítettünk anastomosist. 4 esetben polyaethylen belső sín felett két tartó öltéssel és ragasztással készítettünk szájadékot. További 5, ill. 26 alkalommal a belső sín felett összefektetett érvégeket ragasztóval megkent fascia csíkkal ill. ezzel átitatott Sur-

gicellel vettük körül. A heterotopicus májtransplantatiós kísérleteink kapcsán az art. lienalist a homoioplasticus art. hepaticával belső sín felett összevarrtuk, majd 26 esetben Surgicel, 17 alkalommal az arterián hagyott lebeny ráragasztásával rögzítettük. Készítettünk invaginatiós technikával is anastomosisokat 60 esetben oly módon, hogy a proximalis ércsonkba fonalat öltve és azt a distalis csonkba kb. 15 mm-re duplán beöltött fonállal húztuk be, majd az érszintek átrendezésével a véroszlop sínező hatását felhasználva a kettős ércsövet összeragasztottuk és az öltést eltávolítottuk.

A 10—20 mm-es hosszincisio zárására különböző módszereket alkalmaztunk, 10 esetben a két tartó öltéssel összefektetett peremeket belső sín felett összeragasztottuk, továbbá 6—8 esetben saját vena, ill. fascia folttal ragasztottuk le. A vastag selyemfonál alávezetésével időlegesen leszorított bal art. coronaria ramus descendensén ejtett hosszincisiokat 20 esetben pericardium folt ráragasztásával fedtük. Zártunk arteriotomiás metszéseket art. iliacakon polyester velour, ill. auto-alloplasticus foltokkal 4, ill. 3 esetben.

Harántincisiós nyílásokat 4 alkalommal zártunk egy öltéssel és ragasztóval.

Nagy venákon az alábbi műtéteket végeztük, összesen 110 esetben (III. táblázat). Májtransplantatio során a vena cava inferior supra és infrahepatikus

III. táblázat

Ragasztással kombinált műtéti típusok a vena cava inferioron	Megfigyelési idő napokban	Az esetek száma			Átjárhatóság %-ban
		összesen	átjárható	elzáródott	
Vég a véghez anastomosis varrással és sínezéssel	1—5	40	37	3	93,0
Vég az oldalhoz anastomosis varrással	1—5	60	58	2	97,0
Oldal az oldalhoz portocavalis anastomosis varrással	1—330	10	9	1	90,0
Összesen		110	104	6	95,0

szakaszait belső sín felett ritka varrattal egyesítettük és ragasztóval tömítettük. A belső sínt az infrahepatikus cavacsonkon keresztül távolítottuk el. A saját és homoioplastikus vena cava inferiorok között oly módon készítettünk anastomosist 60 esetben, hogy az utóbbit a befogadó oldalán tonsilla ollóval ejtett nyílással anastomisáltattuk és ezt ragasztóval tettük hermetikussá. Az érfalak esetleges összetapadását belső sínnel küszöböltük ki. 10 alkalommal oldal-az-oldalhoz ritka varrattal elkészített portocavalis anastomosisokat tömítettünk ragasztással.

IV. táblázat

Ragasztással kombinált műtéti típusok a kis kaliberű venákon	Meg-figyelési idő napokban	Az esetek száma			Átjárhatóság %-ban
		összesen	átjárható	elzáródott	
Vég a véghez anastomozis sínezés nélkül, 2—3 tartóöltéssel	5—230	5	4	1	80,0
sínezéssel, 2—3 tartóöltéssel	5—230	5	5	0	100,0
sínezéssel, fasciával körülcsavarva	5—230	5	3	2	60,0
sínezéssel, ritka varrattal	1—5	30	25	5	83,0
sínezéssel, ritka varrattal és Surgicellel	1—5	20	17	3	85,0
Hosszincisio zárása 2 tartóöltéssel	5—200	11	8	3	72,7
fascia folttal	5—200	8	8	0	100,0
Haránticisio zárása 1 tartóöltéssel és Surgicellel	1—5	6	5	1	83,0
Összesen		90	75	15	84,0

Kis átmérőjű venákon összesen 90 beavatkozást végeztünk (IV. táblázat). Vég-a-véghez szájadékokat készítettünk a vena jugularis externán sínezés nélkül, 2—3 tartó öltéssel, belső sín felett 2—3 tartóöltéssel és ragasztással, valamint sínezéssel és ragasztóval megkent fasciacsíkkal történő körülcsavarással 5—5 esetben. További kísérletekben a vena linealis és a homoioplastikus vena portae között a belső sín felett készített ritka varratot ragasztással, ill. ragasztóval átitatott Surgicellel biztosítottuk 30, ill. 20 alkalommal. A belső sínt többnyire oldalágakon távolítottuk el.

Hosszincisiós nyílásokat zártunk 2 tartóöltéssel és ragasztással, valamint fasciafolt ráragasztásával 11, ill. 8 esetben. Haránt incisiókat zártunk egy tartóöltés segítségével és Surgicellel leragasztva 6 esetben.

A kísérleti állatainkat a szokásos műtéti utókezelésben részesítettük. Penicillint és szükség esetén széles spektrumú antibioticumokat adtunk. Shocktalanító kezelésként folyadékpótlást alkalmaztunk és Depersolont, Hibernalt adtunk. A májtransplantatios kísérletek kapcsán, az összes esetek egyharmadában a műtét idején és az azt követő 2 napon heparinizáltuk az állatokat.

Az állatokat 1—400 napos időintervallumon belül öltük le. Leöléskor angiographiás vizsgálatokat végeztünk. Boncolásnál gondosan kipraeparaltuk az anastomosis környezetét. Szövettani értékelésünk alapjául haematoxilin-eosinnal, azánnal, resorcin-fuchsin-Van Gieson-nal festett metszetek szolgáltak.

Kísérleteink értékelése

A hasi aortán végzett beavatkozásokat értékelve eredményesek voltak a Surgicellel és ragasztóval összeragasztott, valamint az aorta és saját vena

közötti anastomosisok (1. sz. táblázat). Bár, az átjárhatóságot tekintve nem mondhatók rossznak az aorta és a polyester prothesis, valamint autoalloplasticus anyaggal készített anastomosisok sem, azonban az előbbieknél 4, az utóbbiaknál 1, az állat elpusztulásához vezető vérzéses szövődményt észleltünk, s ez a ragasztásos eljárás alkalmazását nem teszi egyértelművé ezen esetekben. Az aorta és a saját arteriák között készített vég-az-oldalhoz anastomosisok mérsékeltebb eredményét a beültetett arteriák kis átmérője magyarázza. Az auto-alloplasticus prothesis implantatiónál szintén észleltünk vérzéses szövődményt egy esetben.

A hosszvarratok hermetikus zárásának elősegítésére igen alkalmas volt a ragasztó. Ilyenkor vérzés a keringés helyreállítása után gyakorlatilag nincs, vagy ha még van, az további ragasztó felvitellel tökéletesen megszüntethető. Így a varrat közötti rések bealvadásáig egyébként szokásos vérzés teljesen kiküszöbölhető. Az intima rögzítésére igen alkalmasak a szövetragasztók. A lumenbe vitt kismennyiségű anyag a thrombusképződést tapasztalatunk szerint nem fokozza, sima átmenetet teremt és megakadályozza az intima felválását. Nagyobb mennyiségű ragasztóanyag alkalmazásától tartózkodni kell, mert elzárhatja az ér lumenét. A kisereken készített vég-a-véghez anastomosisok közül (2. táblázat) legeredményesebbnek a belső sínezéssel, két tartóöltéssel és ragasztással, a varrati és Surgicel vagy érperem leragasztással, ill. csak s-Surgiceles ragasztással készített anastomosisok bizonyultak. Technikailag legnehezebbek és legkevésbé eredményesek a belső sínezés nélkül készített anastomosisok.

Kiserek egyesítésére igen alkalmas eljárásnak bizonyult az általunk módosított invaginatiós eljárás. Ez a kezdeti próbálkozásokat is beleszámítva 83%-os pozitív eredményt adott, ami figyelembe véve az erek méretét (1,5—4 mm átmérő) bíztatónak látszik a gyakorlat számára is.

A hosszincisiós zárások közül a legeredményesebbek a pericardium, vena és fascia ráragasztásával zárt esetek. Nem sokkal marad el azonban a széleket összefektető öltésekkel és ragasztással végzett zárások eredménye sem az előbbiektől. Nem vált be a polyester velour folt és a ragasztó kombinált alkalmazása; két esetben is leválást és vérzést észleltünk. Jónak mondható még a ragasztás harántincisiós nyílások zárására.

A vena cava inferioron végzett beavatkozásoknál (3. táblázat) a varratok zárásának tökéletessé tételére igen jó eredményt adott a ragasztás. Az átjárhatóság 90% feletti fennmaradásában bizonyára szerepe volt az esetek nagy részében alkalmazott heparinizációnak is.

A kis átmérőjű venák vég-a-véghez anastomosisainál (4. táblázat) a kipróbált módszerek mind eredményesnek mondhatók. Legeredményesebb a néhány tartóöltéssel vagy ritkábban behelyezett varratsorral egyesített venák belső sínezés segítségével végzett ragasztása. A hosszincisiók zárására a fascia folttal végzett leragasztás eredményesebb. Harántincisiók zárására is sikeres volt.

V. táblázat

A ragasztással kombinált műtétek értípusok szerint csoportosítva	Megfigyelési idő napokban	Az esetek száma			Átjárhatóság %-ban
		összesen	átjárható	elzáródott	
Hasi aorta (átmérő $\geq$ 4 mm)	1—250	100	80	20	80,0
Kis kaliberű verőerek (átmérő < 4 mm)	1—400	210	160	40	80,0
Vena cava inferior (átmérő $\geq$ 4 mm)	1—330	110	104	6	95,0
Kis kaliberű venák (átmérő < 4 mm)	1—230	90	75	15	83,0
Összesen		500	419	81	84,0

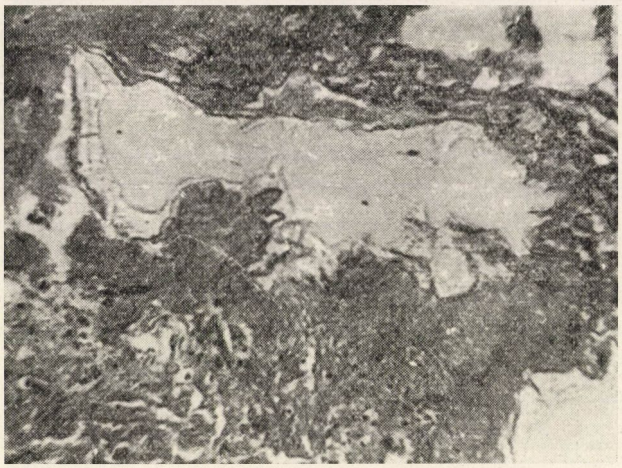
VI. táblázat

A ragasztással kombinált beavatkozások műtéti és értípusok szerint csoportosítva	Megfigyelési idő napokban	Az esetek száma			Átjárhatóság %-ban
		összesen	átjárható	elzáródott	
Vég a véghez anastomosisok					
Hasi aorta	2—250	51	39	12	76,0
Kis kaliberű arteriák	1—250	143	111	32	78,0
Vena cava inferior	1—5	40	37	3	93,0
Kis kaliberű venák		65	54	11	83,0
Összesen		299	241	58	81,0
Hosszincisiók zárása					
Hasi aorta	1—150	17	16	1	94,0
Kis kaliberű arteriák	5—400	53	46	7	87,0
Kis kaliberű venák	1—230	19	16	3	84,0
Összesen		89	78	11	88,0

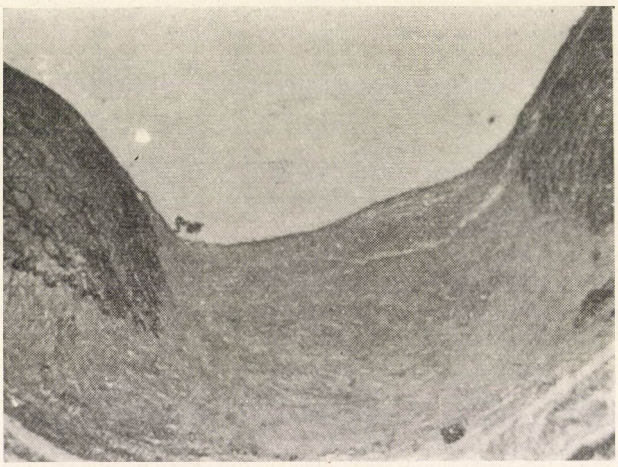
Ragasztással kombinált érműtéteink sikerét értípusok szerint csoportosítva (V. táblázat) az aortán végzett beavatkozások 80%-ban, a 4 mm átmérőnél kisebb ereken 80%-ban voltak átjárhatók. A vena cava inferioron végrehajtott műtétek eredménye 95%-os, míg a 4 mm átmérő alatti kisebb venákon 83%-os volt. Az összesített eredmény az 500 műtét alapján 84%-os árjárhatóság.

Műtéti típusok szerint csoportosítva (VI. táblázat) a vég-a-véghez anastomosisok eredménye a hasi aortán 76%-os, a kiskaliberű arteriákon 78%-os, a vena cava inferioron 93%-os, a kisvenákon 83%-os átjárhatóság. Az összes 299 vég-a-véghez anastomosis 81%-ban volt átjárható. A hosszincisiók zárása az aortán 94%-ban, a kisarteriákon 87%-ban, a kiskaliberű venákon 84%-ban végződött sikerrel. Az összes 89 zárásból 88% eredményes volt.

A vég-a-véghez anastomosisok eredményei 7%-kal rosszabbak, mint a hosszmetszések zárásáé.



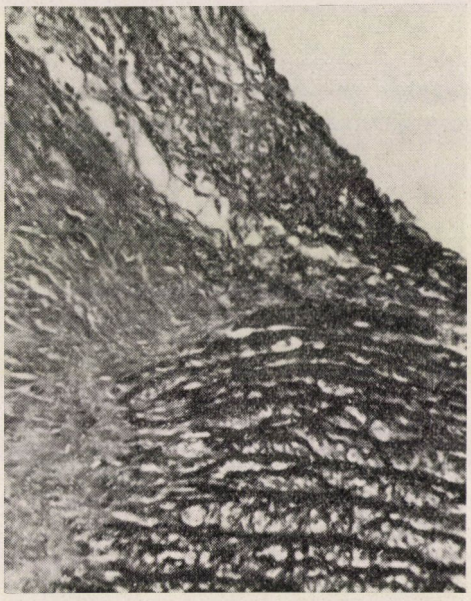
1. ábra. Kötőszöveti elemek közé beágyazott ragasztócsepp képe 30 nappal a műtét után. (Resorcin-fuchsin-Van Gieson, 80× nagy.)



2. ábra. Az arteriába ragasztással beültetett saját fasciafolt átnézeti képe 200 nappal a műtét után. (Resorcin-fuchsin-Van Gieson, 30× nagy.)

Kísérleti anyagunkat szövettanilag is megvizsgáltuk, ennek eredménye a következő: (1—4. ábra). A műtét utáni első napokban a ragasztó környezetében kereksejtes reakció észlelhető. Kezdetben leukocyták, majd lymphocyták, histiocyták és fibroblastok láthatók.

Az első hét utáni időszakban a fibrocyták felszaporodása következtében, amelyek a ragasztó részecskéi közé is behatolnak, megkezdődik a szervülési folyamat. Az idegentest reactio mérsékelt fokú, óriássejteket csak elvétve láttunk. Egy hónap után a kezdeti gyulladásos jelenségek csökkennek és a



3. ábra. Az arteria és a ragasztással beültetett fasciafolt átmenetének képe 200 nappal a műtét után. (Resorcin-fuchsin-Van Gieson, 80× nagy.)



4. ábra. A ragasztással egyesített hosszirányú arteriotomiás nyílás képe 200 nappal a műtét után. (H. eo. 30× nagy.)

ragasztóanyag phragmentumait vékony kötőszövetes tok veszi körül. A felszívódó anyag helyét kötőszövet foglalja el, amely az ér funkciójának megfelelően rendeződik el a különböző rétegekben. A ragasztó teljes felszívódása a készítménytől függően fél—egy év alatt történik meg.

Megbeszélés

A leírt eredményeket és tapasztalatainkat a gyakorlat szempontjából nézve főbb szempontok szerint csoportosítva tárgyaljuk meg. A felhasznált ragasztók tulajdonságaival kapcsolatos tapasztalataink az alábbiak:

A ragasztó monomerek általában kis viszkozitásúak, ezért kicsiny méretű nyílásokon is képesek az erek lumenébe behatolni, és a lument részlegesen vagy teljesen összeragasztani. A ragasztó színezése előnyös, mert erről az egyébként transplarens ragasztó felismerhető. Ugyanekkor hátrány, hogy sokáig a helyszínen marad a festék. A polymer felszívódása a kémiai szerkezetnek megfelelően különböző. Az ethylszármazék gyorsabban, kb. fél év alatt szívódik fel, de a buthyl vegyület még fél év után is kimutatható a szövetekben. E tekintetben előnyösebb volna gyorsabban felszívódó származékok gyártása és alkalmazása. Vizsgálataink során allergizáló vagy carcinogen hatást nem tapasztaltunk, így ettől a gyakorlati alkalmazás kapcsán sem kell tartani.

A szövetekbe bevitt anyagokkal szemben kívánalom, hogy ne okozzanak a kívántnál nagyobb mérvű reakciót. Ennek a követelménynek csak többékevésbé felelnek meg a ragasztók. Az irodalomban a methyl-származékokkal kapcsolatosan leírt érfalnecrosisokat mi a nagyobb oldalláncú származékok alkalmazása kapcsán nem tapasztaltunk. A szövetnecrosis előidézésében valószínűnek tartják a kezdetben alkalmazott ragasztók nem kellő tisztaságának, valamint az adalék anyag szerepét. Az eddigi tapasztalatokkal megegyezően a magasabb szénatomszámú oldalláncú származékok szöveti reactioját kedvezőbbnek ítéljük.

Az élőszövetek ragasztása, ha ezt hibátlanul végezzük, néhány tehermentesítő öltés segítségével megfelelő szakítású szilárdságú. Öltés behelyezése csak ott mellőzhető, ahol a ragasztó nagy felületeket egyesít, mint pl. az ér invaginatiós eljárásnál, ill. az intimalebeny leragasztásánál. A műanyag prothesisek ragasztására, tapasztalataink szerint a jelenlegi ragasztók kevésbé alkalmasak.

A ragasztók alkalmazása a varratok kiegészítésére igen előnyös akkor is, ha anticoagulansok és Dextran készítmények adása szükséges. Éregyesítéseinket gyakran végeztük az említett szerek alkalmazása mellett és meggyőződtünk a zárás biztonságáról.

A ragasztás vagy azzal kombinált éregyesítés nehány technikai elvének betartása nélkülözhetetlen. A polimerisatio optimális lefolyásához praktikusan száraz környezet szükséges. Ezért elengedhetetlen a műtéti terület gondos kiszárítása. A belső sínezés igen fontos, mert a megfelelő méretű endoprothesis biztosítja a szűkületmentes anastomosist, meggátolja az anyag bejutását. A ragasztó ugyanis abban az állapotban rögzíti az anastomosist, mint amennyire az a polimerisatio alatt tágult. A lumenbe jutott ragasztó az összfekvő érfalakat belülről részben vagy egészben összeragasztja, így szűkületet vagy akár teljes elzáródást idéz elő. Mindezen technikai nehézségek kiküszöbölhetők a

paraffinozott polyaethylen belső sín használatával. Amennyiben ez nem lehetséges, úgy 3 tartóöltéssel kell az anastomosist kifeszíteni és az öltések megfelelő húzásával az anastomosis tágasságát biztosítani, a ragasztó bejutását kiküszöbölni. Bár, a megszilárdult ragasztó kisebb mennyiségben a lumenbe kerülve nem thrombogen tulajdonságú, de nagyobb mennyiségek a keringésmechanika megváltoztatása útján elzáródást idézhetnek elő.

Milyen előnyöket jelentett a ragasztók alkalmazása a hagyományos eljárással szemben? A ragasztást a hagyományos varrattechnika kiegészítésére alkalmazva lehetővé válik az öltések ritkább behelyezése, ami a műveletet meggyorsítja. Az ilyen varrat csekély mennyiségű ragasztóval olyan hermetikussá tehető, amely sem az öltések sűrű behelyezésével, sem különleges varrási eljárással nem érhető el. A legtökéletesebb varratoknál is számolni kell a szúrcsatornák és varratközök vérzésével addig, míg azokat alvadék nem zárja el. Így több-kevesebb vérvesztés történik és a tamponálás jó néhány perces időt vesz igénybe. A ragasztásos tömítés kiküszöböli vagy erősen mérsékli a vérvesztést és lényegesen lecsökkenti a haemostasis eléréséhez szükséges időt. Az anticoagulansok alkalmazása esetén a legtökéletesebb varratok után is potentialis veszély a vérzés vagy utóvérzés. Ezt a ragasztás jelentősen csökkenti vagy kiküszöböli.

Amikor a ragasztást csak néhány tartóöltéssel vagy speciális esetekben anélkül alkalmazzuk, az éregyesítés gyorsasága még szembetűnőbb.

Kísérleteink kapcsán néhány újabb eljárást próbáltunk ki, így a vég-a-véghez anastomosis készítés kapcsán új eljárás a ragasztás és a Surgicel kombinációja, amely nagyobb és kisebb erek egyesítése folyamán egyaránt sikeres volt. A Surgicel felszívódása után az anastomosis körül nem marad idegen anyag.

Kisebb kaliberű ereken igen előnyösnek látszik az általunk módosított invaginatiós eljárás, amely gyors és sikeres éregyesítést ad.

A kiterjedt hosszincisiók zárására nagyobb ereknél igen alkalmas a ritkábban behelyezett varrat és a ragasztó kombinációja. Kis ereknél a zárás sikere vena, fascia, vagy pericardium foltok ráragasztásával. Az utóbbi a coronariákon is sikeresnek bizonyult.

Az intimafosztások kapcsán a distalis intimalebeny varratok nélküli fixálása megbízható és gyors eljárásnak bizonyult és a varratok behelyezését teljesen kiküszöbölhetővé teszi.

Kiterjedten alkalmaztunk ragasztást a nagyobb venák anastomosisának készítéséhez is. Újszerű a módszerünk a vég-az-oldalhoz cavo-cavalis, valamint az oldal-az-oldalhoz portocavalis anastomosisoknál.

A ragasztóanyagok gyakorlati alkalmazhatóságát illetően elmondható, hogy a jelenleg forgalomban levő készítmények, bár még további tökéletesítésre szorulnak, de a legfontosabb kívánalmaknak megfelelnek. Alkalmazható a ritka varrattal készített anastomosisok és incisiós nyílások zárásának töké-

letessé tételére. Néhány tartóöltéssel és különböző saját szövetekkel és készítményekkel kombinálva anastomosisok készítésére és incisios nyílások zárására, a varratok teljes kiküszöbölése mellett invaginatiós anastomosisok készítésére és intimalépcső rögzítésére is használható.

Különösen alkalmasnak látszik a coronariák, agyi erek műtéteinél, szervátültetésnél, ahol a gyorsaság fontos és az anticoagulansok és Dextran alkalmazása szükséges, vagy ahol a helyi adottságok, vagy az érfal állapota folytán más eljárások nem, vagy nehezen alkalmazhatók.

Összefoglalás

A szerzők 500 éregyesítésnél a ragasztóanyagok használatával szerzett kísérletes tapasztalataikról számolnak be. Állatműtétekben különböző kaliberű arteriákon és venákon készítettek anastomosisokat és zártak incisiós nyílásokat. Számos módszert próbáltak ki és nehány újabb eljárást is leírtak. Az esetek 84%-ában sikert értek el. A ragasztó alkalmazása több tekintetben előre haladást jelentett az éregyesítés terén és hatásosságában felülmúlja a hagyományos eljárásokat. Hermetikus zárást biztosít és az anticoagulansok alkalmazását is lehetővé teszi. A ragasztásos egyesítésnél a varratok száma és a műtéti idő lényegesen csökkenthető, egyes speciális esetekben a varratok alkalmazása nélkülözhető. A ragasztók gyakorlati felhasználása általában ajánlható. A szövetragasztás terén eddig elért eredmények véleményük szerint olyan bíztatóak, hogy még kedvezőbb tulajdonságú ragasztókészítmények, tökéletesebb alkalmazási módszerek és újabb felhasználási területek kutatására ösztönöznek.

IRODALOM

Ave, W. C., Roberts, W. és *Braunwald, N. S.:* Surgery. **54,** 322 (1963).
Bornemisza, Gy.: Acta Chir. Acad. Sci. Hung. **9,** 5 (1968).
Bornemisza, Gy. és *Gyurkó, Gy.:* Zbl. f. Chir. **94,** 258 (1969).
Bornemisza, Gy. és *Furka, I.:* Acta Chir. Acad. Sci. Hung. **11,** 335 (1970).
Bornemisza, Gy. és *Furka, I.:* Acta Chir. Acad. Sci. Hung. **12,** 49 (1971).
Brewer, G. E.: Ann. Surg. **40,** 856 (1904).
Coe, J. E. és *Bondurant, C. P. Jr.:* J. Neurosurg. **21,** 884 (1964).
Dubecz, S., Zájer, J. és *Somogyvári, K.:* Magy. Seb. **24,** 348 (1971).
Dutton, J.: Brit. Med. J. **2,** 585 (1956).
Healey, J. E. Jr., Brooks, B. J., Gallager, H. S., Moore, E. B. és *Sheena, K. S.:* J. Surg. Res. **1,** 267 (1961).
Hurwitt, E. S., Carton, C. A., Kessler, L. A. és *Seidenberg, B.:* Surg. Forum. **11,** 238 (1960).
Gottlob, R. és *Blümel, G.:* J. Cardiovasc. Surg. **9,** 337 (1968).
Gyurkó, Gy.: Orv. Hetil. **108,** 544 (1967).
Gyurkó, Gy.: Kandidátusi értekezés (1968).
Nathan, H. S., Nachlas, M. N., Solomon, R. D., Halpern, B. D. és *Seligman, A. M.:* Ann. Surg. **152,** 648 (1960).
Neef, H. és *Preusser, K. P.:* Experimentelle Chir. **3,** 231 (1969).
Nemes, A.: Acta Chir. Acad. Sci. Hung. **10,** 73 (1969).
Nemes, A.: Kandidátusi értekezés (1970).
Ronis, N. és *Selverstone, B.:* Bull. Tufts. New Engl. Med. Cent. **4,** 8 (1958).
Selverstone, B.: Clin. Neurosurg. **9,** 201 (1961).
Szentgáli, F., Csusz, L., Máté, F., Somogyvári, K. és *Okos, G.:* Orv. Hetil. **110,** 3001 (1969).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Igazságügyi Orvostani Intézete, Budapest

ÚJ SZEMPONTOK ÉS EREDMÉNYEK AZ ELEKTROPATHOLÓGIAI KUTATÁSBAN

SOMOGYI ENDRE, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1972. II. 24.

Az orvostudomány rohamos fejlődésével együtt járt az igazságügyi orvostan szemléleti és gyakorlati változása is. Az igazságügyi orvostan a tudomány új eredményének felhasználásával és új kutatási módszerek alkalmazásával jelentős haladást ért el. A klasszikus leíró morfológiai szemlélet helyett az összefüggéseket vizsgáló funkcionális szemléletet tette magáévá s ez tükröződik eredményeiben is. Az igazságügyi orvostan tárgyköre szerteágazó és a kutatásban bekövetkezett változást legjobban egy adott témakör fejlődésével lehet szemléltetni.

Az elektromos energia termelésének és felhasználásának elterjedése folytán az elektromosság okozta baleset úgyszólván minden embert veszélyeztet munkahelyén és otthonában is. Az elektromos áramnak az emberi szervezetre gyakorolt hatásával csaknem minden orvosi szak foglalkozik. Élettani, gyógyító, károsító hatásait és hatásmechanizmusát az elektrofiziológia, elektrotherapia és elektropathológia kutatja. Az áram bénítja a szervezet életfontos funkcióit, súlyosbíthatja az előzően fennálló kóros folyamatokat anélkül, hogy morfológiai elváltozásokat hozna létre. Az esetek egy részében az árambehatásra szövettanilag kimutatható áramjegy utal, míg a másik részében az árambehatásnak semmi jele nincs. Ebben az esetben az áram okozta halál bizonyítása, ill. kizárása nehéz feladat.

Az elektromos áram sejtekre, szövetekre és az egész szervezetre gyakorolt károsító hatásának vizsgálatával az igazságügyi orvostanon belül az elektropathológia foglalkozik. Az árambehatásra kialakult morfológiai elváltozások tanulmányozása nem könnyű feladat. A klasszikus fénymikroszkópos vizsgáló módszerektől újabb, jelentős ismereteket nem várhattunk. A fénymikroszkóposan tanulmányozható szöveti elváltozás ugyanis nagyfokban hasonlít más tényezőkkel létrehozott elváltozásokhoz. Feladatunk volt olyan finom elváltozások létrehozása, amelyek a fénymikroszkóppal már nem tanulmányozhatók. Az intézetünkben folyó elektropathológiai vizsgálatok több évtizedes múltra tekintenek vissza. Az utóbbi években a klasszikus áram- és villámjegy morfológiai sajátosságainak tanulmányozása után fokozatosan a biokémiai és elsősorban szubmikroszkópos módszerekkel követhető elváltozások vizs-

gálatára tértünk át. Fontosnak tartottuk, hogy az elektromos áram hatásának tanulmányozását az igazságügyi orvostan speciális problémaköre mellett a klinikum oldaláról is megközelítsük. Nem célunk e helyen az elektropathológiai kutatás áttekintő ismertetése. Úgy gondoljuk, hogy a korszerű vizsgáló módszerek alkalmazásának és a kapott eredmények szemléltetése alkalmas annak bemutatására, hogy mind az igazságügyi orvosszakértői gyakorlatban, mind a tudományos kutatásban új szempontok érvényesüljenek.

Módszerek

A) *Direkt áramütés szívre.* Atropin-morfium előkészítés után aetherrel bódított patkányokon thoracotomiát végeztünk és 5840 típusú Demand külső pace-makerrel elektromos áramütést hoztunk létre. Az alkalmazott feszültség 25—100 mV között változott, a behatás ideje 10 mp volt. Az esetek egy részében a károsított szívizmot azonnal feldolgoztuk, míg másik részében a mellkast zártuk és az idő függvényében kialakult szöveti elváltozást, elsősorban a regeneratios jelenségeket később tanulmányoztuk.

B) *Pace-maker alkalmazásával létrehozott kísérletes szívizomkárosodás.*

a) *Myocardialis elektródával.* Vizsgálatainkat mindkét nembeli korcskutyákon végeztük Evipan-aether-O_2 intratrachealis narkózisban. Baloldali thoracotomiából a pericardium megnyitása után a bal kamra elülső felszínére ELEMA-SCHÖNANDER 5766 lapelektródákat varrtunk. Az ingerlést SCHÖNANDER-ELEMA 139 szinkron, fix frekvenciájú készülékkel végeztük. Az eredményes pace-maker ingerlést minden esetben EKG-val ellenőriztük. A pace-makert a hát bőre alá implantáltuk. Az állatokat a beültetést követő 1, 3, 5, 10 és 14. napon túlaltatással öltük le.

b) *Intracardialis elektródával.* Vizsgálatainkat mindkét nembeli korcskutyákon végeztük. Intravénás chloralose narkózisban haránt bőrmetszésből kipreparáltuk a jobboldali vena jugularis externát, melyen keresztül röntgenellenőrzés mellett, bipolaris katéterelektródát (MEDRONIK 5816) vezettünk a jobb kamra fundusába. Az elektróda végét MEDRONIK-CHARDACK-GREATBACH 5870 C modellű asynchron típusú pace-makerhez kapcsoltuk. Miután az EKG felvétellel meggyőződtünk, hogy a készülék a szívet ingerli, tehát az elektróda a megfelelő helyen, a jobb kamrában van, a készüléket a jobb lapocka mellett, subcutan helyeztük el. A nyaki seb és a subcutan ágy között magfogó segítségével bőralatti járatot létesítettünk; ezen keresztül áthúztuk a katéter elektróda distalis szakaszát és az elektróda végeket véglegesen összekapcsoltuk a pulzusgenerátorral. A bőrt csomós öltésekkel egyesítettük. Az állatokat az 1., 3., 5., 10. és 14. napon öltük le.

C) *Kísérletes végtaggangréna.* Patkány alsó végtagján alkalmazott áramütés után többször tapasztaltuk, hogy a végtag megduzzad, vagy elhal. A megfigyelés arra késztetett bennünket, hogy megvizsgáljuk alkalmas-e az

elektromos áramütés kísérletes végtaggangréna létrehozására? Ez azért is szükségesnek látszott, mert irodalmi adatok szerint számos próbálkozás történt az arteriás-, vénás thrombosis, illetve embolisatio kísérletes létrehozására, azonban az alkalmazott módszerek egyikéről sem mondható el, hogy azokkal végtaggangréna előidézhető. Vizsgálatainkhoz vegyes ivarú Wistar patkányokat használtunk. Felületes aether bódulatban az állatok combjának belső felszínén, az arteria femoralis lefutása mentén 1 cm-es metszést ejtettünk. A bőr, bőralatti kötőszövet, valamint a combizomzatot borító fascia átvágása után kikészítettük a vena és arteria femoralist. Az egyik elektródát a m. abductor közelében a nagy erek mellé helyeztük úgy, hogy azokat ne érintse. A másik elektródát a végtag distalis részén fixáltuk. Ezt követően az általunk szerkesztett készülékkel elektromos áramütést hoztunk létre a választott parameterekkel (190 V. 8 mp. 15 mA). Az áramütés után a bőrsebet kapocs behelyezésével zártuk. A kialakult végtaggangréna különböző fázisaiban az állatokat leöltük és morfológiai vizsgálat módszerei szerint feldolgoztuk.

D) *A kísérletesen létrehozott végtaggangréna kialakulásának befolyásolása hyperbaricus oxigénnel.* Az áramütés után az állatokat két csoportra osztottuk. Az első csoport HBO kezelésben részesült, míg a kontrollcsoport kezelést nem kapott. A hyperbaricus kamra *Besznyák* és munkatársai által szerkesztett készülék volt. A hyperbaricus oxigén kezelésben részesített állatokat naponta egy alkalommal két órán át 3 atmoszféra abszolút nyomású 100%-os oxigén miliőben tartottuk. A továbbiakban vizsgáltuk a végtaggangréna kialakulásának gátlását. Kétségtelen, hogy a patkány keringési rendszerének reakciókészsége, kompenzációs képessége nagymértékben eltér az emberétől, mégis úgy gondoljuk, hogy a kísérletes úton létrehozott végtaggangréna modellként szolgálhat a komplex keringési zavar tanulmányozására.

E) *A szérumfehérjék változásának vizsgálata.* A direkt áramütés környezetében kialakult szöveti reakciók tanulmányozása mellett vizsgáltuk a szérumfehérjék változását és ezzel párhuzamosan a májkárosodást is. Kísérleteinkhez mindkét nembeli nyulakat használtunk. A hasfalra és az alsó végtagra, ill. az ellenoldali mellső—hátsó végtagra helyezett elektródák útján egésztest áramütést hoztunk létre. Ezt követően a vizsgálatokhoz szükséges vért — 10 perctől 52 napig — különböző időpontokban a fülvénából nyertük. Célunk az áramütés után a szérumfehérjék összetételében az idő függvényében beálló változás tanulmányozása volt.

F) *Áram okozta égési és metszési sérülések regeneratiójának összehasonlító vizsgálata.* 30—30 db 120—150 g súlyú, beltenyészetből származó fehérpatkány talpán 220 V feszültségű váltóáram 10 mp-es behatásával, izzó platina-kaccsal ill. metszéssel, 4—5 mm hosszú, 1—2 mm széles sérüléseket hoztunk létre. A behatás után 10, 30 perccel, 1, 2, 3, 6, 8, 12, 24 órával, 2, 3, 4, 6, 14, 21 nappal, két-két állatot leöltünk.

G) *Az oxidatív phosphorillatio változásának vizsgálata, árammal káro-*

sított izolált mitochondriumokban. Kísérleteinket mindkét nembeli 150—300 g súlyú fehérpatkányokon és 3—4 hónapos házinyulakon, ill. mindkét nembeli korcskutyákon végeztük. A tarkóütéssel elbódított állatok mellkasát megnyitottuk és a még működő szívre 1 cm hosszú, 2—3 mm széles krómozott elektródákat helyezve, 220 V feszültséggel 5—10 mp-ig áramütést alkalmaztunk. A mellkas megnyitás után a bal kamra elülső fali részére helyeztük a pacemaker elektródát, 100 mV feszültségű áramot alkalmaztunk 20 mp-ig.

Az eltávolított szívet azonnal +2 és +4 °C közötti hőmérsékletű 0,3 M-os mannit 0,001 M-os EDTA oldatba helyeztük. Minden további műveletet 4 °C-on végeztünk. A szívet a zsírtól, kötőszövettől megtisztítottuk, az elektróda okozta necrotikus területeket eltávolítottuk. Az áramjegytől periferiásan elhelyezkedő részeket különválasztottuk a makroszkóposan épnek látszó részektől. Darabokra vágtuk és mindkét részt 40—40 ml 0,3 M-os mannit +0,001 M-os EDTA oldatba tettük, majd 0,8 ml 0,4 M-os trisphosphatot adtunk hozzá (pH 7,6). Ezután mindkét részhez 20—20 ml Subtilisint adtunk 0—4 °C-on 20 percig tartottuk, közben 5 percenként kevergettük, teflon dugattyús Potter-rendszerű homogenisálóval röviden homogenisáltuk. További (trisphosphat mentes) mannit-EDTA oldatot adtunk hozzá és további 20 perc után ismét homogenisáltuk. MOM 3170 centrifugával történő feldolgozás után részben elektronmikroszkópos, részben biokémiai vizsgálatokat végeztünk. A mitochondriumok oxigén fogyasztását csupasz vibráló platina-elektróda és kalomel referencia elektróda alkalmazásával 25 °C-on félig nyitott cellában mértük, a regisztráló műszer 2 mV-os kompenzográf volt. A platina elektróda az oldat oxigén tartalmát érzékeli, ennek időegység alatti változása az oxigén fogyasztás sebessége: ez a polarográfiás görbéken a görbe süllyedéséből számítható ki. A számítást annak alapján végezzük, hogy 25 °C-on a levegővel egyensúlyban a reakció medium 244 mM oxigént tart oldatban.

Eredmények

A) Fénymikroszkópos szövettani módszerekkel vizsgálva 25 mV feszültségű áram behatására egyes helyeken a harántcsíkolat intenzitása csökkent vagy eltűnt, másutt kisebb vakuolaszerű képletek voltak láthatók, amelyek a sarcomer határát nem lépték túl. Elektronmikroszkópos képen a nem myofibrilláris jellegű elváltozások közül az interfibrilláris tér kiszélesedését, a sarcotubularis rendszer és a T-systema tágulatát, a mitochondrium cristáinak helyenkénti feltöredezését, összecsapzódását észleltük. Myofilamentaris szinten elsősorban a vékony és vastag filamentumokat érintő elváltozások voltak jellemzőek. A filamentumok elektrodenz anyaga csökkent, néhol a rostok folytonosságmegszakadása, szerkezetének felbomlása volt megfigyelhető. A Z-csíkok elváltozása lényegesen ritkábban fordult elő. A sérült sarcomerek

távolsága 1—1,5 mikronra csökkent. Több esetben a sarcomereken észlelt elváltozás periodikusan ismétlődött, ami felvetette annak a lehetőségét, hogy az áram haladási irányának felel meg. Vizsgálataink második csoportjában a 100 mV-os árammal kezelt anyagon az előbb leírtakon kívül más elváltozásokat is észleltünk. A fénymikroszkóppal vizsgált félvékony metszeteken a rostok festékkötő képessége megváltozott. Az elektronmikroszkóppal észlelt nem myofilamentaris szintű elváltozások közül a sarcotubularis rendszer tágulata és a mitochondriumok duzzanata mellett azok falának illetve belső struktúrájának felbomlását észleltük. A sarcolemma több helyen levált és az izomzattal való kapcsolatát csak a Z-csíkok magasságában tartotta meg. Több esetben észleltük a mitochondrium cristái között elektrodenz, enzymemésztésre rezisztens kristályszerű anyagot. A myofilamentaris szintű elváltozásoknál az interfibrilláris rés kiszélesedése mellett a rostok szakadását, hyperkontrakciós és hyperrelaxált rostok váltakozását észleltük. Néhány esetben megfigyeltük, hogy az A-csíkok nagyfokú eltávolodása miatt a vékony filamentumok kiléptek a vastag filamentumok által alkotott kapcsolatból. A Z-membran elektronszóró anyagának csökkenése, illetve csipkézettsége jellemző volt. A mitochondriumok különböző fokú károsodását a magnezium aktivált ATP-ase reakció változása jól szemléltette. Az elváltozásokat az 1., 2., 3., 4., 5. ábrán tüntettük fel.

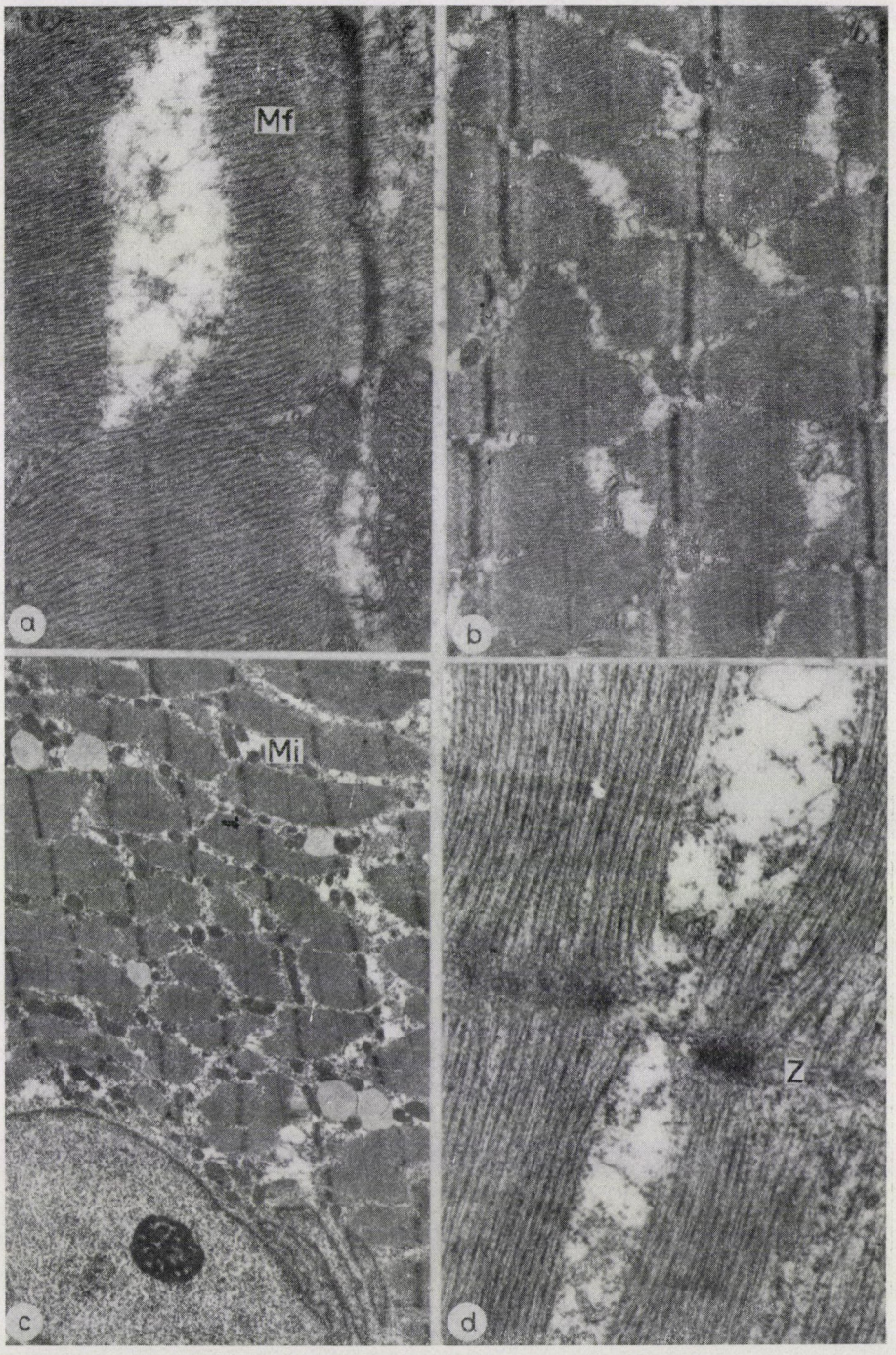
B) A beültetést követő 3. napon a myocardialis elektróda alatt mélyre terjedő gyulladásos szövet volt megfigyelhető. A szövetben nagymennyiségű, jellegzetes fibrinfestést adó anyagot is találtunk. A fibrinkiválás a pericardium és a szúrási csatorna környezetében volt a legkifejezettebb. Az elektróda alatt, illetve a szúrási csatorna környezetében az izomrostokban koagulációs nekrozis következett be. Az elhalás határán típusos myocitolysises elváltozás alakult ki. A koagulációs nekrozist mutató rostok PAS pozitívvá váltak, mely diastaze emésztésre rezisztens volt. A károsodott szövet széli részein is inter- és intracellularis oedema alakult ki. Később a granulációs szövetben makrofagok és fibroblastok szaporodtak fel. A 10. naptól nagy mennyiségben collagen fibrocyták és újonnan képzett kapillárisok voltak megfigyelhetők. Az elektróda környezetében a nekrotizált izomrostok succino-dehydrogenase aktivitásukat elvesztették, 3 nappal a myocardialis elektróda beültetése után végzett elektronmikroszkópos vizsgálattal az elektróda alatt és az öltési csatornában részint ép, részint elhalt gyulladásos sejtelemek fibrinkiválását észleltük. Az elhalt területbe benyúló izomrostok nekrotizáltak, a sarcolemma szétesett, a mitochondriumok súlyosan destruálódtak. A rostok a károsodott területeken nagyfokban kontrahálódtak, csupán csak a Z-csíknak megfelelően látható homogen, sötétebb zóna. A koegulációnak megfelelően a nagy fokban összehúzódott és homogen sarcomerek mellett erősen megnyúlt relaxált sarcomerek helyezkedtek el. A távolabbi területeken a mitochondriumok és tubularis rendszer nagy fokban duzzadt, a járatok mellett apró cseppes formában zsírnemű anyagok

szaporodtak fel, az izomrostok relaxáltak. Először ezeken a területeken található glykogen. A későbbi időpontben leölt állatokban a granulációs szövet szabályos, szubmikroszkópos képe látható. A súlyosan károsodott izomrostok az 5—10. napra eltakarításra kerültek. Az 5. naptól megfigyelhető, hogy a súlyosan károsodott izomrészleteket egy-egy intercalaris discus választja el az épen maradt területektől. A discus lemezei kettéválnak, közöttük intercellularis anyag rakódik le. Az intracardialis elektróda beültetését követő szöveti elváltozásokat figyelemmel kísérve megállapítható volt, hogy lényegében a megelőzően leírt gyulladásos reakció jön létre. Eltérés csak annyiban van, hogy a változás az elektróda környezetében fekvő és az endocardium alatt elhelyezkedő néhány soros izomrétegre lokalizálódik. A fény- és elektronmikroszkópos vizsgálati lelet a károsodott izomzaton az előzőekkel azonos. A fentieket a 6., 7. sz. ábra szemlélteti.

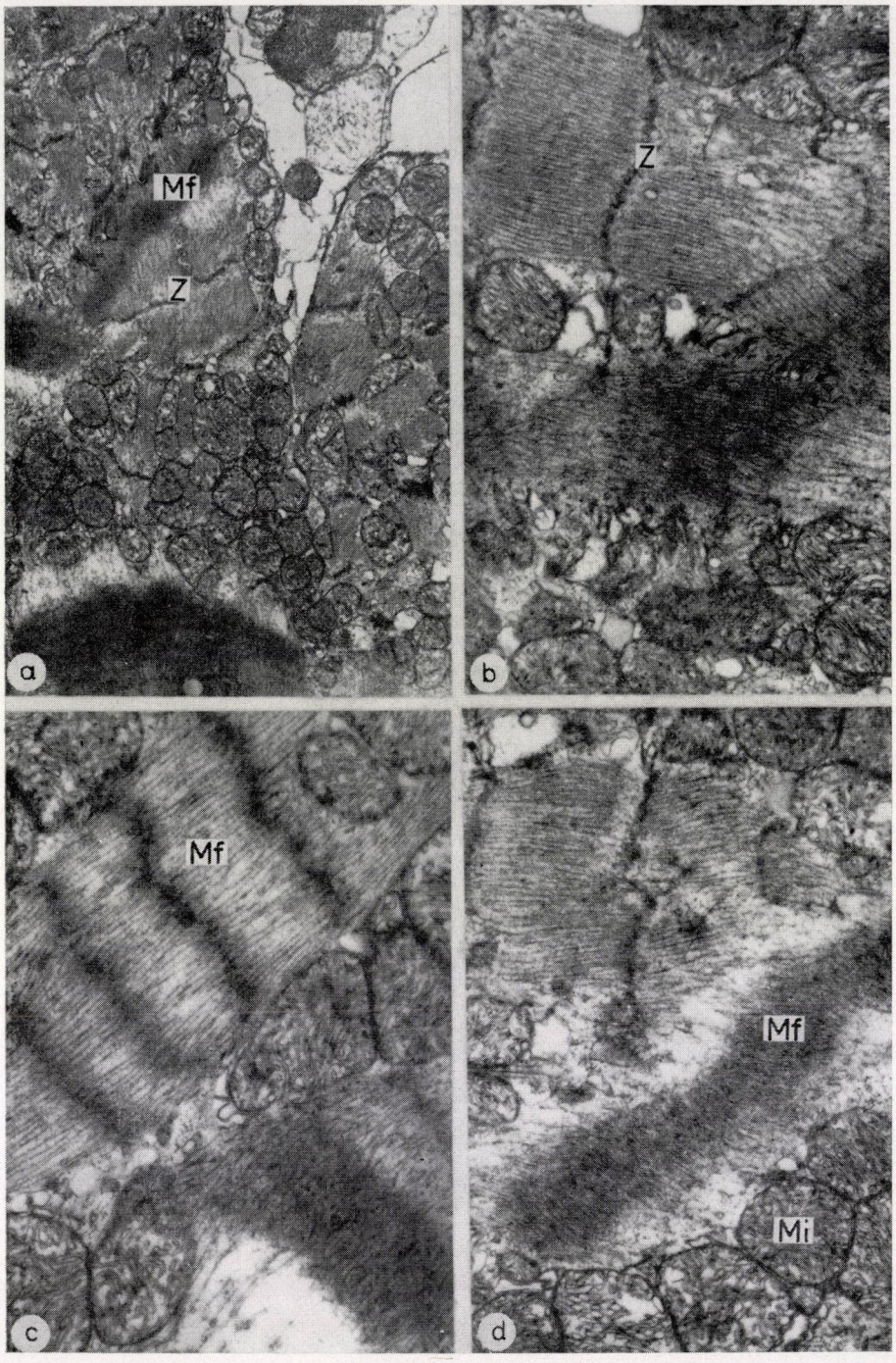
C) Kísérleteink során 190 V-os áram 8 mp-es behatására a végtaggangréna biztosan kialakult és ezen parameterek mellett jól standardizálható volt. Kisebb feszültség és rövidebb behatási idő mellett az esetek egy részében makroszkópos morfologiai elváltozást, illetve funkciózavart nem észleltünk, míg más részénél a funkciózavar átmeneti jellegű volt és morfológiai elváltozással maradandóan nem járt. Nagyobb feszültség mellett súlyos funkcionális és morfológiai elváltozás következett be és a módszer standardizálását nem tette lehetővé. A jól standardizálható kísérleti csoportban végzett morfológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy az erek falában a media izomsejtjeinek részleges, illetve teljes nekrozisa következett be. Észleltük, hogy az érfal olykor teljesen átszakad, környezetében vérzés figyelhető meg. Az erek lumenében a rögösödés majdnem minden esetben fennáll. Az idegrostokon a 3. napon leukocytás infiltráció jellemző. A media és adventitia határán elhelyezkedő alkalikus phosphatase hálózat aktivitása részlegesen, vagy teljesen megszűnik. A media izomsejtjeire lokalizálódó succino-dehydrogenase, glycos-6-phosphat-dehydrogenase, savanyú phosphatase, nem specifikus esterase aktivitás kiesik. Hasonlóképpen a sérült idegrostok succino-dehydrogenase aktivitása nagyfokú diffusiot, illetve kiesést mutat. A fentieket a 8. és 9. sz. ábra szemlélteti.

D) Vizsgáltuk 190 V-os 8 mp-ig tartó áramütéssel létrehozott végtaggangrénát követően a hyperbarikus oxigén kezelés hatását. Megállapítható volt, hogy a kontroll csoportba tartozó állatok 80%-a az áramütés következtében sérült végtagot elveszítette. A 10. napra a kontroll csoportba tartozó valamennyi állat végtagja mutilálódott. A kezelésben részesített állatok közül a 6. napig 25%-ának, a 10. napig 66%-ának a végtagja halt el. A kezelt csoportba tartozók 20%-ának a sérült végtagja megmaradt. A biztosan végtaggangrénát okozó áramütés után tehát a HBO kezeléssel a végtagok 20%-a megmenthető volt.

E) Az áramütés előtt az állatok vércukor átlagértéke 141,3 $\pm$ 16,6% mg% volt. A behatás után kétfázisú reakció zajlik le és a 3. órára a kiindulási



1. ábra



2. ábra

1. ábra. a) az A-segmentum magasságában a rostok szerkezetének felbomlása látható. 80 000×; b) Az elváltozás sarcomeren belül periodikus lefutást mutat. 18 000×; c) A mitochondriumok és a sejtmag szerkezete megtartott. 12 000×; d) Ritkán megfigyelhető a Z-membrán denzitásának csökkenése. 92 000×;

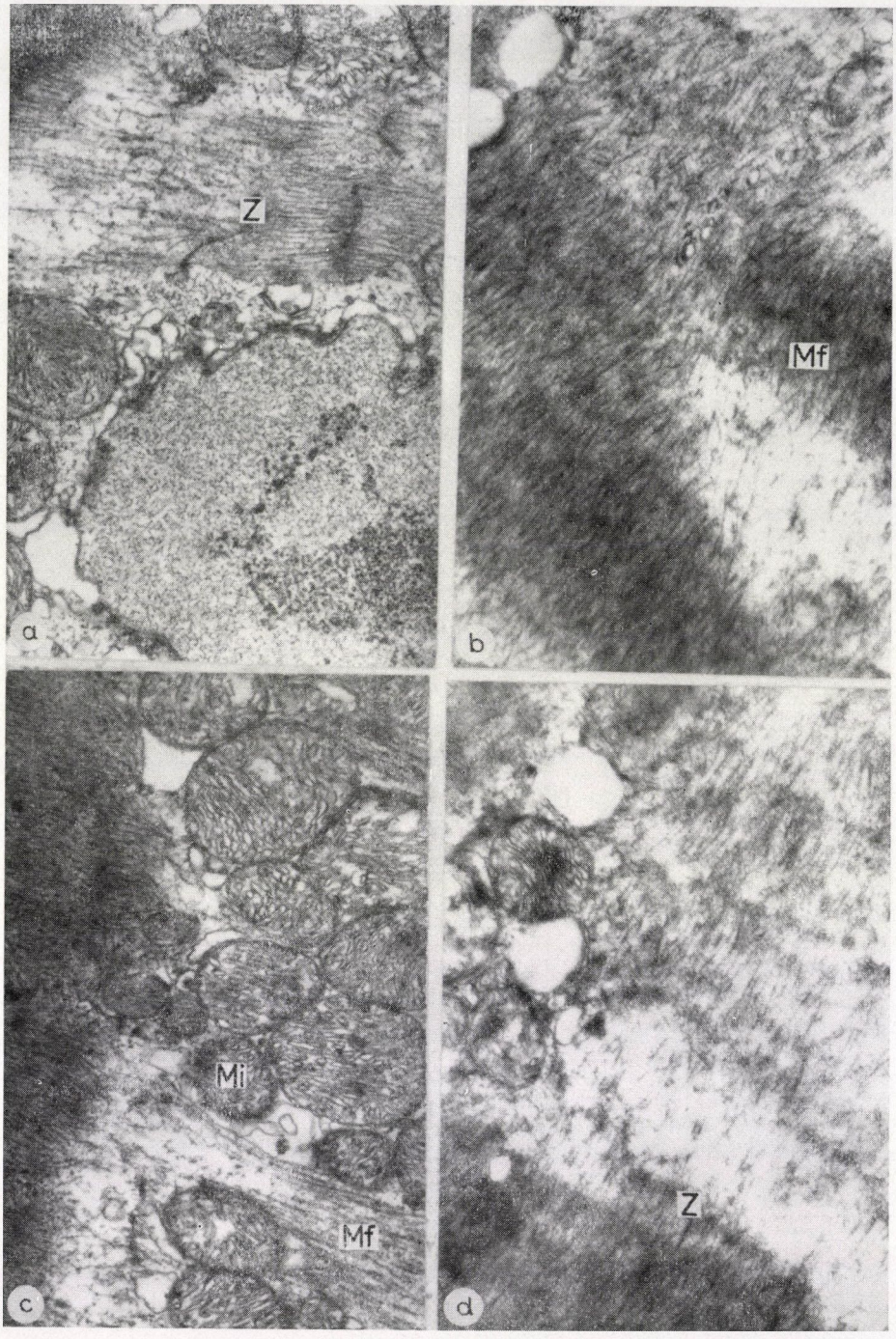
2. ábra. a) Hyperkontrahált rostok mellett a rostok szakadása látható. 18 400×; b) A kontrakció következtében a Z-membrán kihúzottá válik. 21 600×; c) Különböző kontrakció fokozatot mutató rostok mellett a mitochondriumok szerkezete megtartott. 24 000×; d) A hyperkontrakció egyszerre több rostköteget érint. 21 000×

Az elektronmikroszkópos ábrák rövidítéseinek magyarázata

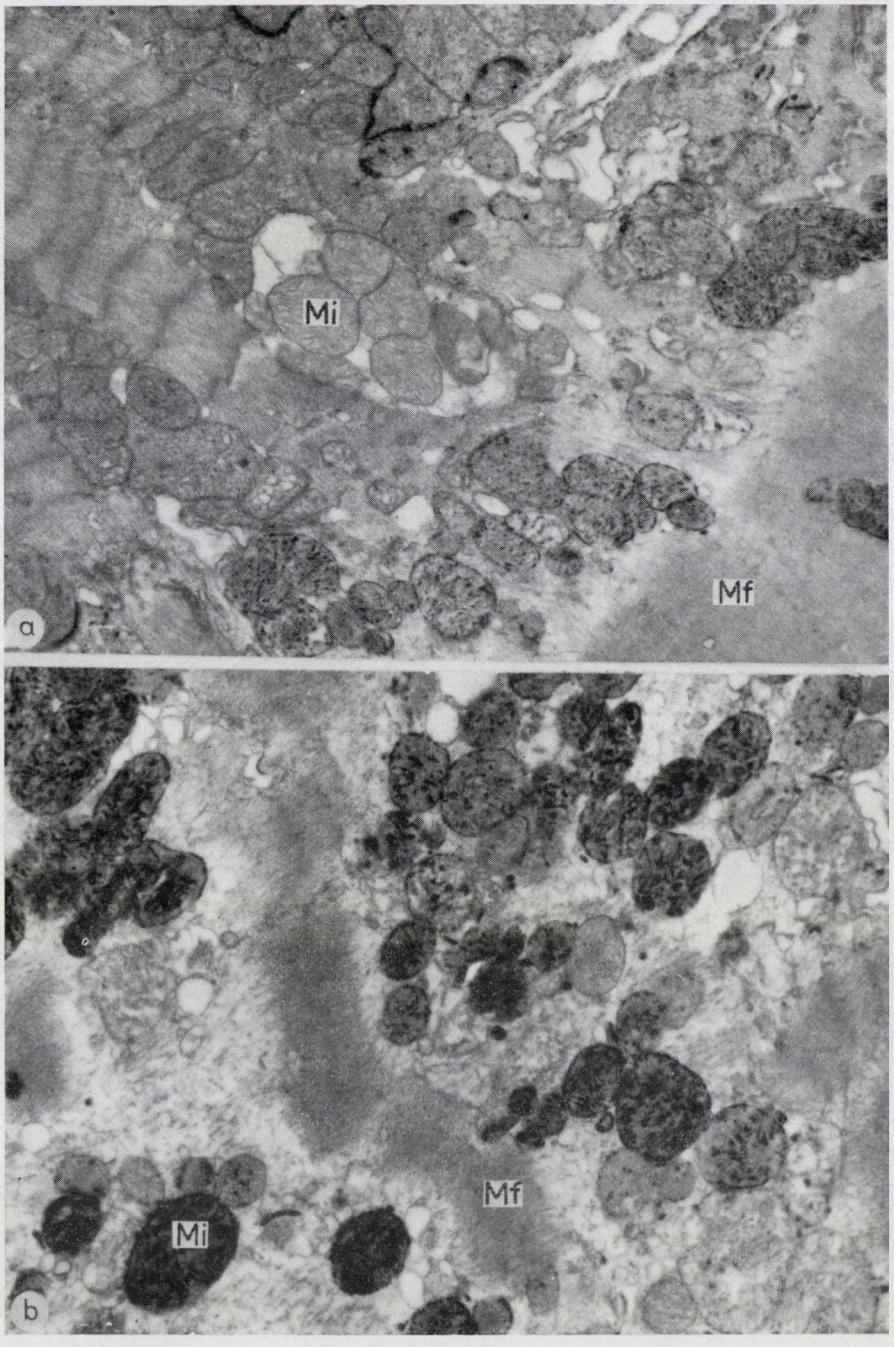
GER = granulált felszínű endoplasmaticus reticulum
Mi = mitochondrium
Mf = myofilamentum
V = vakuolum
Z = Z-csík

3. ábra. a) A Z-membrán szerkezetének felbomlása mellett a megnyúlt és elszakadt myofilamentumok láthatók. 13 400×; b) A hyperkontrahált rostkötegeken belül rostszakadás figyelhető meg. 24 000×; c) Az elszakadt rostok közé mitochondriumok nyomulnak be. 18 000×; d) A szétszakadt rostok között erősebb denzitású feltehetően Z-membrán maradványok láthatók. 21 600×

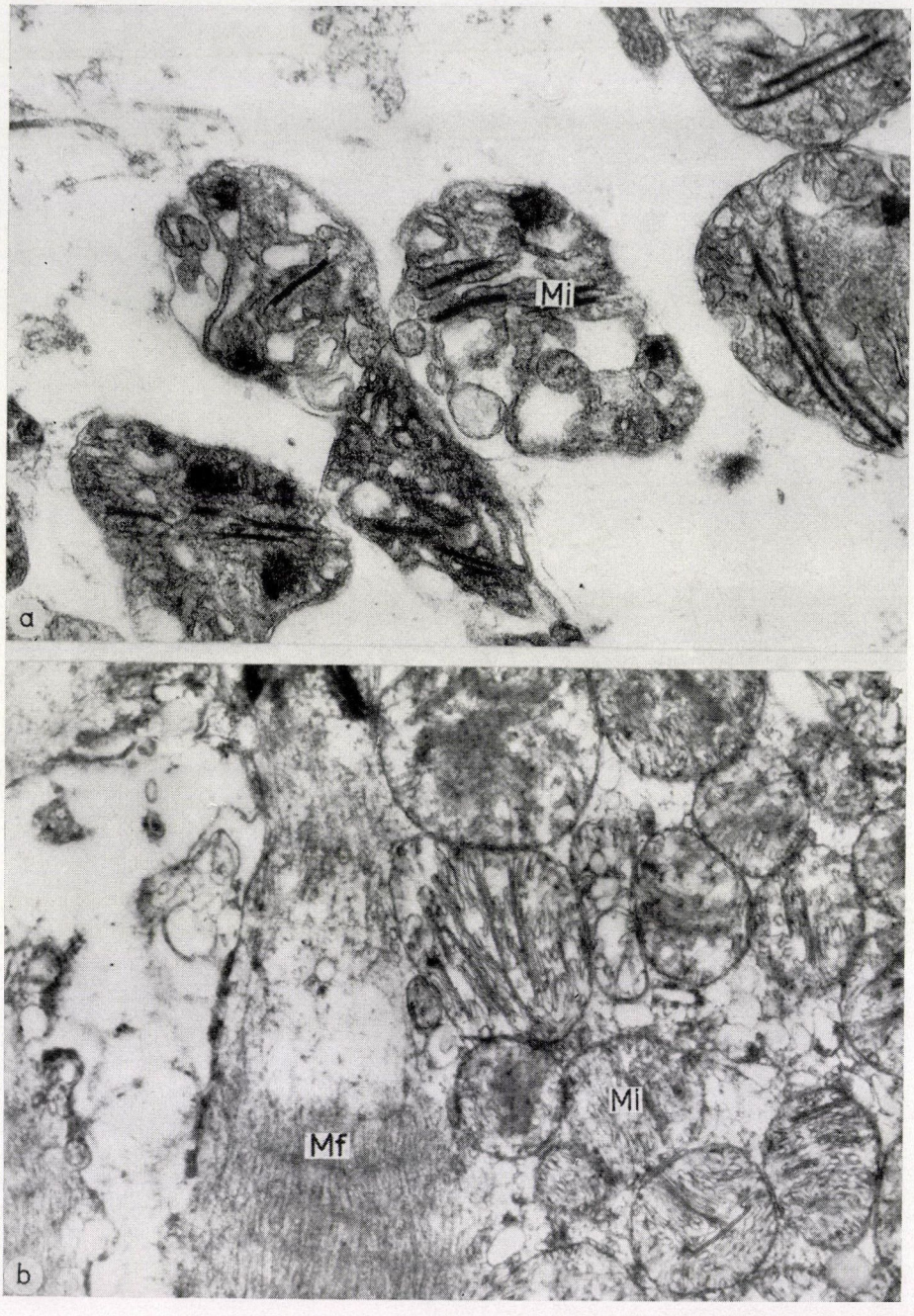
4. ábra. a) A különböző kontrakciót mutató rostok között eltérő aktivitást adó mitochondriumok láthatók. 18 000×; b) A szétszakadt rostok közötti teret aktivitásukban eltérő mitochondriumok töltik ki, melyek feltehetően az ép területek felől préselődnek ide. 18 000×



3. ábra



4. ábra

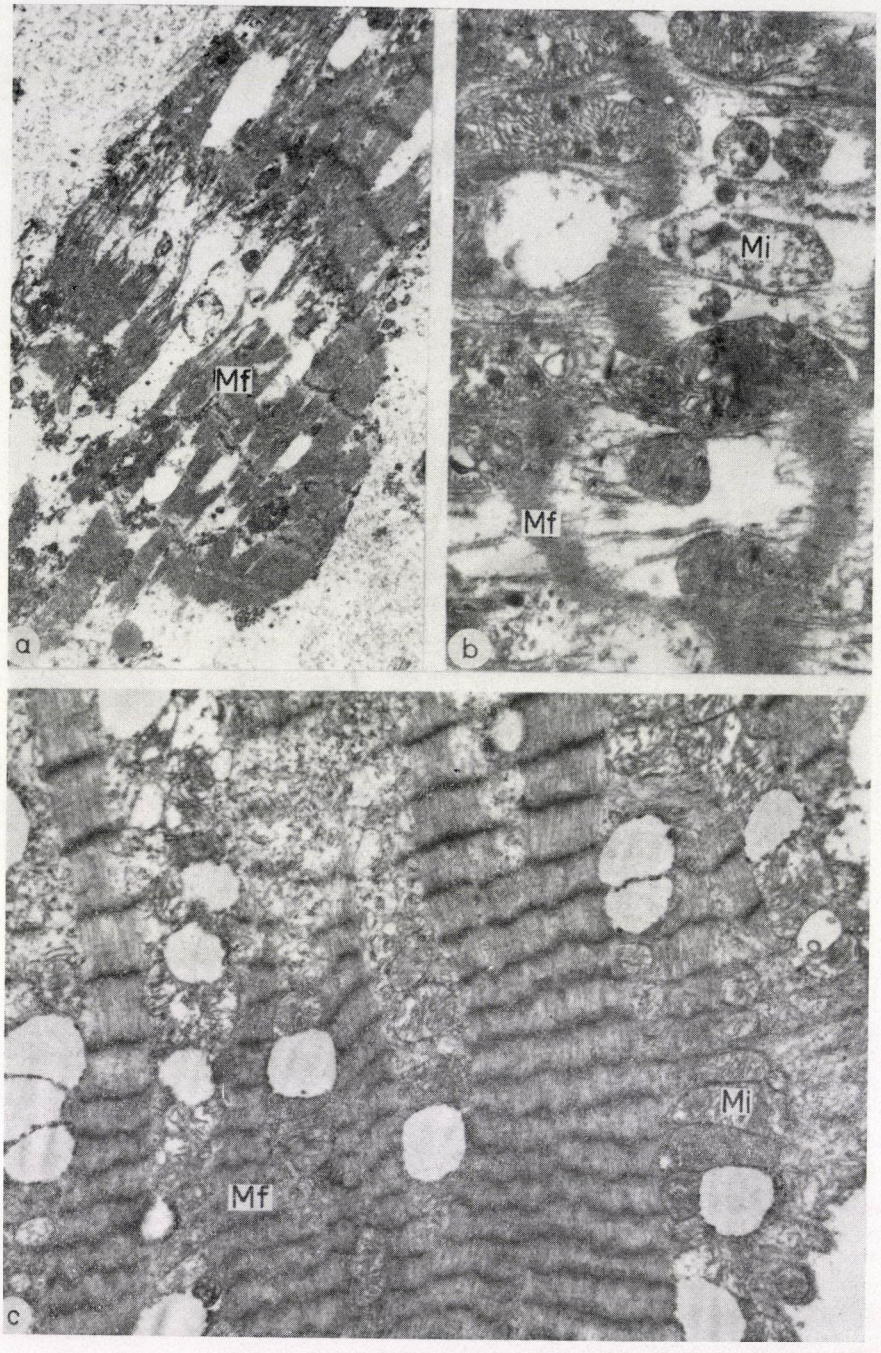


5. ábra

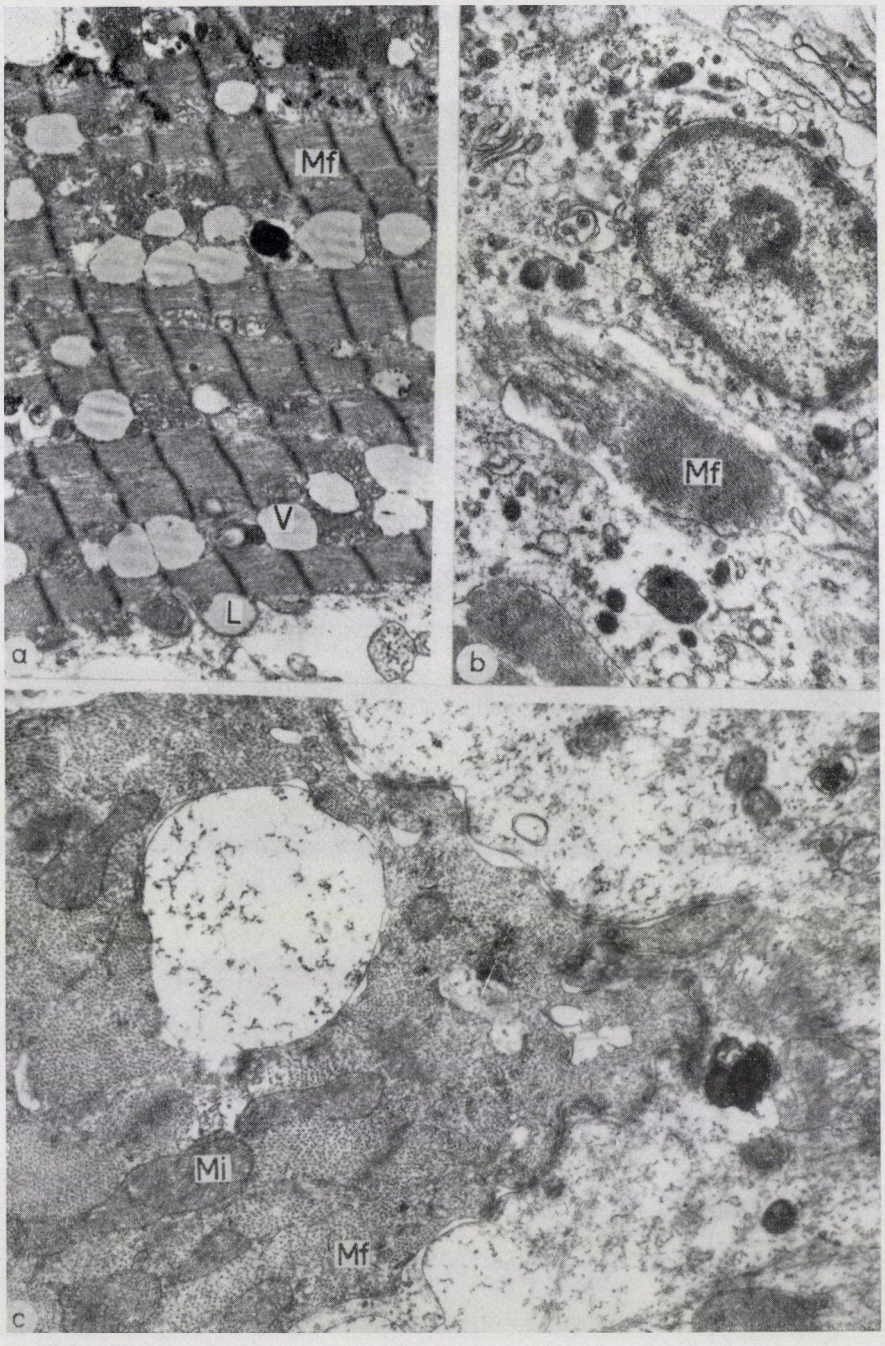
5. ábra. a) Mitochondrium izolátumban a cristák között denz anyag látható. 23 450×; b) A szakadt myofilamentumok között elhelyezkedő mitochondriumokban is megtalálható a cristák között elhelyezkedő elektrodenz anyag. 20 000×

6. ábra. a) Az elektróda területében a károsodott izomrostok a gyulladásos vizenyő területében elhaltak, a sarcolemma rögösen szétesett. 12 600×; b) Az elektródától távolabb levő rostok relaxáltak, az intracelluláris vizenyő által szétnyomottak, a mitochondriumokban elektrodenz anyag látható. 37 000×; c) Az elektródától távolabb levő területek izomrostjai kontraháltak, a sarcotubularis rendszer tágulata mellett lipoidnak tűnő granulumok láthatók. 12 600×

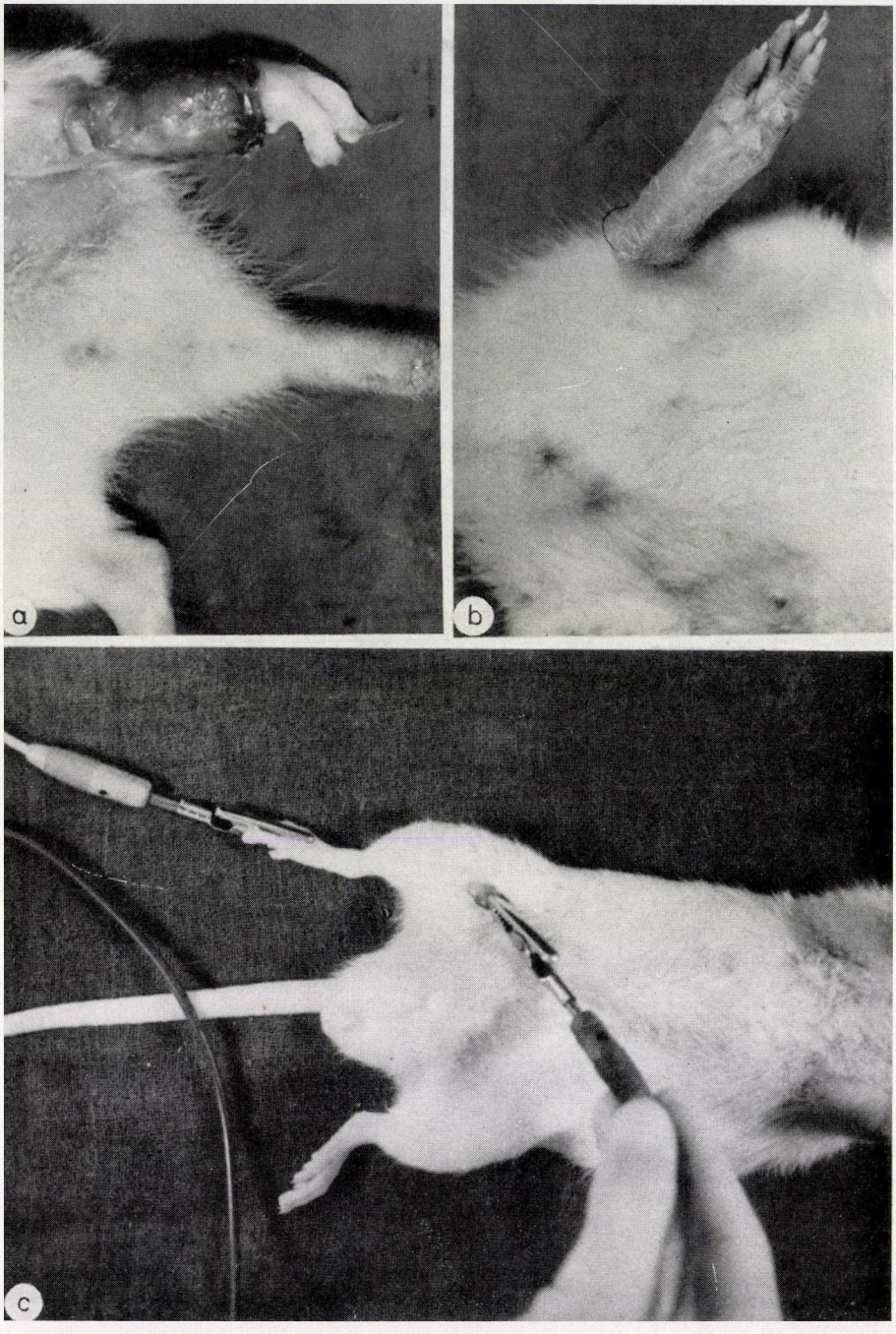
7. ábra. a) Az ép melletti területekben a myofilamentumok enyhén kontraháltak, a tubularis rendszer tág, elszórtan lipoid vacuolumok láthatók. 12 600×; b) 5 nappal az elektróda beültetése után az elhalt izomrostok mellett makrophagok helyezkednek el, melyek cytoplasmájában membránnal határoltan felismerhetők a myofilamentum maradványai. 37 800×; c) A regeneratio stádiumában az elhalt izomrostok teljesen leválnak, a discus lemezei eltávolodnak egymástól, közöttük pelyhes anyag látható. 25 200×



6. ábra



7. ábra

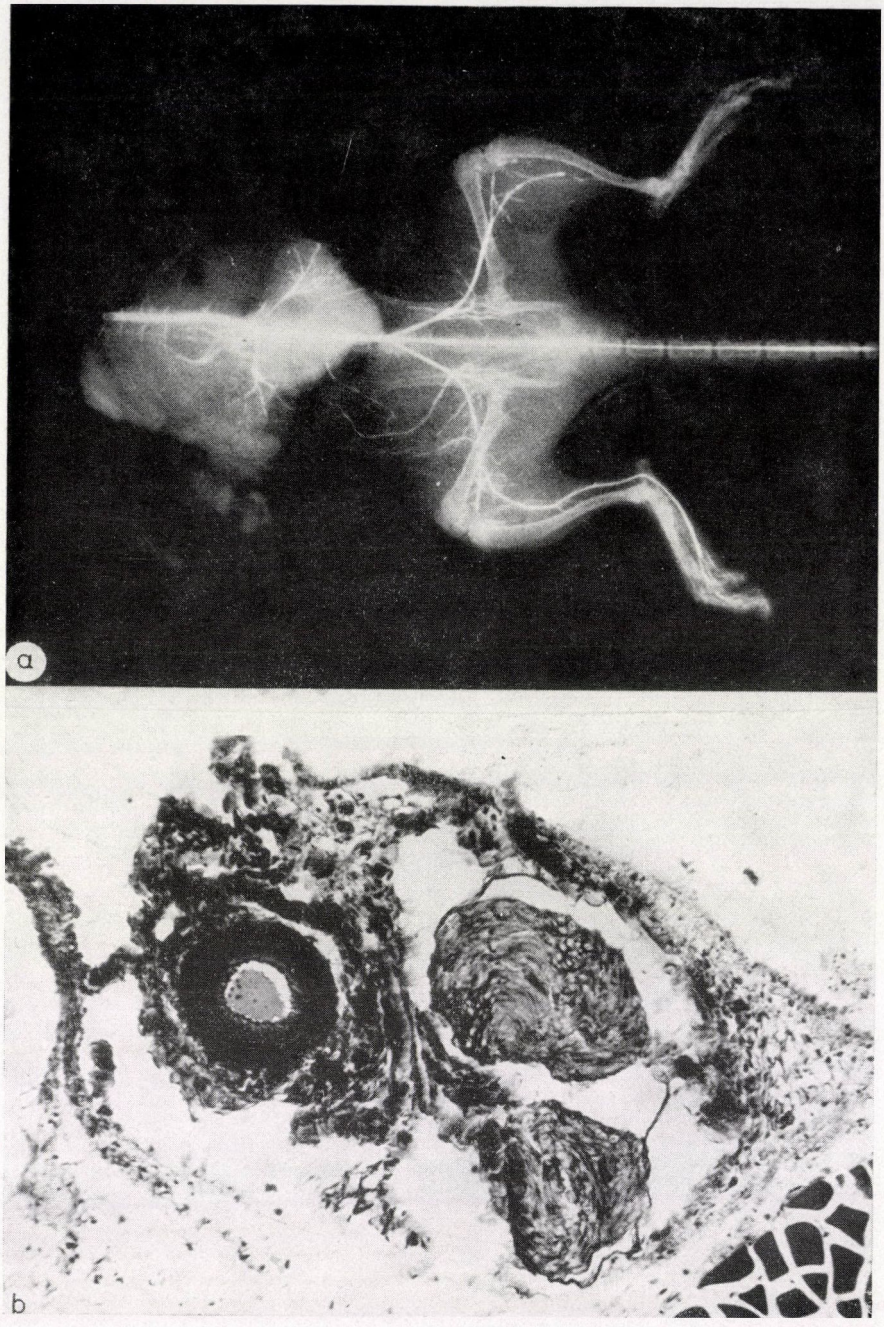


8. ábra

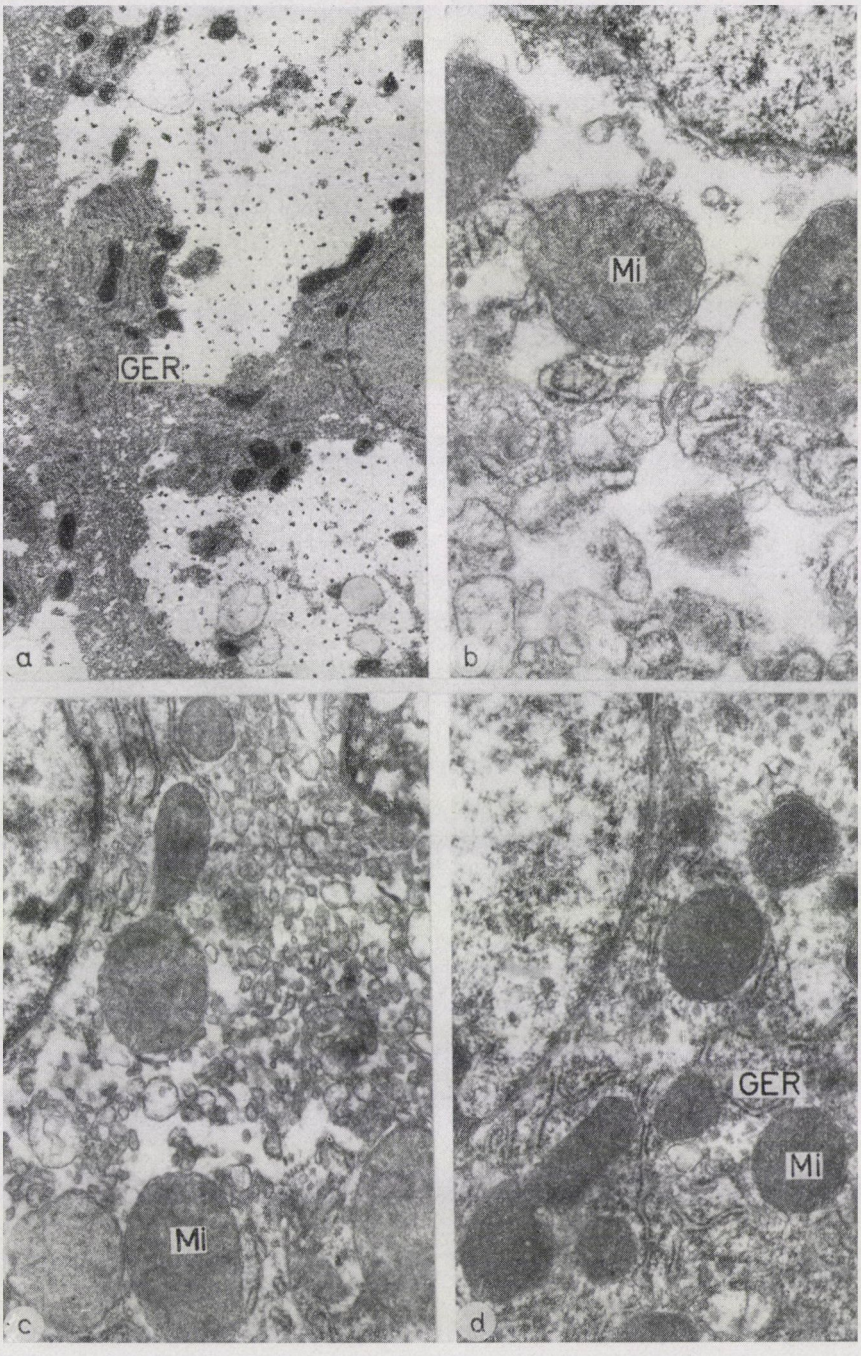
8. ábra. a) Az elektromos áramütés utáni 7. napon a végtag duzzanata és elhalása figyelhető meg; b) A 20. napon a végtagcsonk látható. c) Az áramütéshez előkészített patkány; az elektródák, a végtag distalis részén és a femoralis erek mellett láthatók

9. ábra. a) Az arteriographiás képen jól látható, hogy az árambehatás helyén az ér elzáródott, a végtagot ellátó arteria telődése kiesett. b) Mallory festéssel a sérült arteria sima izomsejtjei az elhalásnak megfelelő festődést mutatják. 240×

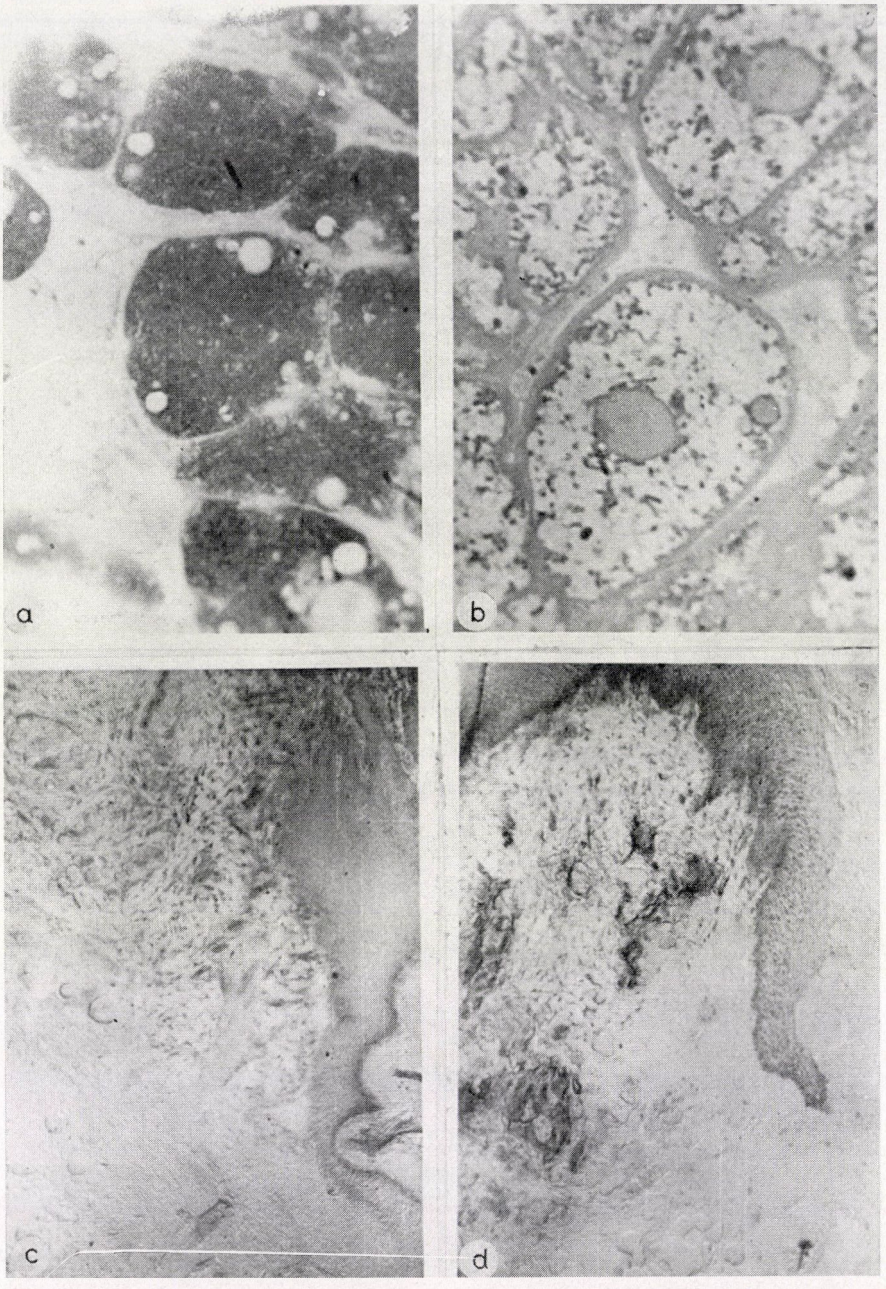
11. ábra. a) A májsejt cytoplasmájában membránnal határolt homogen anyagot tartalmazó üregrendszer jelenik meg, melyben glykogen szemcse szerkezetére emlékeztető részecskék láthatók. 16 500×; b) A tágult durva felszínű endoplasmaticus reticulumok helyenként degranulálódtak, a mitochondriumok szerkezete megtartott. 42 000×; c) 5 nappal az áramütés után glykogen sehol sem látható, nagy számban jelennek meg sima felszínű densoplasmaticus reticulumok. 44 290×; d) A szabályos struktúrát mutató sejtorganellumok között már 2 nappal az áramütés után a szokottnál gyengébben festődő glykogen szemcsék láthatók. 44 290×



9. ábra



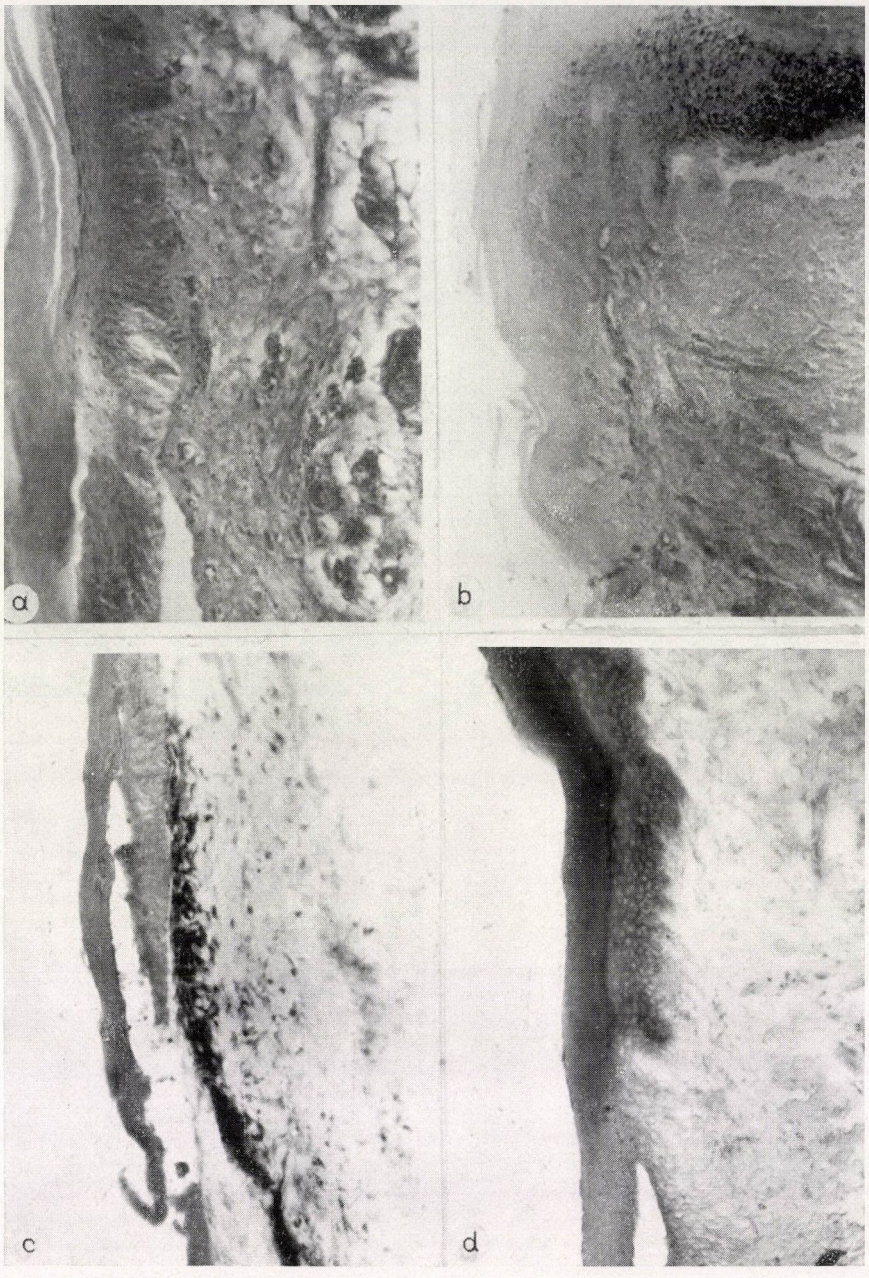
11. ábra



12. ábra

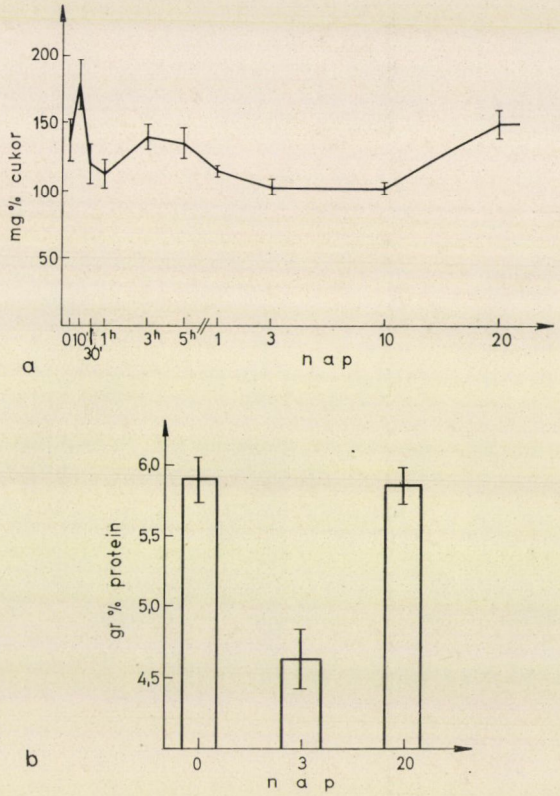
12. ábra. a) A pozitív PAS festődést mutató területek mellett világos vakuolaszerű képletek láthatók. (PAS reakció, félvékony metszet.); b) Az áramütés miatt károsodott májsejtek plasmájában nagykiterjedésű homogen vakuolizáció látható, amelyben elszórtan látható cytoplasmaticus struktúra. (Félvékony metszet, toluidinkék festés.); c) Az áramütés után egy nappal intenzív enzymreakcióval a proliferálódó kötőszöveti sejtek. (Kísérletes áramjegy, glucos-6-phosphatdehydrogenase reakció, 240×); d) Egynapos áramjegyben a hám regeneratumban, kötőszöveti sejtekben enzymaktivitás látható. (Kísérleti áramjegy, succino-dehydrogenase reakció, 240×)

13. ábra. a) Az áramütés után 12 órával a széli részeken finom rögökben glykogen jelenik meg. (Kísérletes áramjegy, PAS reakció, haemalan festés, 360×); b) 6 napos áramjegy a regenerálódó hámban, nagymennyiségű glykogen mutatható ki. (Kísérletes áramjegy, PAS reakció, haemalan festés, 360×); c) Az áramütés után 6 órával az elhalt területek szélén intenzív reakciót adó sejtek szaporodnak fel. (Kísérletes áramjegy, alkalikus phosphatase reakció, 320×); d) 2 napos áramjegyben a regenerálódó hámban nem mutatható ki enzymaktivitás. (Kísérletes áramjegy, savanyú phosphatase reakció. 320×)



13. ábra

értékre tér vissza. A kontroll szérumfehérje érték 5,90 ± 0,15 g%volt, a 3. napon kifejezett csökkenés állott be, míg a 21. napon a kontrollal gyakorlatilag megegyező volt. A kvalitatív immunelektroforezis az első három napban változást nem mutat, a 6. naptól az alfa-globulin csökkenése és a beta-globulin mobilitás változása figyelhető meg. A kóros érték a 48. napig megmarad és csak az 52. naptól éri el a kontrollnak megfelelő értéket. Agar elektroforezis fotocellás kiértékelésekor a 3—6 nap körül eltérés nem található, a 21. napon az albumin 45%-os relatív csökkenését, az IgG 5—10%-os emelkedését észleltük. Az 52. naptól mindkét érték normalizálódott.



10. ábra. a) A vércukorérték változását mutató táblázat az áramütést követő idő függvényében. b) A szérumfehérjék gramm%-ban kifejezett változása az eltelt napok függvényében

A biopsia útján nyert szövetek morfológiai vizsgálatakor áramütés után félvékony metszetekben a májsejtek cytoplasmájában toluidinkékkel nem festődő vakuolumokat észleltünk, amelyek a 3. napig találhatók meg. Ezen vakuloumokban diastase emésztés hatására eltűnő intenzív PAS reakció nyerhető. A 7. és 10. napon fokozatosan regenerálódik a májszövet. Az elekt-

romikroszkópos vizsgálatok során közvetlenül az áramütés után a sejtekben nagy elektronáteresztő, homogen határoló membránnal rendelkező vakuolumok alakulnak ki, amelyek széli részén részint a sejtmaghoz, részint a sejthártyához nyomottan helyezkednek el a különböző sejtorganellumok. A mitochondriumok matrixa igen tömött. 6 órával az áramütés után az organellumok addigi tömött szerkezete fellazult és a durva felszínű endoplasmás reticulum cysternái kitágulnak, a sima felszínű endoplasmás reticulum felszaporodott. A 7. naptól található beta és részben alfa particulumokból álló, azonban a megszokottnál gyengébb kontrasztot adó glycogen a sejteken belül. A 10. napon a sejtek túlnyomó része regenerálódik, míg a beavatkozást követő 20. napon az ép struktúra látható. Fentieket a 10., 11., 12. sz. ábra a, b képe szemlélteti.

A membran permeabilitást kolloidális vas intravénás bejuttatásával vizsgálva, annak fokozódását vagy fokozott pynocytoticus aktivitást kimutatni nem tudtunk.

F) Az áramütés utáni első órában hisztológiai módszerekkel követhető változást nem láthattunk. Később a nekrotikus területek megduzzadnak, egyneműve válnak, a magelongatiot mutató hámsejtek plasmája világos, a sejtmagok erősen basophilek. 6 óra múlva az ép hám a károsodottól lényegesen eltér, a hámban sejtoszlások láthatók, a basophil plasmájú, duzzadt magvú hámsejtekben a mag körül finom glykogen rögök láthatók. A 2. naptól az ép hám 1—2 sejtsoros rétege fokozatosan az elhalt terület alá húzódik, mely a 3. napon válik teljessé és ezzel egyidőben a károsodott rész fokozatos kilökődése figyelhető meg. A 6. napon a sarjszövetben fibroblastok és fibrocyták mellett sok újonnan képződött kapilláris figyelhető meg. A hámosodás a 14. napon befejeződik és a 21. napon az ép hám alatt ér- és sejtdús kötőszövet helyezkedik el. A bőrfüggelékek nem regenerálódnak. Az enzymreakciók közül először az első és 2. órában az elhalás határán levő leukocyták mutatnak pozitív alkalikus phosphatase reakciót. Ugyanezen sejtekben a 3. órától a savanyú phosphatase és az indoxyl esterase reakció is erősen pozitív. A borostyánkősav, tejsav és almasav dehydrogenase a hámban és a kötőszöveti sejtekben a normálisnak megfelelő enyhe aktivitást mutat, míg a glycos-6-phosphat-dehydrogenase a proliferálódó kötőszöveti sejtekben intenzív és a regenerálódó hámban emelkedést mutat. Az égési és a metszett sérülések regeneratiója a fentiekhez hasonló módon történik, melyet a 12. sz. ábra c. d. képe és a 13. sz. ábra szemlélteti.

G) A 110 V-os szívizmot ért áramütés után az elektróda alatt és környezetében levő szívizomrészletekből nyert izolátum biokémiai vizsgálatokra nem volt alkalmas, ezért a távolabbi részekből készült izolátumot vizsgáltuk. Az árammal károsított szívizomrészletekből preparált mitochondriumok nyugalmi légzése alacsonyabb volt a kontrollénál. Az oxigén elektróda kamrájába mindkét kísérletben (kontroll és károsított anyag) azonos fehérjetar-

talmú mitochondrium suspensio került. Sem ADP sem DNP nem stimulálta jelentősen, a kontrollal összevethető mértékben a légzést. Ez arra utal, hogy a terminális oxidáció, primer dehydrogenase aktivitása csökken. Nem zárható ki az oxidatív phosphorilatio sérülése sem.

Glutamat és malat együttes oxidációjakor mind a két szubsztrát elősegíti a másik oxidációját: a glutamát transaminálja a malát oxidációjakor keletkező oxálacetátot, mely utóbbi gátolná a másik oxidációt. A malát pedig az oxálacetát transzaminálás folytán a glutamát oxidáció transaminatív útját teszi lehetővé.

Az általunk vizsgált másik szubsztrátkombináció (glutamát + succinát) esetében az egyik szubsztrát NAD-hoz kapcsolt dehydrogenase közbejöttével, a másik pedig a flavoprotein succino-dehydrogenase segítségével oxidálódik. Az oxidáció sebessége magasabb az előbbi kombinációnál, mivel elsősorban a succinat oxidálódik: a glutamát szerepe főleg a gátló oxálacetát eltávolítása a rendszerből. A légzési kontroll értékek ilyenkor valamivel alacsonyabbak, mint a glutamát + malát kombináció esetében és az ADP : O hányados is inkább a succinat oxidációnak megfelelő 2 értékhez esik közelebb, míg a glutamát + malát kombinációval 3 feletti ADP : O hányados mérhető. Kontroll méréseink ebben az esetben is megfeleltek az irodalmi értékeknek. A sérült területről származó mitochondriumok esetében az ADP valamelyest aktiválta a légzést, közel sem akkora mértékben, mint a kontrollban: a légzés azonban nem tért vissza a nyugalmi „4. állapotú" értékre. A sérült mitochondriumokban a szintetizálódott ATP viszonylag gyorsan le is bomlott. DNP hozzáadása sem fokozta tovább a légzést.

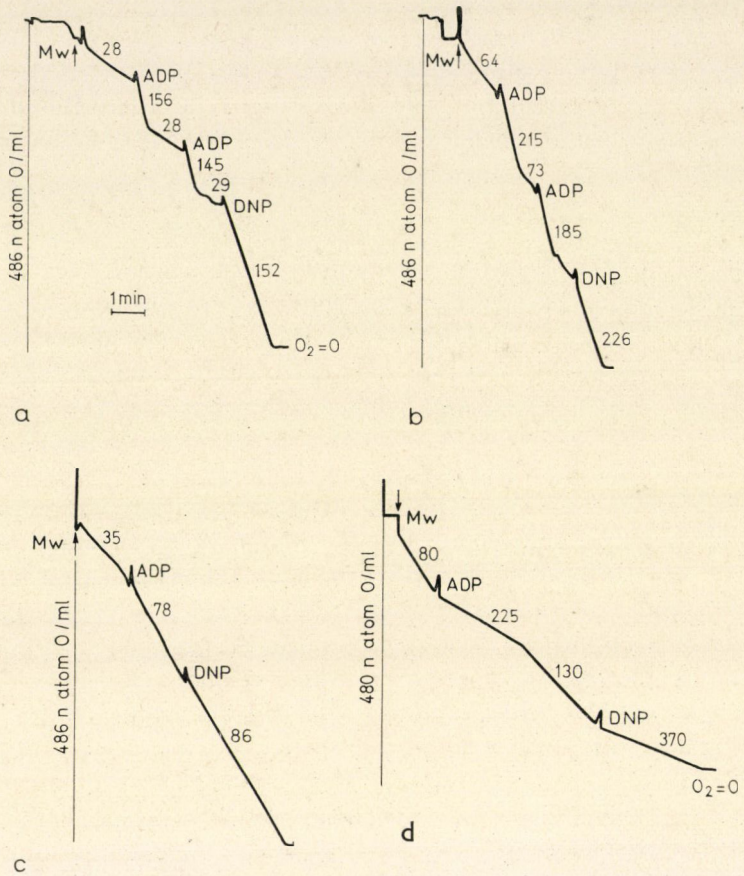
A pace-maker elektróda környezetéből izolált mitochondriumokat glutamát + malát szubsztrát kombinációban vizsgálva, a légzés teljes gátlását észleltük. A rendszerben rotenon jelenlétében succinatot mértünk, az ADP hozzáadására a légzés fokozódott, de nem tért vissza eredeti értékére. Fentieket a 14. sz. tábla szemlélteti.

Megbeszélés

A szívnek különböző feszültségű árammal való ingerlése a sebészi gyakorlatban kiterjedten alkalmazott eljárás. Korábbi vizsgálatainkban (*Somogyi* és munkatársai 1965, 1967, 1968) tisztáztuk, hogy az elváltozás az alkalmazott parameterek függvénye. Szükséges volt olyan kísérleti feltételek megteremtése, amelyekben az árambehatás következményeként kialakult mechanikus sérülés szerepét kizárhattuk és így lehetővé vált a finomabb elváltozások tanulmányozása.

A vizsgálati eredményeket elemezve, az elváltozásokat két csoportra oszthattuk, melyek hasonló jellegűek, de különböző súlyosságúak. A mV nagyságrendű egyenfeszültség okozta morfológiai elváltozások adatai az elektro-

mos áram hatásának vizsgálatában jól felhasználhatók. Az észlelt elváltozások kis területre lokalizálódnak és így könnyen összehasonlíthatók az ép területekkel.



14. ábra. a) Normál szívizom mitochondriumok légzési görbéje. Substrat: glutamat és malat. b) Normál mitochondriumok oxigénfogyasztásának görbéje. Az oxidáló substrat: glutamat és succinat. c) Károsított mitochondriumok légzési görbéje phosphorillatio hiányával. Glutamat és malat. d) A glutamat + succinat kombináció károsított mitochondriumok légzési görbéje. ATP-ase aktivitásra lehet következtetni

A kísérleti anyag első csoportjában elektronmikroszkópos vizsgálattal a sarcotubularis rendszer tágulata, a mitochondrium külső membran és crista károsodása, továbbá a myofilamentumok elváltozása különösen figyelemreméltó volt. A vékony- és vastag filamentumok elektronszóró anyagának jelentős csökkenése, illetve megszűnése sok esetben sarcomerenként illetve rostonként periodikusan ismétlődő károsodást mutatott, ami felvetette annak a lehetőségét hogy ez az elektromos áram haladási irányának felel meg. A vizs-

gálatok másik csoportjában a sarcotubularis rendszer és a mitochondriumok károsodása előrehaladottabb volt, megjelent a filamentumok durva károsodását jelző hyperkontrakciós, következményes hyperrelaxatio, a rostok szakadása, a vékony- és vastag filamentumok szerkezeti felbomlása. Ezen elváltozások kialakulásában természetesen már a mechanikus tényezők szerepe is jelentős. Az észlelt elváltozásokat az irodalmi adatokkal összevetve megállapíthatjuk, hogy a sarcotubularis rendszer tágulata, a mitochondriumok károsodása a szívet ért más behatásokra gyorsan kialakul és korai jelzőként értékelhetjük (*Clementi* és munkatársai 1965, *Fuyita* és munkatársai 1964, *Herdson* 1965, *Menges* 1963, *Morris* 1967). Hasonlóképpen a myofilamentumok szerkezetének felbomlása, a sarcomerek különböző kontrakciós és relaxaciós állapota szintén kialakul különböző noxák befolyására (*Bryont* és munkatársai 1958, *McMine* 1969, *Pearson* 1962, *Stenger* 1962). Az elektromos áram hatására a rostokban a struktúrfehérjék megváltozása kétségtelenül bekövetkezik. Nem hagyhatók figyelmen kívül az izom biokémiai sajátosságát meghatározó tényezők: fehérjemiliő, fehérjemolekula töltése, mely az elektromos áram hatására feltétlenül változik. Az áram hatásának megértéséhez nagy jelentőségű lenne pl. olyan struktúrák vizsgálata, mint (*Guba* és munkatársai 1964) a fibrillin szerkezetének átalakulása, továbbá annak tanulmányozása, hogy az izomműködésben jelentős izomfeszülés (*Garamvölgyi* és munkatársai 1970) milyen módon változik meg? Megállapítható volt tehát, hogy kisfeszültségű, rövid ideig tartó árambehatás sem közömbös a szívizomzatra. A mV feszültség nagyságrendű árammal a szívizmon szerzett experimentális tapasztalataink adatokat szolgáltattak a klinikai gyakorlatban felhasznált készülékek beültetése után kialakuló morfológiai elváltozásokra vonatkozóan.

Az elektromos áram klinikai felhasználásában legnagyobb jelentősége talán a szív elektromos ingerlésének van. A tartós elektromos ingerlést széles körben alkalmazzák a különböző ritmuszavarok gyógykezelésében, a szívműtétek utáni rehabilitációban és egyes esetekben a myocardialis infarctus korai szakának kezelésében. A kérdéssel számos klinikai (*Chardack* 1960, *Johansson* 1966, *Lozsádi* 1966, *Morris* és munkatársai 1967, *Szabó Z.* 1968), morfológiai (*Diezel* és munkatársai 1963, *Haupt* 1963, *Lagergren* 1966, *Menges* 1963, *Noeske* 1965, *Ringler* 1966, *Schaudig* 1967, *Somogyi* 1968, 1971, *Szabó* 1968) közlemény foglalkozott. Ismeretes, hogy az elektróda és az izomzat között a vezetés nem ritkán megszűnik és ún. pace-maker exit-blokk alakul ki. Vizsgálatainkból megállapítható volt, hogy a kétféle beavatkozás következményeként (myocardialis és intracardialis elektróda) azonos elváltozások jönnek létre. Ugyanakkor azonban intracardialis elektróda alkalmazásakor elmarad a rögzítő öltés körül kialakult, néha kiterjedt rostelhalás és a másodlagos gyulladásos szöveti reakció. Intracardialis elektróda esetében a szöveti reakció enyhébb, a szövetkárosodás jóval kisebb fokú. A körülírt elhalás és a kisebb kiterjedésű hegesedés képezi a morfológiai alapját azon klinikai tapasztalatnak, hogy az intra-

cardialis elektróda alkalmazásakor ritkábban van szükség a feszültség növelésére, mert ritkább a pace-maker blokk kialakulása. A kisfeszültségű áram okozta morfológiai változások ismeretében, különböző módszerekkel vizsgáltuk a pace-maker elektródát környező szövetek minőségi és mennyiségi változásait. Az elektróda környezetében a szöveti izgalom körülírt hegszövet képződését váltja ki. Az elektrothermikus hatás következményeként a hegszövet melletti szívizomban ultrastrukturális módszerekkel kimutatható elváltozás jön létre. Ennek következtében a hegszövet fokozatosan nő. A hegszövettel arányosan növekszik a szöveti ellenállás és ezért a készülék hatékony működése csak a feszültség növekedésével és csak időlegesen érhető el.

A vázizomzaton végzett korábbi kísérleteink során mellékletként észleltük, hogy a combizomzaton létrehozott áramjegyek kialakulásakor az állatok egy jelentős részében a végtag gangreneszkál, majd mutilálódik. A klinikai gyakorlatban nem ritkán lép fel akut periferiás keringési zavar. Megfelelő kezelés hiányában a végtag kisebb-nagyobb részének súlyos károsodása, sőt elvesztése következhet be. Ismeretes tény, hogy az akut periferiás keringési zavar terápiájában bevezetésre kerülő, akár sebészi módszerek, akár gyógyszerek kísérletes kipróbálása meglehetősen nehéz feladat. Ennek oka elsősorban az, hogy kísérleti állatokon nem lehet jól standardizálható akut periferiás keringési zavart létrehozni. Ezért vizsgáltuk a végtaggangraena kialakulásának okait és azt is, hogy az áramütéssel létrehozható gangraena standardizálható-e, illetve alkalmas-e az akut periferiás keringési zavar kezelésére szolgáló eljárások értékelésére. A kísérletek szerint a 190 V-os, 8 mp-es behatás jól standardizálható végtaggangraenát hoz létre. A morfológiai vizsgálatok eredménye szerint az erek és idegek károsodása jól magyarázza a végtagelhalás pathomechanizmusát. Az irodalomban több közlemény foglalkozott a kísérletes arteriás és vénás thrombosis illetve embolizáció kérdésével. (*Cotran* 1965, *Deaton* 1960, *Hubel* 1936, *Hüttner* és munkatársai 1965, *Jellinek* és munkatársai 1965, 1966, *Movat* és munkatársai 1963, *Sawyer* 1956). Az általunk észlelt morfológiai elváltozások a felsorolt szerzők észleléseihez hasonlóak voltak.

Az akut periferiás érelzáródás gyógykezelésére többféle eljárás áll rendelkezésre. A végtaggangraena kifejlődésében a súlyos szöveti oxigénhiányon alapuló irreverzibilis károsodásnak elsőrendű szerepe van. Kézenfekvő volt az az elgondolás, hogy a gangraena kialakulását a vér oxigéntartalmának növelésével próbáljuk kivédeni, melyre a hyperbaricus oxigén (továbbiakban HBO) terápia ad lehetőséget. A HBO-t már több szerző alkalmazta az ischaemiás állapotokban kialakuló, elsősorban agyi hypoxia, myocardialis hypoxia kivédésére. (*Allister* és munkatársai 1963, *Alter* és munkatársai 1962, *Besznyák* 1967, 1968, *Besznyák* és munkatársai 1968, *Cotran* 1965, *Evans* 1964, *Moon* és munkatársai 1964, *Salzmann* 1966, *Shmith* 1962, *Bang* 1964). A HBO kezelés effektusának lemérésére morfológiai módszerek is rendelkezésünkre állnak,

amit a saját észleléseink és irodalmi adatok (*Balogh* 1968, *Harrison* 1968, *Huchs* 1970, *Taheri* és munkatársai 1968) is alátámasztanak.

A szervezetet ért elektromos áramütéskor a bőrön kialakult áramjegy morfológiai sajátságai tisztázottak. A klinikai megfigyelésekből ismeretes, hogy halmozott elektroshock kezelés után a vérfehérjék változása és átmeneti vércukor csökkenés jelentkezik (*Nyírő* 1967). Feltétlenül indokoltnak látszott a lokális változások tanulmányozása mellett a behatolástól távolabb levő szervek, elsősorban a máj elváltozásainak vizsgálata is. Megállapítottuk, hogy az árambehatás után a vércukor kétfázisú reakciója zajlik le és a 3. órára a kiindulási értékre tér vissza. Ezt követően lassú csökkenés kezdődik, majd a 3—10. nap között a minimumra csökken és a 20. napon helyreáll az eredeti érték. A szérumfehérjék a 3—10. napon kvantitative is kifejezhetően csökkennek és a 21. napra a kiindulási értéket érik el. Az áramütés után biopsiás anyagban a szövetek hydropikus degeneratioja észlelhető, a sejtekben diastase resistens PAS pozitív anyag jelenik meg. Úgy látszik, hogy az elektromos áramütés hatására a glykogen granulumok szétesnek, jellemző szerkezetük eltűnik és a cytoplasmában eloszolva homogen, szerkezetet nem adó hydropikus degeneratio fejlődik ki. Az észlelt elváltozások hasonlóak a többek által, más energia behatásával létrehozott változásokhoz (*Arkasai* 1968, *Burger* és munkatársai 1966, *Diognordi* és munkatársai 1970, *Isori* 1966, *Lavin* és munkatársai 1971, *Nikota* 1964, *Porter* 1959, *Sinozuka* és munkatársai 1971, *Schmukler* és munkatársai 1961, 1962). Az irodalmi adatok szerint a regeneratio stádiumában a sima és a granulált felszínű endoplasmás reticulumok jelentős szerepet játszanak (*Brumi* és munkatársai 1965, *Fawcet* 1955, *Ma* és munkatársai 1965, *Matter* 1969). Az áramütés utáni első órákban az endoplasmás reticulumok és a Golgi apparatus szabályos szerkezetű. Ezt követően azonban a granulált és a sima felszínű endoplasmás reticulumok járatai kitágulnak, bennük és a Golgi sacculákban alig mutatható ki tartalom. Csökken a „coated vesiculum"-ok száma. A morfológiai elváltozás jó összhangba hozható az észlelt szérumfehérje csökkenéssel és a kvalitatív eltérésekkel. A regeneratio más károsító behatások utánihoz hasonlóan zajlik le, ugyanakkor a funkció helyreállása csak a morfológiai regeneratio után következik be. Míg a sejtglykogen a 10. napra rendeződik, a vércukorérték csak a 20. nap tér vissza az eredeti értékre, a kvalitatív szérumfehérjekép, az enzymatikus tulajdonságok jóval később, a behatást követő 50. nap körül normalizálódnak. Kísérleteink eredménye megerősíti azt, hogy az áram nemcsak lokálisan, hanem egész szervrendszerre fejt ki morfológiai és fiziológiai módszerekkel kimutatható hatást.

Az elektropathológiai irodalomban régóta vitatott az, hogy az áramjegy specifikus sérülés-e, s hogy regeneratioja más sérülésekétől eltérő-e? Fontos kérdés, hogy van-e az áramjegy regeneratiójának specifikus jellemzője és hogy a halál után szövettani vizsgálattal megállapítható-e az áramjegy létrejöttének időpontja?

Vizsgálatainkból megállapítottuk, hogy az áramjegy regeneratioja más koagulációs nekroziséhoz hasonlóan történik, a gyógyulás folyamán tehát specifikus, az árambehatásra jellemző regeneratios elváltozás nem figyelhető meg. A szöveti változás hasonló ahhoz, amilyet más szerzők írtak le (*Hirvonen* 1968, *Hirvonen* és munkatársai 1968, *Junaqueria* 1950, *Lindner* és munkatársai 1967, *LoMenzo* és munkatársai 1964, *Pioch* 1966, *Raekallio* 1965, *Raekallio* 1970, *Schilling* 1968, *Zollinger* 1962). Véleményünk szerint a regeneratio menetének tanulmányozására a hám glykogen tartalmának vizsgálata a legalkalmasabb, mert a hámsejtekben az áramütés utáni 6. órára megjelenik és csupán a regeneratio teljes befejeződésekor tűnik el. Az enzymhisztokémiai módszerekkel kimutatott, vitális reakcióként értékelhető változások jóval a rutinhisztológiai elváltozások előtt jelennek meg. A változás elsősorban a leukocyták és az aktiválódó kötőszöveti sejtek pozitív alkalikus phosphatase reakciójában nyilvánul meg, amely kísérleti anyagban korán, már az első órákban megjelenik. Az enzymhisztokémiai reakciók alkalmazását korlátozza a postmortalis idő, a hőmérséklet, stb. Nagyfokú érzékenységük miatt a nagyobb resistenciájú glykogen kimutatási módja emberi anyagon további vizsgálatokat igényel.

Az áram és a hő okozta elváltozások kvalitatíve és kvantitatíve hasonló módon gyógyulnak. A metszett sérülésekben a leukodiapedesis, a kötőszöveti és az éreredetű makrophagok hamarabb jelennek meg és a hámosodás is hamarabb befejeződik. Minőségileg azonban hasonló elváltozások zajlanak le, de rövidebb idő alatt. Ennek oka az, hogy metszett sérülésben a gyógyulásos sejtelemek és plasma kiáramlása a sérült ereken keresztül gyakorlatilag azonnal megkezdődik, míg az égés és az áram a hámban kiterjedt, még koagulációs nekrozist hoz létre s ez a leukodiapedesist késlelteti.

Az elektromos áram nemcsak behatási helyén, hanem az egész szervezetben okoz elváltozást. A kialakult elváltozás a makroszkópos károsodástól a rutin-hisztológiai módszerekkel kimutatható sérüléseken keresztül az elektronmikroszkópos módszerekkel tanulmányozható struktúrváltozásokig és csak biokémiai methodikával vizsgálható változásokig terjedően rendkívül széles skálájú Kísérleteinkben az áram parametereit változtatva, a változások széles skáláját hoztuk létre és így sikerült olyan károsodási formákat kialakítani, melyeket elektronmikroszkópos szinten tanulmányozhattunk. Az elektronmikroszkópos károsodással járó funkcióváltozás a biokémiai módszerekkel vizsgálható. Az elektronmikroszkópos hisztokémiai ATP-ase reakció arra utal, hogy morfológiai elváltozással enzymatikus működésbeni eltérés jár, a kontrollhoz viszonyítva. Ennek behatóbb tanulmányozására biokémiai vizsgálatokat végeztünk. A kísérletek azért folytak elsősorban mitochondriumokon, mert a korábbi elektronmikroszkópos vizsgálatok ezen struktúrák rendkívül változatos károsodási formáit mutatták. Az elektromos árammal károsított szívizomrészletekből preparált mitochondriumok nyugalmi légzése alacsonyabb volt. A légzést sem ADP, sem pedig DNP hozzáadása nem stimulálta jelentősen.

E fenti eredmények arra utalnak, hogy a terminális oxidáció, illetve a primer dehydrogenase aktivitás csökken és annak lehetősége sem zárható ki, hogy az oxidatív phosphorilatio is sérült. További vizsgálatok igazolni látszanak, hogy a primer NAD-hoz kapcsolt dehydrogenase szintjén is sérülés következett be, mert a glutamat + malat és a glutamat + succinat kombináció esetében a sérült területekről származó mitochondriumokban kifejezett eltérést találtunk. Az elektromos áram behatására tehát egyidejűleg több enzymfunkció károsodik.

A pace-maker elektróda környezetéből izolált mitochondriumok glutamat + malat szubsztratum koncentrációjában a légzés teljes gátlását mutattuk ki. Ha a rendszerbe rotenont juttattunk és mértük a succinatot, akkor ADP hozzáadására a légzés fokozódott, de nem tért vissza az eredeti értékre.

Úgy gondoljuk, hogy a biokémiai módszer lehetőséget ad az elektronmikroszkópos szintű mitochondrium elváltozások további tanulmányozására. Az enzymműködés változása, a biokémiai destrukció képezi alapját az elektronmikroszkóppal tanulmányozható membran elváltozásnak is. Az elektromos áram behatásának egyik elsődleges támadáspontja a rendkívül érzékeny lipoprotein struktúra, melynek sérülése maga után vonja a sejt morfológiai, biofizikai és biokémiai változásait is. Ezzel párhuzamosan természetszerűen az energiarendszerek sérülése, a légzőlánc károsodása, az összes sejtfunkciók ma még csak részleteiben ismert dekontrollálódását eredményezik. Feltételezhető, hogy ezen biokémiai destrukcióval magyarázható az elektromos áram letalis hatása. Ennek bizonyításához további vizsgálatokra van szükség. Véleményünk szerint a membran struktúrák morfológiai és funkcionalis változásainak kimutatása az elektromos áram elsődleges támadáspontjának helyét deríti fel. Az elektropathologiai vizsgálatok irányát és célját elsősorban ez határozza meg. Ennek ismeretében nemcsak azt a kérdést tudjuk megválaszolni, hogy elektromos áramütés után milyen mechanizmus útján áll be a halál, hanem magyarázatát adhatjuk az elektromos áram terápiás hatásmechanizmusának is.

Az elektropathologia az igazságügyi orvostani kutatás ma már önálló tudományága, melynek megteremtését az tette lehetővé, hogy vizsgálati irányában és megválasztott módszereiben felhasználja és alkalmazza az új kutatási eredményeket. Szemléletében messze túlhaladta a klasszikus igazságügyi orvostan adta lehetőségeket és fejlődésének további irányát is a struktúra és funkció kapcsolatának és változásának tanulmányozása jelenti.

IRODALOM

Allister, Mc., Stark, J. M., Norman, I. N. és *Ross, R. M.*: Lancet. **2**, 1040 (1963).
Alber, S., Esmond, W. G. és *Cowley, R. A.*: J. thorac. Surg. **44**, 759 (1962).
Arcasay, M., Smucler, E. A. és *Benditt, E. P.*: Amer. J. Path. **52**, 841 (1968).
Balogh, K. és *Besznyák, I.*: Acta Morph. Sci. Hung. **16**, 195 (1968).
Besznyák, I.: Orv. Hetil. **108**, 193 (1967).
Besznyák, I.: Kandidátusi értekezés (1968).

Besznyák, I., Somogyi, E., Nemes, A., Sebestyén, A. és *Sótonyi P.*: Morph. Ig. Orv. Szle. **8,** 52 (1968).
Brumi, C. és *Porter, K. R.*: Amer. J. Path. **46,** 691 (1965).
Bryont, R. E., Thomas, W. A. és *Oneal, R. M.*: Circulation. **6,** 699 (1958).
Burger, P. C. és *Herdson, P. B.*: Amer. J. Path. **48,** 793 (1966).
Chardack, W. M., Gage, A. A. és *Greatbach, W.*: Surgery. **48,** 643 (1960).
Clementi, F. és *Perachia, C.*: Minerva Cardiol. **13,** 669 (1965).
Cotran, S. R.: Lab. Invest. **14,** 1826 (1965).
Deaton, H. L. és *Analyn, W. G.*: Surg. Gynec. Obstet. **11,** 131 (1960).
Diesel, P. B. és *Friese, G. Z.*: Kreisl. Forsch. **52,** 1 (1963).
Diogmordi, N., Ideo, G., De Lnino, E. és *De Francis, R.*: Lancet. **1,** 1063 (1970).
Ellison, E. H.: Surgery **56,** 184 (1964).
Fawcet, D. W.: J. Nat. Cancer Inst. Suppl. **15,** 378 (1970).
Fuyita, M. és *Machino, M.*: J. Cell. Biol. **23,** 383 (1964).
Guba, F. és *Harsányi, Gy.*: Kísérl. Orvostud. **16,** 35 (1964).
Garamvölgyi, M., Vizi, E. Sz. és *Knoll, J.*: MTA Biol. Oszt. Közl. **21,** 2 (1970).
Harrison, G.: J. Cell. Biol. **39,** 58 (1968).
Haupt, G. J.: Surg. Gynec. Obstet. **117,** 484 (1963).
Herdson, P. B., Sommers, H. M. és *Jennings, R. B.*: Amer. J. Path. **46,** 367 (1964).
Hirvonen, J.: J. Forens. Med. **15,** 161 (1968).
Hirvonen, J.: Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl., **21,** 48 (1968).
Hoose, C., Steinbach, S. és *Gries, G.*: Symp. Biol. hung. **7,** 35 (1967).
Hubel, P.: Wien klin. Wschr. **6,** 771 (1936).
Hughs, I.: VII. Int. E. M. Congress. Grenoble (1970).
Hüttner, I., Jellinek, H., Kerényi, T. és *Szemenyei, K.*: Morph. Ig. Orv. Szle. **5,** 91 (1965).
Jellinek, H., Szemenyei, K., Kerényi, T. és *Hüttner, I.*: Acta Morph. Sci. Hung. **14,** 165 (1965).
Jellinek, H., Szemenyei, K., Kerényi, T. és *Hüttner, I.*: Morph. Ig. Orv. Szle. **5,** 88 (1965).
Johansson, B. W.: Acta Med. Scand. **180,** 1 (1964).
Junqueria, L. C.: J. Anat. **84,** 369 (1950).
Lavin, P. és *Koss, L. G.*: Amer. J. Path. **62,** 159 (1971).
Lindner, I., Grasdyck, K. és *Beste, G.*: Symp. Biol. Hung. **7,** 35 (1967).
Lagergren, H.: Acta Chir. Scand. **132,** 696 (1966).
Lo Menzo, G. és *De Castro, G. A.*: Med. Leg. Ass. **12,** 327 (1964).
Lozsádi, K. és *Árvay, A.*: Orv. Hetil. **107,** 1052 (1966).
Ma, N. H. és *Bieupica, L.*: Amer. J. Path. **62,** 353 (1965).
Matter, A.: J. Ultrastruct. Res. Suppl. **11,** 1 (1969).
Menges, G., Parkiene, H., Mohr, H. J., Haukamp, J., Esch, R. és *Backmann, L.*: Thoraxchirurgie. **11,** 150 (1963).
Moon, A. J., Willioms, R. G. és *Hopkins, W. J.*: Lancet, **1,** 18 (1964).
Movat, M. és *Fernando, N.*: Amer. J. Path. **42,** 41 (1964).
McMine, R. H. M.: Tissue Repait. Acad. Press. New York (1969).
Morris, I. J., Whalen, R. R., McIntash, M. D., Thompson, H. K., Brown I. W. és *Gleen, Y. W.*: Circulation **36,** 857 (1967).
Nikota, A. és *Luse, S. A.*: Amer. J. Path. **44,** 455 (1964).
Noeske, K. és *Knotke, W.*: Thoraxchirurgie **13,** 273 (1965).
Nyirő, Gy.: Psychiatria. Medicina (1967).
Pearson, C. M.: Disseases of Muscle. A Study in Pathology. Herper and Brothers. New York (1962).
Pioch, W.: Die Altesbestimmung mechanisch bedingter Hautwunden mit enzymhistochemischen Methoden. Max Schmidt. Römhbild. Lübeck (1966).
Porter, K. R. és *Brumi, C.*: Cancer Pes. **19,** 997 (1959).
Raekallio, J.: Die Altesbestimmung mechanisch bedingter Hautwunden mit enzymhistochemische Methoden. Max Schmidt. Römhbild. Lübeck (1965).
Raekallio, J.: Enzyme Histochemistry of Wound Healing. Gustav Fitscher Verlag. Stuttgart (1970).
Ringer, W. és *Sykasch, J.*: Zbl. Chir. **12,** 414 (1966).
Saltzmann, M. A.: Mod. Con. cardiol. Dis. **35,** 87 (1966).
Sawyer, P. N. és *Deutch, I. J.*: Amer. J. Physiol. **187,** 43 (1956).
Schaudig, A., Borst, M. G. és *Schmidt, H. P.*: Thoraxchirurgie **15,** 617 (1967).
Schilling, I. A.: Physiol. Rev. **48,** 374 (1968).
Schmukler, E. A., Iseri, O. A. és *Benditt, E. P.*: Biochem. Biophys. Res. Comm. **5,** 270 (1961).
Schmukler, E. A., Iseri, O. A. és *Benditt, E. P.*: J. Exp. Med. **116,** 55 (1962).
Sinomka, H., Lombardi, B. és *Farber, E.*: Amer. J. Path. **63,** 161 (1971).

Smith, G. és *Lawson, D. D.:* Surg. Gynec. Obstet. **114,** 320 (1962).
Somogyi, E., Sótonyi, P., Rózsa, Gy. és *Varga, T.:* Acta Morph. Sci. Hung. **15,** 401 (1967).
Somogyi, E., Sótonyi, P., Rózsa, Gy., Nevelős, Á. és *Varga, T.:* Zacchia **3,** 389 (1967).
Somogyi, E., Sótonyi, P., Nemes, A., Varga, T. és *Szabó, Z.:* Morph. Ig. Orv. Szle. **3,** 161 (1968).
Somogyi, E., Rózsa, Gy. és *Varga, T.:* Acta histochem. **35,** 28 (1970).
Somogyi, E., Sótonyi, P., Bujdosó, Gy. és *Nemes, A.:* Z. Rechtsmedizin. **68,** 180 (1970).
Somogyi, E.: Az elektromos baleset és villámcsapás klinikuma és pathológiája. Akadémiai Kiadó, Budapest (1970) .
Somogyi, E.: MTA V. Oszt. Közl. **16,** 253 (1965).
Stenger, R. I.: Amer. J. Path. **40,** 1 (1962).
Szabó, Z.: Kandidátusi értekezés (1968).
Taheri, A. S., Mases, M. D. és *Stoesser, F. G.:* Angiology **19,** 573 (1968).
Zollinger, H. V.: Helv. Chir. acta **28,** 181 (1962).

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Mikrobiológiai Intézete
és Baranya megyei Tanács Kórháza, Fertőző Osztály, Pécs

ORÁLISAN ADOTT ÉLŐ BÉLBAKTÉRIUMOK ÜRÍTÉSE EMBEREKNÉL

RALOVICH BÉLA, EMŐDY LEVENTE, BARNA KORNÉL, BRASCH GYÖRGY,
MÁRTON ERZSÉBET és TERNÁK GÁBOR

Közlésre érkezett: 1972. II. 25.

Az ember bélflórájával először *Escherich* foglalkozott 1886-ban. A kérdést azóta is sokan tanulmányozták. *Mecsnyikov* már 1908-ban végzett „betelepítési" kísérleteket és utána is számos szerző etetett élő csírákat (*Braun* és *Henckel* 1952, *Ferguson és June* 1952, *Fey* 1957, *Geks* 1953, *Hiller és mtsai* 1954, *June és mtsai* 1953, *Koya és mtsai* 1953, *Kirby és mtsai* 1950, *Nissle* 1916, *Rettger és mtsai* 1935, *Sears és Brownlee* 1952, *Sears és mtsai* 1950, 1956), mégis az ürítésre vonatkozó törvényszerűségek máig sem tisztázottak. Ennek oka az, hogy az alkalmazott tenyésztési és identifikálási módszerek nem voltak tökéletesek, ill., hogy egyes esetekben antibiotikus kezelés történt, ami a természetes viszonyok megváltozását okozta.

Jelen munkánkban az orálisan adott élő bélbaktériumok székletben való kimutatásának lehetőségeit és ürülésük időtartamát, továbbá az elfogyasztó személyben okozott reakciókat tárgyaljuk. Vizsgálatainkat dyspepsia coli, apathogén *E. coli* és *Proteus morganii* törzsekkel végeztük.

Anyagok és módszerek

Törzsek: Streptomycin resistens — Str. res. — *E. coli* 0111/K58/B4, Str.res. *E. coli* 0126/K71/B16, Str.res. *E. coli* 083.

Polymyxin B. resistens — PB. res. — *Proteus morganii* 8662/1964, PB. res. *Proteus morganii* 558.

Táptalajok: 5000 μg/ml Str. tartalmú bouillon, 2000μg/ml PB. tartalmú bouillon és ugyanezen antibiotikumokat tartalmazó agarlemez.

Savók: E. coli 0111/K58/B4 és *E. coli* 0126/K71/B16 törzsekkel termelt „OB" savók, *E. coli* 083 és a felhasznált proteus törzseknek megfelelő „O" savók.

Sero-immunológiai vizsgálatok: Az indirekt haemaggultinatiot és a mucin technikával végzett passzív egérvédési kísérleteket a korábbi közleményekben leírtak szerint végeztük el (*Ralovich* 1969, *Ralovich és mtsai* 1968, 1969).

A baktérium szuszpenzió *csíraszámát* opacitási standard segítségével (Human N.I.H. substandard 10 T — készítette dr. Joó István. Szívességét e

helyen is köszönjük.), a széklet csíraszámát pedig hígítás utáni lemez szélesztéses módszerrel állapítottuk meg. (Az opacitási standard alapján beállított szuszpenzió élő csíraszáma általában fél logaritmusnak megfelelő nagyságrendben volt alacsonyabb a számított értéknél.)

Vizsgált személyek: Egészséges, enterális megbetegedésben nem szenvedő önként vállalkozók.

Kísérlet leírása: A baktérium etetés előtt minden személy 3 egymást követő napon ürített székletét vizsgáltuk meg az alább részletezendő módszer szerint, abból a célból, hogy a kísérletnél felhasználandó törzshöz hasonló baktérium nem fordul-e elő bennük. Etetés csak mindhárom minta negativitása esetén történt.

A kiválasztott baktérium 18—20 órás ferdeagar tenyészetéből fiz. konyhasóval megfelelő sűrűségű szuszpenziót készítettünk és az önként vállalkozók azt itták meg a déli étkezés után teában. Naponta székletmintát vettünk, melyeket *E. coli* esetén Str. tartalmú, *Proteus morganii* esetén PB. tartalmú bouillonban dúsítottunk. Másnap agarlemezre szélesztettünk, melynek felületén előzőleg *E. coli* esetében 0,5 ml 5000 μg/ml töménységű Str. oldatot, *Proteus morganii* esetén 0,5 ml 2000 μg/ml töménységű PB. oldatot folyattunk szét egyenletesen és beszárítottuk. 24 óra múlva a kinőtt telepeket tárgylemez agglutinatioval azonosítottuk. Ha szükséges volt, biokémiai vizsgálatot is végeztünk.

A kísérleti személyektől az etetés előtt, majd utána, szükség szerint, 10—14 nappal és 5 héttel vettünk vért. A savókat felhasználásig lefagyasztva tároltuk.

Eredmények

Elsőként a csecsemők dyspepsiáját okozó *E. coli* 0111/K58/B4 törzzsel etettünk hét önként vállalkozó személyt. Az etetett baktérium mennyisége $3{,}5 \times 10^{10}$, és 5×10^{8} csíra között változott. Az ürítés hossza különböző volt és a

1. táblázat

E. coli 0111/K58/B4 törzzsel etetett emberek baktérium ürítése

Az egyes személyek jelzése és életkora	Etetett csírák száma	Híg széklet fordult elő	Az ürítés hossza napokban	
			Dúsítás nélkül	Dúsítással
1 (30 év)	$3{,}5 \times 10^{10}$	+	4	7
2 (22 év)	$2{,}8 \times 10^{10}$	—	3	4
3 (23 év)	$1{,}7 \times 10^{10}$	+	±	4
4 (23 év)	10^{10}	—	1	1
5 (22 év)	5×10^{9}	—	n. v.	—
6 (22 év)	10^{9}	—	n. v.	2
7 (22 év)	5×10^{8}	—	n. v.	—

±: nem értékelhető n.v.: nem vizsgálva —: a vizsgálat eredménye negatív

dózissal legfeljebb csak annyiban függött össze, hogy 10^{10}, vagy annál kevesebb csíra bevitele esetén két napnál hosszabb ürítés nem fordult elő. A kísérlet alkalmával két személynél figyeltünk meg híg székletet. A többi tünetmentes maradt. Lásd az 1. táblázatot. A következő vizsgálatnál — 2. táblázat — ugyancsak a csecsemőknél dyspepsiát okozó csírával, *E. coli* 0126/K71/B16 törzzsel végeztünk etetést. A csíraszám és az ürítés tartama ebben az esetben sem mutatott szoros korrelációt. Szembetűnő az előző kísérletekhez viszonyítva, hogy az ürítés időtartama jelentősen megnőtt. Két egyénnek a széklete az etetés után híg lett és az egyiknek enyhe hasi fájdalmai is voltak.

2. táblázat

E. coli 0126/K71/B16 törzzsel etetett személyek baktérium ürítése

Az egyes személyek jelzése és kora	Etetett csírák száma	Híg széklet fordult elő	Az ürítés hossza napokban	
			Dúsítással	Dúsítás nélkül
1 (30 év)	10^{11}	+, hascsikarás	18	18
2 (23 év)	5×10^{10}	+	15	15
3 (22 év)	$2{,}5\times10^{10}$	—	20	17
4 (22 év)	5×10^{9}	—	2	2
5 (22 év)	2×10^{9}	—	7	7
6 (22 év)	10^{9}	—	13	13

A továbbiakban az apathogén *E. coli* 083 törzs különböző adagjait adtuk orálisan (3. táblázat). Az elfogyasztott baktériumok száma és az ürítés időtartama között itt sem találtunk szoros összefüggést. Nyolc személlyel

3. táblázat

E. coli 083 törzzsel etetett emberek baktérium ürítése

Az egyes személyek jelzése és életkora	Etetett csírák száma	Az ürítés hossza napokban (dúsítással)
1 (30 éves)	$5{,}4\times10^{10}$	11
2 (23 éves)	5×10^{10}	5
3 (62 éves)	$1{,}7\times10^{10}$	5
4 (49 éves)	u. a.	nem értékelhető
5 (14 éves)	u. a.	7
6 (15 éves)	u. a.	5
7 (62 éves)	u. a.	13*
8 (66 éves)	u. a.	15
9 (47 éves)	u. a.	7
10 (33 éves)	u. a.	7
11 (23 éves)	10^{6}	1
12 (14 éves)	u. a.	4
13 (15 éves)	u. a.	3
14 (22 éves)	u. a.	2
15 (14 éves)	u. a.	1

u. a.: ugyanannyi; *: a vizsgálat félbeszakadt

egyformán $1{,}7 \times 10^{10}$ csírát etettünk. Ennek ellenére a székletvizsgálatok eredményei különbözőek. A 10^6 csírát fogyasztó személyek ürítési ideje is meglehetősen heterogén, de átlagát tekintve rövidebb, mint azoké, akik több baktériumot kaptak. A csoport tagjai klinikailag teljesen tünetmentesek maradtak.

Végezetül a két *Proteus morganii* törzzsel végzett vizsgálataink eredményeit ismertetjük. Az adatokat a 4. táblázatban mutatjuk be. Az etetett bakté-

4. táblázat

P. morganii törzzsel etetett emberek baktérium ürítése

Az egyes személyek jelzése és kora	A törzsek megnevezése	Etetett csírák száma	Az ürítés hossza napokban dúsítás nélkül, dúsítással	
1 (22 éves)	P. m. 558	$3{,}5 \times 10^{10}$	—	11
2 (22 éves)	,,	$1{,}5 \times 10^{10}$	1	1
3 (22 éves)	P. m. 8662/64	2×10^{10}	4	5
4 (15 éves)	,,	$1{,}7 \times 10^{10}$	.	6
5 (14 éves)	,,	u. a.	.	—
6 (14 éves)	,,	u. a.	.	1
7 (14 éves)	,,	u. a.	.	—
8 (14 éves)	,,	u. a.	.	6
9 (19 éves)	,,	u. a.	.	2
10 (23 éves)	,,	$1{,}6 \times 10^{10}$	.	3
11 (22 éves)	,,	10^9	.	—
12 (14 éves)	,,	10^6	.	—
13 (14 éves)	,,	u. a.	.	—

P. m.: P. morganii; .: nem vizsgálva; u. a.: ugyanannyi

riumok mennyisége és az ürítés hossza között itt sem észleltünk szoros összefüggést. Feltűnő, hogy néhány esetben egyáltalán nem sikerült az elfogyasztott baktériumot a székletből visszatenyészteni. A kísérletben résztvevőknek panaszuk nem volt.

Két személy esetében quantitatív csíraszámolással is követtük a székletben ürülő etetett coli baktérium számát — lásd. 5. táblázatot. Megállapítható, hogy mind a két személy székletében a beadott *E. coli* mennyisége fokozatosan csökkent, majd az ürítés megszűnt.

Mind az *E. coli* 083 törzzsel, mind pedig a 8662/1964 jelzésű *Proteus morganii* törzzsel etetett személyek egy részétől vért vettünk serologiai és immunológiai vizsgálat céljából. A serologiai vizsgálatot haemagglutinatioval végeztük. Ennek kapcsán megállapítottuk, hogy a kísérleti személyek különböző időpontban vett savóinak indirekt haemagglutinatios titerei nem különböznek értékelhetően, azaz seroconversio nem állapítható meg e módszerrel. A mucin technikával elvégzett passzív egérvédési kísérlet is lényegében hasonló, negatív eredménnyel végződött. Dyspepsia coli törzset fogyasztott személyek esetében sero-immunológiai vizsgálatot nem végeztünk.

5. táblázat

E. coli 083 törzset fogyasztott személyek baktérium ürítése
(Quantitatív vizsgálat)

A személyek jelzése és kora	Széklet minták sorszáma	1 gr székletben ürített E. coli 083 csírák száma
1 (33 éves)	1.	2×10^6
	2.	3×10^9
	3.	$2{,}3 \times 10^8$
	4.	5×10^5
	5.	E. coli 083 nem tenyészett ki
2 (49 éves)	1.	nem értékelhető
	2.	$1{,}1 \times 10^8$
	3.	10^6
	4.	E. coli 083 nem tenyészett ki
	5.	nem értékelhető

Mind a két személy $1{,}7 \times 10^{10}$ E. coli 083 csírát fogyasztott el

Megbeszélés

A bevezetőben felsorolt adatokból megállapítható, hogy régóta végeznek olyan kísérleteket, melyek során felnőtt kísérleti személyek élő baktériumot fogyasztottak.

Ferguson és June (1952) nem enteropathogén *E. coli* etetése alkalmával (9×10^9 csíra) hat napos ürítést figyeltek meg minden tünet nélkül. *E. coli* 0111:B4 törzzsel végzett vizsgálataik esetén két kísérletben 9, egy harmadikban pedig 11 nappal az etetés után antibiotikus therápiát alkalmaztak és így az ürítés alakulását befolyásolták, de a kezelés időpontjáig a legtöbb esetben vissza tudták tenyészteni a székletből a milliárdos nagyságrendben bevitt baktériumot. *June és mtsai* (1953) hasonló jellegű kísérleteket végeztek *E. coli* 055:B5 törzzsel. Az etetés után ($1{,}6 \times 10^9$ csíra) a nyolcadik napon, mivel addig csaknem minden esetben pozitív székleteredményt kaptak, az ürítőket chloramphenicollal kezelték. Mindkét közleményben beszámoltak arról, hogy a felnőttek egy részénél a dyspepsia törzs elfogyasztása enterális tüneteket, ill. serologiai változásokat okozott. A megfigyelt reakciók nem mutattak szoros összefüggést az etetett csírák mennyiségével és az ürítés hosszával.

Braun és Henckel (1952) ugyancsak *E. coli* 0111:B4 és *E. coli* 055:B5 törzset adtak orálisan. 3×10^7 csíra hatására egyes személyeknél híg széklet jelentkezett. Az elfogyasztott törzs ürülését maximálisan 4 napig észlelték. Tünetekkel járó esetekben is előfordult, hogy nem tudták a fertőzéshez használt baktériumot a székletből visszatenyészteni. *Kirby és mtsai* (1950) valamint *Koya és mtsai* (1953) szintén csak néhány napos ürítést észleltek, bár milliárdos nagyságrendben etettek élő dyspepsia colit, és az önként vállalkozóknál enterális tüneteket is megfigyeltek.

Sears és mtsai (1950) és *Sears és Brownlee* (1952) *Hiller és mtsai* (1954) valamint *Fey* (1957) különböző nem pathogén *E. coli* törzsekkel végezték vizsgálataikat. Egyazon kísérleti személlyel több alkalommal, folyamatosan is etették ugyanazt az *E. coli* baktériumot, ennek ellenére huzamosabb ürítésről csak *Sears és Brownlee* (1952) tettek említést egy alkalommal, egy *E. coli* 028 törzzsel végzett kísérletük kapcsán. Az etetés alkalmával pathológiás tüneteket nem észleltek.

Az eddig tárgyalt irodalmi adatok értékelése nehéz. Ennek az az oka, hogy az egyes kutatók eltérő és esetenként nem megfelelő módszerrel próbálták kimutatni az orálisan bevitt baktériumokat a székletből — pl.: a dúsító és

szelektív táptalajokat mellőzték. Máskor antibiotikus kezelést alkalmaztak. Volt amikor a két tényező együttesen befolyásolta az eredményt.

Talán *Geks* (1953) módszere felel meg a modern kívánalmaknak, aki Str. res. *E. coli* (2×10^9, 2×10^6 ill. 2×10^4 csíra) etetése után Str. tartalmú lemeztáptalajon végezte a széklettenyésztést. A beadott baktériumok mennyisége és az ürítés hossza között, bizonyos, egyenes arányú összefüggést figyelt meg. Bár ő szelektív tenyésztési technikát alkalmazott, ami érzékenyebb, mint a többi szerző módszere, kifogásolható, hogy a táptalajon megjelenő coliform telepeket serologiai és biokémiai azonosítás nélkül elfogadta az etetett törzs telepeinek, továbbá folyékony dúsító táptalajt nem használt.

A felvetett problémák alapján érthető, hogy először megfelelő módszert kerestünk és alkalmaztunk. Eljárásunknak az az előnye, hogy nem közvetlen lemezre oltással próbáltuk izolálni a baktériumokat, hanem a székletet előzetesen magas antibiotikum koncentrációjú bouillonba oltottuk — ez egy előszelekciót és dúsítást biztosított — majd pedig a bouillonból ugyancsak antibiotikum tartalmú agarlemezre szélesztettünk és serologiai, ha szükséges volt biokémiai tulajdonságok alapján azonosítottuk az izolált baktériumot a kísérletnél felhasznált és előzetesen pontosan kivizsgált teszt törzzsel.

A dyspepsia coli törzsek, ill. a nem enteropathogén bélbaktériumok etetése során megfigyelt eredményeinket külön tárgyaljuk. Ezt indokolja az a tény, hogy a dyspepsia coli typusok a csecsemőkre pathogének. Továbbá, hogy ezek a törzsek a felnőtteken végzett mesterséges fertőzések alkalmával sem bizonyultak teljesen közömböseknek (*Ferguson és June* (1952) *June és mtsai* (1953), *Braun és Henckel* (1952), *Kirby és mtsai* (1950), *Koya és mtsai* (1953). Megfigyeléseink is ezt támogatják. Ugyanis a 13 önként vállalkozón végzett kísérlet alkalmával 4 személy számolt be enyhe enterális tünetek jelentkezéséről. Az etetett adagok 10^{11} és 5×10^8 csíra értékek között változtak. A tüneteket csak 10^{10} vagy annál több csíra okozta. Míg az *E. coli* 0111/K58/B4 törzs etetése esetén 1 hétnél tovább az ürítés egyszer sem tartott, sőt 2 esetben még dúsítással sem sikerült a baktériumot kimutatni, addig az *E. coli* 0126 /K71/B16 törzzsel etetett személyek lényegesen hosszabb ideig ürítettek.

Az apathogén bélbaktériumokat 10^6 csírától $5{,}4 \times 10^{10}$ csíráig terjedő mennyiségben adtuk. A kísérletben résztvett személyek kóros tünetekről nem számoltak be. Ez megegyezik *Ferguson és June* (1952), *June és mtsai* (1953), *Sears és Brownlee* (1952), *Sears és mtsai* (1950) *Hiller és mtsai* (1954) *Fey* (1957) adataival. A beadott csírák ürítését 26 személy esetében csak egy hétig vagy még rövidebb ideig tudtuk megfigyelni. Négyen ürítettek tovább. A négy személy közül kettő idősebb volt. Ezek 13, ill. 15 napig hordoztak. A másik kettő 11—11 napig. Mind a négyen azok közé tartoztak, akik a több mint 10 milliárd élő csírát kapták. A proteust fogyasztott személyek közül 5-nek a székletéből egyetlen alkalommal sem sikerült a kísérletnél felhasznált baktériumot visszaizolálni. Közülük ketten, a legkisebb dozist, 10^6 csírát ettek.

Az elfogyasztott baktériumok száma és az ürítés hossza között szoros összefüggés nem figyelhető meg. Azt tapasztaltuk, hogy a 10^6 csírát kapott személyek rövidebb ideig ürítettek mint azok, akik 10^{10} csírát fogyasztottak. Úgy tűnik, az ürítés hossza nagyban függ az egyes baktériumok eltérő tulajdonságaitól, az abszolút számától és a kísérleti személyek adottságai sem lehetnek közömbösek.

Ezt igazolná az azonos csíraszámban fogyasztott azonos baktériumok eltérő ürítési ideje.

Amikor quantitatív csíraszámolással is követtük a székletben ürülő etetett coli baktérium számát, akkor azt találtuk, hogy az fokozatosan csökkent. Ezen adat alapján úgy véljük, hogy az ürítés megszűnésének az oka a kérdéses törzs nem megfelelő intenzitású szaporodása.

Az elvégzett sero-immunológiai vizsgálatok mind negatív eredménnyel jártak, ami összhangban áll azzal, hogy az apathogén törzsek elfogyasztása nem okozott tüneteket és az ürítés is viszonylag gyorsan megszűnt.

Ha eredményeinket a természetes infekciók kapcsán megfigyelt adatokhoz viszonyítjuk, akkor a következőket állapíthatjuk meg: A pathogén csírák, pl.: *dyspepsia coli* törzsek csecsemőkben (*Wright és mtsai* 1953, *Linetskaja-Novgorodskaja* 1959), *Salmonella* törzsek különböző korú személyek esetében (*Rubenstein és mtsai* 1944, *Knothe és Widemann* 1967, *Ralovich és mtsai* 1968, 1969) vagy *Shigella* törzsek (*Dvorsky és Mirovsky* 1966) okozta fertőzések után 2 héttel, az érintett személyek egyes csoportjaiban az ürítők részaránya 45—100% között változott. 4 héttel később is 37 és 76% közötti volt a részarány. Viszont kísérleteink alkalmával, *E.coli* 0126/K71/B16 törzzsel végzett vizsgálatok kivételével ilyen hosszú ürítést nem figyeltünk meg.

Ha a bekövetkező immunológiai változásokat hasonlítjuk össze, akkor azt állapíthatjuk meg, hogy amíg a tünetekkel járó természetes fertőzések eseteiben általában megfigyelhető a specifikus ellenanyagok megszaporodása és a szervezet protektivitásának fokozódása, (*Cooper és Keller* 1948, *Rauss és Kétyi* 1955, *Benenson és mtsai* 1968, *Mosley* 1969, *Ralovich és mtsai* 1968, 1969, 1970, *McCormack és mtsai* 1969), addig a tüneteket nem okozó, rövid ideig ürülő apathogén bélbaktériumokkal végzett vizsgálatok alkalmával ezt nem tapasztaltuk.

Eredményeink alapján úgy véljük, hogy az emésztőnedveknek az orálisan bekerült baktériumokkal szembeni védő hatása eléggé kérdéses.

Az embereken tett megfigyeléseink analógiában állnak az egereken szerzett észleléseinkkel (*Ralovich és Rauss* 1969, 1970).

Összefoglalás

1. Dyspepsia coli 0111/K58/B4, valamint apathogén *E. coli* 083 és proteus törzsek etetése után az önként vállalkozó felnőttek a baktériumokat

viszonylag rövid ideig ürítették. Az *E. coli* 0126/K71/B16 törzs esetében viszont lényegesen hosszabb ideig tartó ürítést figyeltünk meg.

2. Az ürítés hossza feltehetőleg az elfogyasztó egyedi tulajdonságaitól, a bekerült csírák sajátosságaitól és számától függ.

3. A dyspepsia coli törzset fogyasztott 13 személy közül 4 jelzett enyhe enterális tüneteket. Ezért a dyspepsia coli typusokat nem tartjuk közömbösnek a felnőttek vonatkozásában sem.

4. A quantitatív vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy a bélcsatornából való kiürülés az alimentáris traktusba került baktérium nem elég intenzív szaporodása miatt következik be.

5. A tüneteket nem okozó és a bélcsatornából gyorsan kiürülő apathogén csírák nem váltottak ki az elfogyasztókban sero-immunológiai módszereinkkel kimutatható reakciót.

IRODALOM

Benenson, A. S., Saad, A. és *Mosley, W. H.:* Bull. Org. mond. Santé **38,** 267 (1968).
Benenson, A. S., Saad, A. és *Paul, M.:* Bull. Org. mond. Santé **38,** 277 (1968).
Braun, O. H. és *Henckel, H.:* Z. Kinderheilkunde **70,** 273 (1952).
Cooper, M. L. és *Keller, H. M.:* J. Immunol. **58,** 357 (1948).
Dvorsky, K. és *Mirovsky, J.:* Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **201,** 223 (1966).
Escherich, T.: Die Darmbakterien des Säuglings. Stuttgart (1886).
Ferguson, W. W. és *June, R. C.:* Am. J. Hyg. **55,** 155 (1952).
Fey, H.: Schweiz. Z. Path. Bakt. **20,** 584 (1957).
Geks, F. J.: Arzneim-Forsch. **3,** 517 (1953).
Hiller, J., Martin, H. és *Strauss, E.:* Arzneim-Forsch. **4,** 490 (1954).
June, R. C., Ferguson, W. W. és *Worfel, M. T.:* Am. J. Hyg. **57,** 222 (1953).
Kirby, A. C., Hall, G. E. és *Coackley, W.:* Lancet **2,** 201 (1950).
Knothe, H. és *Wiedemann, B.:* Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **203,** 176 (1967).
Koya, G., Kosakai, N., Kono, M., Mori, M. és *Fukasawa, Y.:* Jap. J. Med. Sci. Biol. **2,** 197 (1954).
Linetskaja-Novgorodskaja, E. M.: Bull. Wld. Hlth. Org. **21,** 292 (1959).
McCormack, W. M., Chakraborty, J., Rahman, A. S. M. M. és *Mosley, W. H.:* J. Infect. Dis. **120,** 192 (1969).
Mecsnyikov, I. J.: Ann. Inst. Pasteur **22,** 929 (1908).
Mosley, W. H.: Tex. Rep. Biol. Med. (Suppl. 1.) **27,** 227 (1969).
Nissle, A.: Dtsch. med. Wschr. **42,** 1181 (1916).
Ralovich, B.: Magyar Állatorvosok Lapja **24,** 236 (1969).
Ralovich, B., Brasch, Gy., Sélley, E., Málovics, I. és *Papp, E.:* Z. Immun.-Forsch. **136,** 390 (1968).
Ralovich, B., Brasch, Gy., Barna, K., Málovics, I., Papp, E. és *Sélley, E.:* Egészségtudomány **13,** 30 (1969).
Ralovich, B., Emődy, L., Verténvi, Adél, Barna, K. és *Brasch, Gy.:* Orvostudomány **21,** 187 (1970).
Ralovich, B., Rauss, K.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **211,** 315 (1969), és Orvostudomány **21,** 51 (1970).
Rauss, K., Kétyi, I.: Acta Microbiol. Hung. **2,** 401 (1955).
Rettger, L. F., Levy, M. N., Weinstein, L., Weiss, J.: L. acidophilus and its therapeutical application. New Have (1935).
Rubenstein, A. D., Feemster, R. F. és *Smith, H. M.:* Am. J. Publ. Hlth. **34,** 841 (1944).
Sears, H. J. és *Brownlee, I.:* J. Bact. **63,** 47 (1952).
Sears, H. J., Brownlee, I. és *Uchiyama, J. K.:* J. Bact. **59,** 293 (1950).
Sears, H. J., Janes, H., Saloum, R., Brownlee, I. és *Lamoreaux, L. F.:* J. Bact. **71,** 370 (1956).
Wright, J., Roden, A. T. és *Villanueva, R.:* Am. J. Hyg. **58,** 133 (1953).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikája, Budapest

BÉTA ADRENERG RECEPTOR MECHANIZMUSOK VIZSGÁLATA

FENYVESI TAMÁS

Közlésre érkezett: 1972. III. 1.

Az adrenerg mechanizmusok tárgyalásakor receptorokról beszélni ma már természetes. A kétféle adrenerg receptor feltételezése századunk elején vetődött fel először (Dale, 1906; Barger és Dale, 1910). A sympathicus neurotransmitter természetének kutatása eredményezte a későbbiekben azt az elképzelést, hogy a két typusú — inhibitor és excitator — sympathomimeticus hatásban nem két receptor, hanem kétféle neurotransmitter játszik szerepet (Cannon és Rosenblueth, 1937). A katecholaminok synthesise hatásmódjuk finomabb elemzését tette lehetővé, és így született meg Ahlquist (1948, 1962) elképzelése, amely bizonyos értelemben a Dale-féle felfogáshoz jelentett visszatérést. E szerint a sympathicus hatások kétféle receptor, az alpha és a béta receptor közvetítésével jöhetnek létre. Ez a felfogás a selectiv alpha, illetve béta-receptor bénítók és izgatók előállításával terjedt el széleskörűen, és a sympathicus idegrendszer pharmacologiájának alapjává vált. A molekuláris pharmacologia fejlődése a még ebben az új elképzelésben felismert ellentmondásokra is igyekszik választ adni. Úgy látszik, hogy a kétféle receptor szigorú elkülönítése statikus módon nem helyes. Robison és Sutherland (1970) a neurotransmitter hormon, mint első messenger után a cyclicus AMP-t tartva második messengernek felvetik, hogy a kétféle receptor működés hátterében a cyclicus AMP szint csökkenése, vagy emelkedése áll. Más megközelítésben az egységes receptor rendszer functionalis modulatiojaként fogják fel az alpha-, illetve béta-receptor működést Kunos és Szentiványi (1968).

Vizsgálataink során a béta-receptor működés néhány tisztázatlan, vagy vitatott kérdését ragadtuk ki, és ezekre kívántunk választ találni.

I.

Az inotrop és a chronotrop működésben résztvevő béta-receptorok különbözőségének vizsgálata

Mint ismeretes a béta-receptor populatio nem egységes, $béta_1$-, és $béta_2$-receptor altypusokat különböztetnek meg. Ezért joggal vetődik fel a kérdés, hogy az olyannyira különböző két működés — a szívizomerő, és a szív-frequen-

tia — szabályozásában résztvevő béta$_1$-receptorok eltérnek-e egymástól. Az elemzés kézenfekvő módja a béta-receptor gátlók hatékonyságának összehasonlítása volt; a sympathomimeticus aminok pozitív inotrop, illetve pozitív chronotrop hatásának gátlása szempontjából. Ilyen értelemben az eddigi vizsgálók egy része nem talált különbséget (Lands és mtsai, 1967; Blinks, 1967; Bristow és Green, 1970) más részük viszont vagy az inotrop (Marmo és mtsai, 1968; Barrett, 1969; Hahn és mtsai, 1968), vagy a chronotrop hatás (Mehmel és mtsai, 1967; Fearon, 1967; Brooks és mtsai, 1971) gátolhatóságát találta nagyobb mértékűnek.

Az ellentmondó adatok vezettek bennünket a kérdés további vizsgálatához. A vizsgálat gyakorlati háttere, hogy klinikai szempontból előnyös lenne selective fokozni a szívizomerőt egy erre alkalmas béta-receptor izgatóval, illetve csökkenteni a szív-frequentiát a szívizomerő gyengítése nélkül egy béta-receptor bénítóval.

Vizsgálatainkhoz három kísérleti modellt választottunk: isolált macska fülcsét, kutya szív—tüdő készítményt, és altatott kutyát.

Vizsgálati módszerek

Vizsgálatok isolált macska fülcsén

A macska bal és jobb fülcséket Thyrode oldatban 30 C°-on vizsgáltuk, a szervfürdőt 95%-os O_2, és 5% CO_2-t tartalmazó gázkeverékkel áramoltattuk át. A fülcsék kontrakcióját kymographon regisztráltuk. A spontán működő jobb fülcsén a chronotrop, az ingerelt bal fülcsén az inotrop hatásokat mértük. Az ingerléshez 1 msec impulzus-szélességet 2 Herz frequentiát, és a kontroll állapotban mért küszöbfeszültség háromszorosát alkalmaztuk. A szív-frequentiát stopperóra segítségével, a kontrakciós erőt isometriás feszülésmérővel (Ugo Basile) mértük. A készítményeket 60 percen át hagytuk egyensúlyi állapotban kerülni a vizsgálat elkezdése előtt.

Mind az inotrop vizsgálatokra használt ingerelt bal fülcsén, mind a spontán működő jobb fülcsén egyedi dózisokban adagoltuk az isoproterenolt. A hatóanyagot a maximalis hatás elérése, általában 2—2,5 perc után ismételten kimostuk, és a következő dózis beadásáig 30 percet vártunk. A béta-receptor bénítókat az utolsó kontroll dózis után 20 perccel adtuk a szervfürdőhöz, és hatásukat 10 perces kontaktus után mértük újabb adag isoproterenol hozzáadásával.

Kísérleteinkben a béta-receptor gátlás mértékét úgy kívántuk meghatározni, hogy kontroll állapotban 4 egymást félórás időközökben követő, növekvő isoproterenol dózissal dózis-hatás görbét vettünk fel. Ezután a béta-receptor bénítóval történő 10 perces kontaktus után a legnagyobb isoprote-

renol adagot ismételtük meg, vagy egy nagyobb adag hatását vizsgáltuk. A kapott hatást interpoláltuk a kiszámított kontroll dózis-hatás görbére, és meghatároztuk a kontroll állapotban ekkora hatás eléréséhez szükséges isoproterenol dózist. A valóban alkalmazott dózist osztva a számított kontroll dózissal kaptuk meg a „dózis-arányt".

A dózis-arány mérésének általunk alkalmazott módszere a kompetitív antagonizmust eleve feltételezi. Ezt a rendelkezésre álló irodalom alapján nyugodtan tehetjük. Egy-egy gátló dózissal ezt 5—6 kísérletben végeztük el, és összesen 3—3 dózis propranololt és LB46-ot, de csak egy dózis practololt alkalmaztunk. A kiszámított dózis-arány értéket, és a béta gátló készítmény koncentrációját Schild-szerint (1947) ábrázolva az ordinátára a log (dózis-arány-1) értéket, az abscissára az antagonista koncentráció negatív logaritmusát vettük fel. Meghatároztuk propranolol és LB46 pA_{10} értékeit az inotrop és a chronotrop hatásra vonatkozóan egyaránt.

Vizsgálatok kutya szív—tüdő készítményen

Vizsgálatainkat 22 Starling szív—tüdő készítményen végeztük. A preparatumot Starling leírása szerint készítettük el (Knowlton és Starling, 1912; Starling, 1915). Folyamatosan mértük a bal kamrai-, az aorta-, és a jobb pitvari-nyomást EMT-kapacitív manometerekkel, valamint az aortaáramlást elektromágneses áramlásmérővel (Nycotron). A bal kamrai, és az aorta-nyomás, valamint az aorta áramlás elektromos jeleit passív R—C tagok segítségével folyamatosan deriváltuk (az R—C tagok időállandója: $3{,}6 \cdot 10^{-4}$ sec volt). Méréseinket 8 csatornás polygraphon regisztráltuk. A regisztráló papír alapsebessége 2,5 mm/sec, a beavatkozások értékelésre kerülő időpontjában 250 mm/sec volt. A készítmény systoles volumenét a pillanatnyi szív-frequentia, és az aorta középáramlásból számítottuk.

A derivált görbék csúcsa, tehát az aorta és a bal kamrai nyomásemelkedés maximalis sebessége (max.dP_{ao}/dt, max. dP_{bk}/dt), illetve az aorta áramlás maximalis gyorsulása (max. dF/dt) alapján következtettünk az inotrop hatásra (Reeves, 1960; Rushmer, 1964; Noble és mtsai, 1966).

Kísérleteinket három csoportban végeztük, propranolol, practolol és LB46 béta-receptor bénító hatásának vizsgálatára. 10 esetben propranololt alkalmaztunk, 160, 800, 3360 μg dózisban, 6 esetben practololt: 320, 1600 és 6720 μg dózisban, valamint 6 esetben LB46-ot: 10, 50, 210 μg kumulatív dózisban.

Kísérleteinkben l-isoproterenol (Isolevin-Cilag) geometrikusan növekvő adagjait (0,125—0,25—0,5—1,0 μg) adtuk közvetlenül a jobb pitvarba vezető kanülbe.

A mért absolut változások — tehát a max. dP_{ao}/dt, max. dP_{bk}/dt, max. dF/dt, perctérfogat emelkedés, systoles volumen változás, szív-frequentia

emelkedés — alapján dózis-hatás görbéket határoztunk meg. A béta-receptor gátlók három egymást követő adagja után, minden alkalommal ismét dózis-hatás görbéket határoztunk meg.

A dózis-hatás görbék jobbra tolódása alapján számítottuk a béta-receptor gátlás mértékét. Célunk az inotrop és a chronotrop hatások gátlásának összehasonlítása volt, ezért a nem szigorúan párhuzamos dózis-hatás görbék miatt, standardizálás céljából, az azonos kontroll dózis isoproterenol által kiváltott hatás szintjén vizsgáltuk meg a jobbra tolódás mértékét, és ennek 95%-os megbízhatósági határait.

A gátlás jellegének elemzésére és szemléltetésére Schild (1947) módszerét is felhasználtuk. Az ordinátán a log[dózisarány-1] értéket, az abscissán a gátló anyag molaris koncentrációjának negatív logaritmusát vettük fel. A molaris koncentrációk meghatározásához a Starling készítményben keringő kísérletcsoportonkénti átlagos vérmennyiséget használtuk fel. A készítményben keringő vérmennyiséget ^{131}J-vel jelzett human serum albumin dilutioval határoztuk meg.

A vizsgált paraméterekben mindhárom béta-receptor bénítóra vonatkozóan meghatároztuk a pA_2 és pA_{10} értékeket. A béta gátlók relatív hatáserősségét a pA_{10} értéke alapján számítottuk.

Vizsgálatok altatott kutyán

Kísérleteinket 10 drb, 10—18 kg súlyú, vegyes nemű, 100 mg/kg chloraloseval altatott kutyán végeztük. Folyamatosan mértük az aorta nyomást, a bal arteria carotison keresztül levezetett katéteren át EMT kapacitív manometer segítségével. Az állatok mellkasát felnyitottuk, és az aorta ascendensre elektromágneses áramlásmérő-fejet helyeztünk (Nycotron). Ennek segítségével a perctérfogatot (a coronaria áramlás nélkül) folyamatosan mértük. Az aorta nyomás és áramlás elektromos jelét folyamatosan deriváltuk passzív R—C tag segítségével.

Isoproterenol geometrikusan növekvő intravénásan adagolt három dózisának hatását vizsgáltuk kontroll állapotban. Az alkalmazott dózisok: 0,125; 0,25 és 0,5 μg/kg voltak. Propranolol 5 egymást követő, növekvő adagja után (40, 120, 280, 600 és 2000 μg/kg) minden esetben ismét isoproterenol dózis-hatás görbéket vettünk fel.

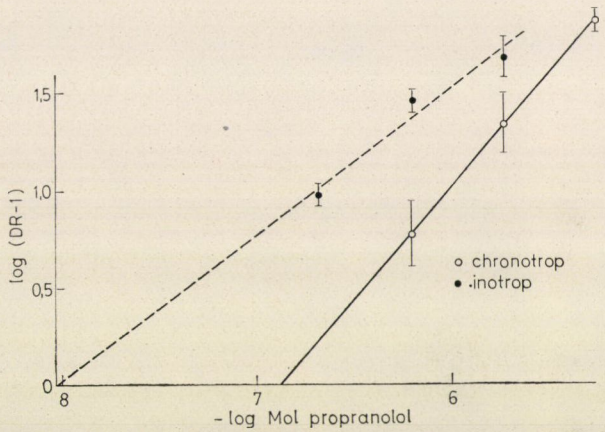
Eredményeinket a Starling készítménynél leírt módon értékeltük. A béta-receptor gátlás mértékét a dózis-hatás görbék jobbra tolódása alapján határoztuk meg. A Schild-féle regressiokat itt a log[dózis-arány —1] értékből, és a μg/kg-ban kifejezett propranolol dózis logaritmusából határoztuk meg, ugyanis propranolol plasma koncentrációját nem mértük. Az inotrop és a chronotrop

hatások gátlását a dózis arányok, valamint a szív-frequentiára vonatkozó, illetve az inotrop hatásokra vonatkozó közösen számított Schild-féle regressziók alapján hasonlítottuk össze.

Eredmények

Vizsgálatok isolált macska fülcsén.

Propranolol hatását 16 bal és 17 jobb fülcsén, LB46 hatását 15 bal és 16 jobb fülcsén, practolol hatását 6 bal és 5 jobb fülcsén vizsgáltuk. Eredményeink alapján számítottuk a Schild-féle regressziókat az inotrop és a chronotrop hatásra vonatkozóan.



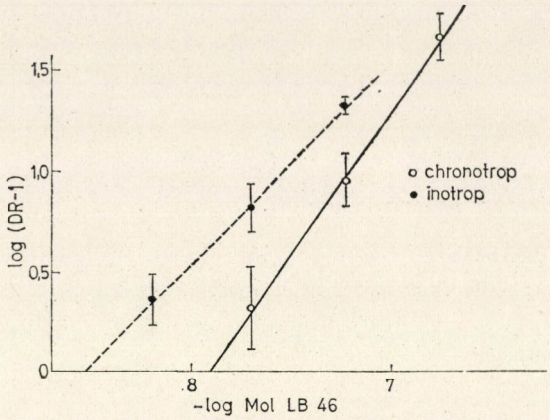
1. ábra. Isoproterenol pozitív inotrop és chronotrop hatásának gátlása propranolollal Schild-féle regressziókban ábrázolva.

Inotrop: $y = (0{,}75 \pm 0{,}12)x + (6{,}03 \pm 0{,}74)$ $r = 0{,}86$
Chronotrop: $y = (1{,}15 \pm 0{,}19)x + (7{,}93 \pm 1{,}09)$ $r = 0{,}84$

Az 1. ábra propranolol hatását mutatja. Az ábrázolt pontok átlagértékeket jelölnek. A regressziós egyenesek nem térnek el a párhuzamostól ($t_b = 1{,}728$). A két egyenes pontjai viszont signifikánsan különböznek az x 5,117 és 12,788 értékei között, tehát teljes mérési tartományunkban.

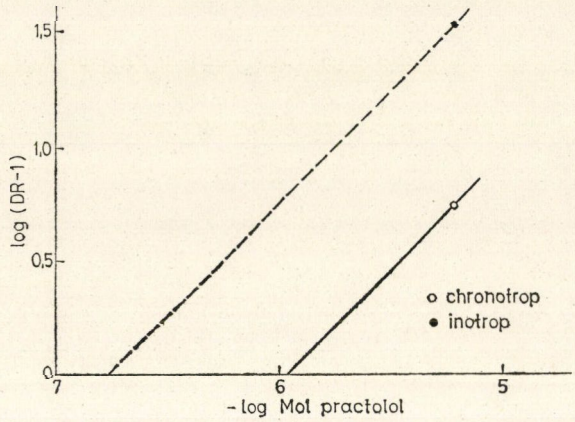
A 2. ábra LB46 hatását ábrázolja. A két regressziós együttható itt sem tér el ($t_b = 1{,}575$). Az egyenesek pontjai az x 7,084 és 10,883 értékei között térnek el.

Practolol hatását csak egy dózisban vizsgáltuk. A 3. ábrán feltüntetett inotrop és chronotrop hatás gátlás signifikánsan különbözött. A két másik csoporttal végzendő megközelítő összehasonlítás céljából ezeken a pontokon keresztül az elméleti regressziós együtthatót ($b = 1{,}00$) felhasználva egy-egy feltételezett Schild-féle regressziót szerkesztettünk. A Schild-féle regressziók alapján meghatározott pA_{10} értékeket és a chronotrop, illetve inotrop hatások



2. ábra. Isoproterenol pozitív inotrop és chronotrop hatásának gátlása LB46-tal, Schild-féle regressziókban ábrázolva.

Inotrop: $y = (1{,}02 \pm 0{,}15)x + (8{,}65 \pm 0{,}07)$ $r = 0{,}89$
Chronotrop: $y = (1{,}41 \pm 0{,}19)x + (11{,}16 \pm 0{,}26)$ $r = 0{,}89$



3. ábra. Isoproterenol pozitív inotrop és chronotrop hatásának gátlása practolollal. Becsült Schild-féle regressziók. Az üres és tele kör $6 \cdot 10^{-6}$ M koncentrációval okozott (átlagos hatás -1) logaritmusa

azonos mértékű gátlásához szükséges béta-receptor bénító dózisok arányát $\left(\frac{c}{i}/\text{dózis}\right)$ az 1. táblázat mutatja.

A chronotrop és inotrop hatások gátlásához szükséges dózisok viszonya igen jól egyezik egy itt nem részletezett módszerrel 52 bal fülcsén és 42 jobb fülcsén végzett vizsgálataink eredményével (Kandidátusi disszertáció).

Vizsgálatok szív—tüdő készítményen

A béta-receptor bénítók növekvő adagjai az isoproterenol dózis-hatás görbéket jobbra tolták.

1. táblázat

Propranolol, practolol és LB46 pA_{10} *és „*$\frac{c}{i}$ *dózis" értékei*

	pA_{10}		$\frac{c}{i}$ dózis
	inotrop	chronotrop	
Propranolol	6,70	6,07	5,20
LB46	7,58	7,25	2,19
Practolol*	5,81	5,02	6,11

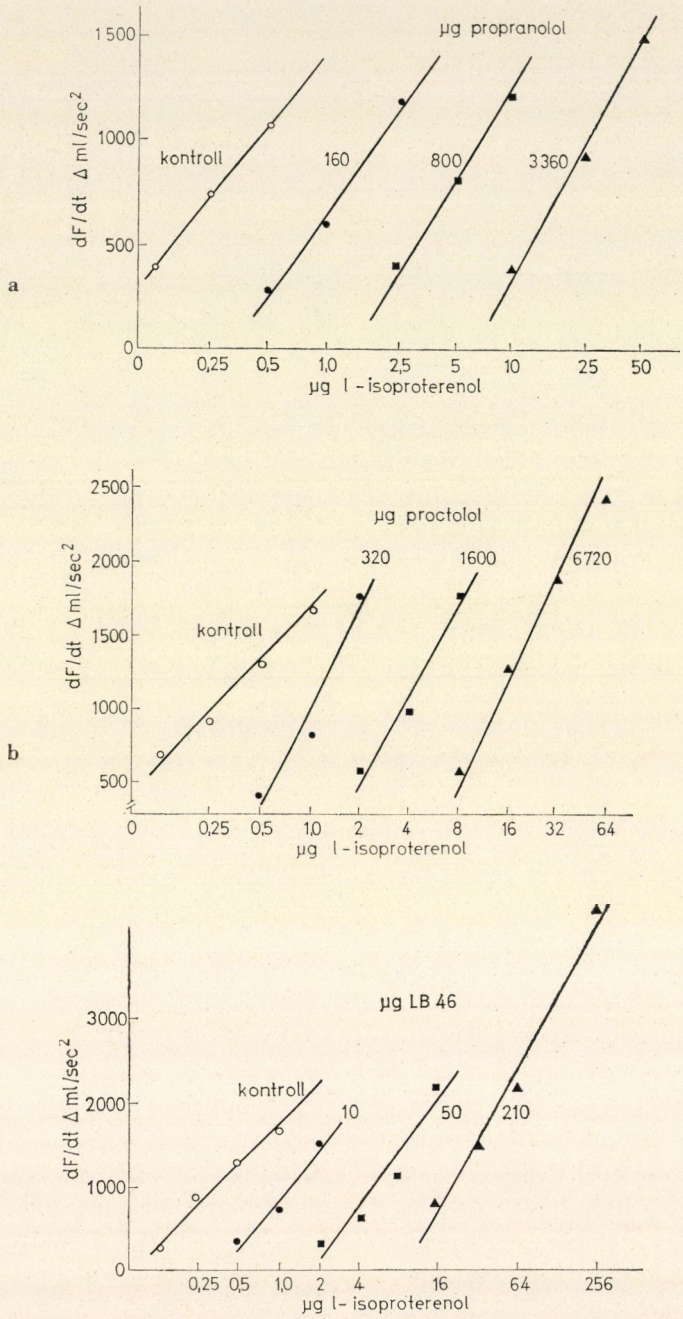
* = becsült értékek

Az inotrop hatásra jellemző paramétereken (max. dP_{ao}/dt, max. dP_{bk}/dt, max. dF/dt), valamint a perctérfogatra kifejtett hatást tekintve ez az eltolódás nagyjából párhuzamos volt. Propranolol esetében a regressziókat variantia analysissel összehasonlítva kiderült, hogy iránytangensük nem különbözött szignifikánsan. Practolol és LB46 hatására ugyan a kontroll, és a három béta bénító dózis utáni dózis-hatás összefüggés regressziós együtthatója significansan eltér, tehát az egyenesek nem párhuzamosak, de ezek változása nem mutat határozott szabályszerűséget. Észlelésünket a dF/dt változásait bemutató (4.a, b, c.) ábrával illusztráljuk.

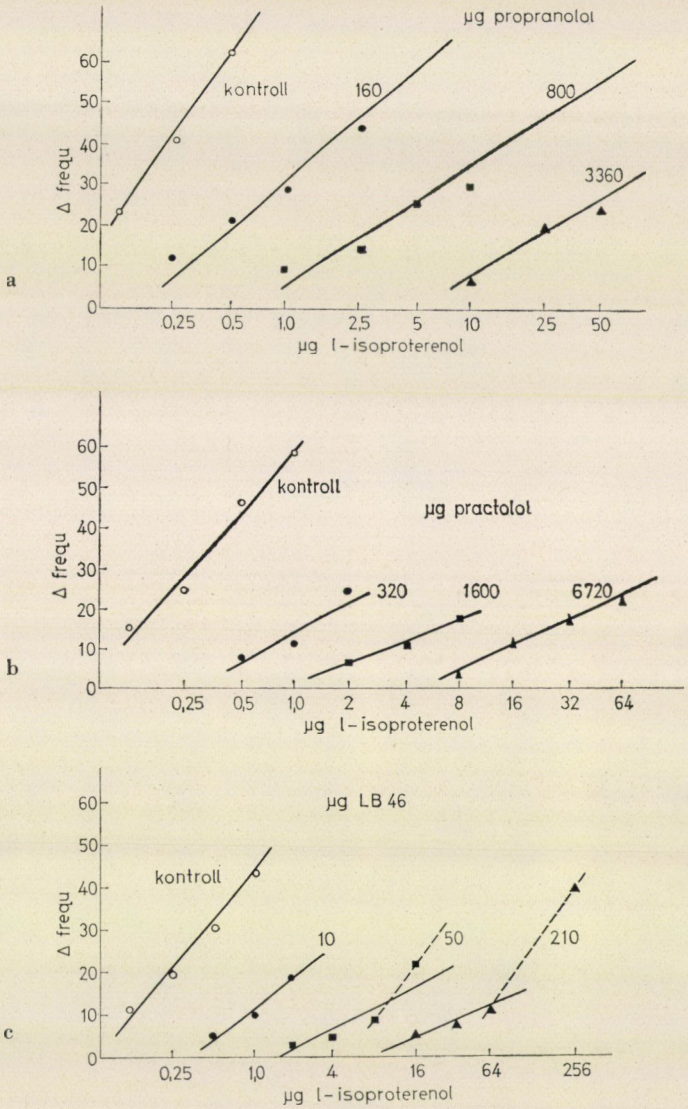
Isoproterenol szív-frequentia hatásának dózis-hatás görbéje az alkalmazott béta-receptor bénítók hatására a fentiektől eltérő módon viselkedett. A dózis-hatás görbék nem párhuzamosan tolódtak jobbra, hanem meredekségük fokozatosan csökkent. Az iránytangensek kísérletcsoportonkénti kiindulási értéke propranolol esetén 64,5; practololnál 50,9; LB46 esetében 38,3 volt — ezek béta-receptor gátlás után 27,2; 20,9 és 13,0-re csökkentek. Ezt szemléltetik az 5a, b, c. ábrák.

A chronotrop hatásnál észlelt dózis-hatás görbe meredekség csökkenés — „lelapulás" — kapcsán felvetődik annak lehetősége, hogy ez csak látszólagos, és valójában a béta-receptor bénítók utáni chronotrop dózis-hatás görbéknek nem jutottunk el a linearis szakaszára, hanem vizsgálatainkat még az S-alakú görbe alsó szakaszán végeztük. Ennek tisztázására utolsó kísérletsorozatunkban LB46 két nagyobb adagja után a szokottnál jobban fokoztuk az agonista isoproterenol dózist. E nagy dózisok inotrop hatása a kisebb dózisokkal meghatározott dózis-hatás görbék linearis szakaszának folytatásába esett (4c. ábra). A chronotrop hatásnál azonban a dózis-hatás görbe meredekebbé vált. Az így nyert kétféle chronotrop hatás görbe kontrasztos szemléltetésére használtuk azt a két pontot, amin keresztül a legmeredekebb egyenes húzható (5c. ábra — szaggatott vonalak).

Az 50 és 210 μg LB46 után a meredek szakasz iránytangense 40,7; illetve 44,3 volt, szemben a szokásos módon számított 19,5 és 13,0 értékekkel.



4. ábra. Isoproterenol hatása az aorta áramlás maximális gyorsulására kontroll állapotban és béta-receptor bénítók növekvő adagjai után. (Az egyenesek a számított dózishatás görbéket, az egyenesek mellett feltüntetett számok a béta-receptor bénítók dózisát, a pontok az adott isoproterenol dózissal elért átlagos hatást jelzik.) a.: propranolol, b.: practolol, c.: LB46



5. ábra. Isoproterenol hatása a szív-frequentiára kontroll állapotban, és béta-receptor bénítók növekvő adagjai után. (Az egyenesek a számított dózis-hatás görbéket, az egyenesek mellett feltüntetett számok a béta-receptor bénítók dózisait, a pontok az adott isoproterenol dózissal elért átlagos hatást jelzik.) a.: propranolol, b.: practolol, c.: LB46

A dózis-hatás görbéknek a béta gátlók hatására bekövetkező eltolódását dózis arányokban fejeztük ki a 2.a b. c. táblázatokban. A dózis arányok mellett ezek 95%-os megbízhatósági határai szerepelnek. Látható, hogy az inotropia paramétereként használt adatok viselkedése igen jól egyezik mindhárom béta-receptor bénító alkalmazása után. Az inotrop hatásokban számított

2/a. táblázat

Propranolol „dózis-arány"-ban kifejezett gátlása isoproterenol chronotrop és inotrop hatására

	propranolol koncentráció		
	$1{,}072 \cdot 10^{-6}$ M	$5{,}361 \cdot 10^{-6}$ M	$22{,}51 \cdot 10^{-6}$ M
Szívfrekvencia	5,7 4,9....6,7	42,8 33,4....61,8	396,7 280,8....687,3
dF/dt	4,6 3,8....5,8	17,5 14,4....21,3	69,9 58,3.... 82,6
dP_{ao}/dt	4,8 3,9....6,0	18,9 15,7....23,1	76,4 65,6.... 88,3
dP_{bk}/dt	5,2 4,3....6,6	21,4 18,1....26,1	106,7 91,3....126,7

2/b. táblázat

Practolol „dózis-arány"-ban kifejezett gátlása isoproterenol chronotrop és inotrop hatására

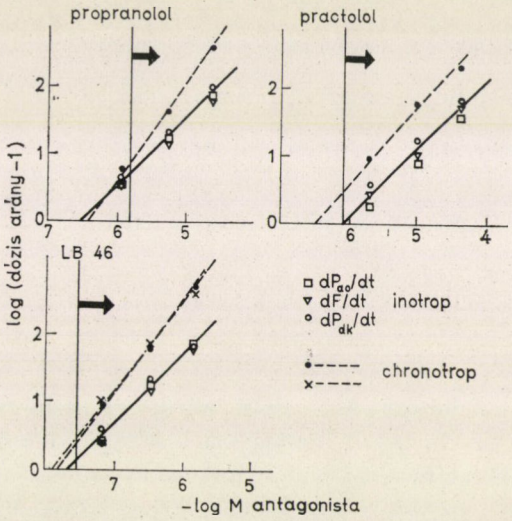
	practolol koncentráció		
	$2{,}0 \cdot 10^{-6}$ M	$10{,}0 \cdot 10^{-6}$ M	$42{,}0 \cdot 10^{-6}$ M
Szívfrekvencia	8,5 7,2....10,7	59,6 40,7....164,3	221,0 175,2....311,4
dF/dt	3,8 3,3....4,4	13,2 11,1....15,4	50,5 43,5.... 57,5
dP_{ao}/dt	2,8 2,4....3,1	9,6 7,1.... 11,4	41,1 35,0....46,4
dP_{bk}/dt	4,8 4,2....5,4	18,0 13,6....26,3	69,1 58,2.... 81,1

2/c. táblázat

LB46 „dózis-arány"-ban kifejezett gátlása isoproterenol chronotrop és inotrop hatására

	LB46 koncentráció		
	$6{,}5 \cdot 10^{-8}$ M	$32{,}5 \cdot 10^{-8}$ M	$136{,}5 \cdot 10^{-8}$ M
Szívfrekvencia típusos	8,0 6,7....10,1	56,6 40,3....85,3	485,0 309,2....2516,3
atípusos	8,0 6,8.... 9,9	62,4 52,7....71,0	396,7 318,3.... 468,9
dF/dt	3,7 2,9.... 4,6	16,4 13,2....20,0	67,4 54,4.... 81,0
dP_{ao}/dt	3,5 2,5.... 4,7	18,6 12,8....23,7	70,9 55,6.... 86,6
dP_{bk}/dt	4,7 4,1... 5,3	21,4 18,1....25,4	66,8 45,4.... 90,0

dózis-arányok a legkisebb adag béta-receptor bénító alkalmazása után nem különböznek a chronotropétól. Közepes, majd nagy adag béta-receptor bénító hatására a szív-frequentia hatásban elért dózis arányok jelentősen meghaladják az inotrop hatásban előidézett dózis arányokat. Ebben a két dózis tartományban az inotrop és a chronotrop hatásban előidézett dózis-arányok 95%-os megbízhatósági határai nem fedik egymást.



6. ábra Isoproterenol pozitív inotrop és chronotrop hatásának gátlása béta-receptor bénítókkal szív—tüdő készítményen, Schild-féle regressziókban kifejezve. A függőleges vonalakból kiinduló nyilak jelzik azt a tartományt, amelyben az inotrop és a chronotrop hatást ábrázoló regressziók egymástól eltérnek $p < 0{,}01$ szinten

Az LB46 kísérletcsoportban a dózis arányokat „atypusos" módon a meredek szakasz alapján számítva lényegében a typusos módon számítotthoz hasonló eredményt kapunk.

A két jelenség gátlásában felismert különbséget a Schild-szerinti ábrázolásban vizsgáltuk tovább. Ehhez az inotrop hatás 3 paraméterében észlelt dózis-arányokat együttesen használtuk fel az inotrop Schild-regresszió kiszámítására, s ezt hasonlítottuk mindhárom alkalmazott béta-receptor bénítónál a chronotrop Schild regresszióval (6. ábra).

A 6. ábrán bemutatott regressziók egyenleteit és statisztikáját a 3. táblázat foglalja össze. A Schild-féle regressziók minden esetben linearisnak bizonyultak. Az inotrop és chronotrop regresszió iránytangense propranolol és LB46 esetében significansan különbözött, de a practolol csoportban nem. Az inotrop regressziók iránytangensei az elméleti értékhez (1,00) igen közel voltak (3. táblázat). A 6. ábrán látható függőleges vonalak és nyilak mutatják

3. táblázat

Az inotrop és chronotrop hatásokra vonatkozó Schild regressziók

		b.	a.	r.	pA_{10}	t_b	Az inotrop és chronotrop egyenes eltér x =
propranolol	inotrop	1,00±0,04	6,55 ±0,20	0,995	5,60	5,955 $p < 0,001$	5,85 és 6,70 határokon kívül
	chronotrop	1,45±0,06	9,31±0,31	0,999	5,76		
practolol	inotrop	0,97±0,08	5,95±0,41	0,976	5,15	0,901 $p > 0,3$	6,12 és 2,33 határokon belül
	chronotrop	1,11±0,10	7,26±0,52	0,996	5,66		
LB46	inotrop	1,03±0,04	7,91±0,30	0,994	6,74		
	chronotrop típusos	1,39±0,06	10,81±0,42	0,999	7,10	4,372 $p < 0,01$	7,54 és 9,88
	chronotrop atípusos	1,33±0,01	10,38±0,10	1,000	7,11	3,772 $p < 0,01$	7,68 és 11,30 határokon kívül

annak a tartománynak határát és irányát, amelyben az inotrop és chronotrop regressziók azonos x értékeihez tartozó y értékek szignifikánsan eltérnek.

Mint láthatjuk, mérési tartományunk nagy részén mindhárom béta-receptor bénító esetén az inotrop és a chronotrop hatás gátlása különbözött. A chronotrop hatás gátlása azonos dózis béta-receptor bénítóval nagyobb fokú volt, mint az inotropé. Azt is megállapítottuk, hogy a három béta-receptor gátló alkalmazott dózisai nagyjából egyenlő hatékonyságúak voltak. Ezt úgy szemléltetjük, hogy az alkalmazott legkisebb dózisokat antilog($-pA_{10}$) többszörösében fejezzük ki.

Propranolol esetében ez a viszonyszám 0,43; practololnál: 0,28; és LB46-nál: 0,36 volt.

Vizsgálatok altatott kutyán

Propranolol növekvő dózisai az isoproterenol dózis-hatás görbéit a várakozásnak megfelelően jobbra tolták. A szív-frequentia hatás és az inotropia paramétereiként alkalmazott max. dP_{ao}/dt, és max. dF/dt alapján meghatározott dózis-hatás görbék nem tértek lényegesen el a párhuzamostól. A szív-frequentia hatás esetén ez az eltérés jelentősebb volt, elsősorban a kontroll dózis-hatás görbének a többihez viszonyított eltérő iránytangense miatt. Ezért a dózis-hatás görbék eltolódásának értékelésére az egységes összehasonlítás céljából azt a hatás-szintet választottuk, amit közepes dózis isoproterenol

4. táblázat

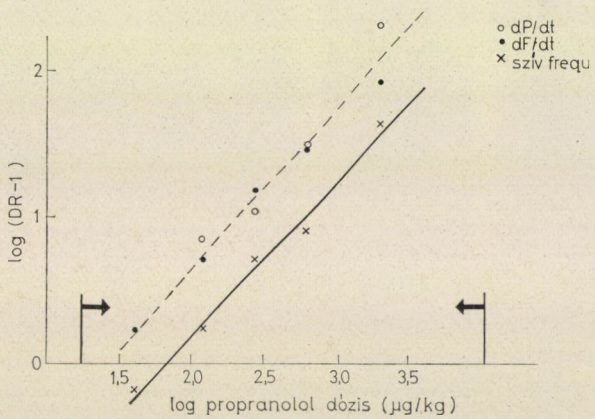
Propranolol dózis-arányban kifejezett gátlása isoproterenol inotrop és chronotrop hatására

propranolol dózis µg/kg	szív-frequentia		dF/dt		dP/dt	
40	1,67	2,07— 1,38	2,68	3,35— 2,24	2,70	3,49— 2,21
120	2,80	3,35— 2,39	6,28	8,67— 4,98	8,23	15,91— 5,62
280	6,10	9,72— 4,47	16,40	34,98—10,32	12,05	27,50— 7,57*
600	9,34	12,37— 7,29	30,93	41,98—24,16	33,06	47,00— 25,14
2000	46,41	59,70—37,29	85,98	122,09—68,22	212,61	838,23—119,74

váltott ki kontroll állapotban. A 4. táblázatban ismertetjük propranolol növekvő dózisaival létrehozott dózis arányokat, és ezek 95%-os megbízhatósági határát. Jól látható, hogy az inotrop hatás gátlása mindkét paraméteren mérve következetesen nagyobb mértékű, mint a chronotropé. A dózis arányok 95%-os megbízhatósági határai nem fedik egymást. Ebből a szempontból egyetlen kivétel a 280 µg/kg propranolol után mért dP_{ao}/dt dózis arány (* a táblázatban) ennek megbízhatósági határa átfedést mutat a frequentia hatásával.

A dózis arányok alapján kiszámítottuk a Schild-féle regressziókat. A 7. ábrán a szív-frequentia hatásra vonatkozó egyenest, és az inotrop hatás két paraméterére vonatkozó közös egyenest tüntetjük fel.

Megállapítottuk, hogy a két regresszió azonos x értékeihez tartozó y értékek $p < 0{,}01$ szinten különböznek $x = 1{,}241$ és $x = 3{,}995$ értékek között. (A 7. ábrán ezt a tartományt a vízszintes nyilakkal jelöltük.)



7. *ábra.* Isoproterenol pozitív inotrop és chronotrop hatásának gátlása propranololllal altatott kutyán, Schild-féle regressziókban kifejezve. A függőleges vonalakból kiinduló nyilak jelzik azt a tartományt, amelyben az inotrop és a chronotrop hatást ábrázoló egyenesek egymástól eltérnek $p < 0{,}01$ szinten.

Inotrop: $y = (1{,}06 \pm 0{,}06)x - (1{,}92 \pm 0{,}16)$ $r = 0{,}995$
Chronotrop: $y = (1{,}10 \pm 0{,}06)x - (1{,}54 \pm 0{,}16)$ $r = 0{,}987$

Vizsgálatainkban x értéke 1,6 és 3,3 között volt. Tehát mérési tartományunkban az inotrop és a chronotrop hatásokban előidézett dózis arányok significansan különböztek.

Vizsgálataink idején propranolol plasma koncentrációját még nem tudtuk meghatározni, ezért alkalmaztuk a Schild-féle regressziók kiszámításához a μg/kg dózisokat.

Megbeszélés

Vizsgálatainkban mindhárom kísérleti megközelítésben határozott különbséget észleltünk isoproterenol pozitív inotrop és pozitív chronotrop hatásának gátolhatósága között. Isolált macska fülcsén propranolol, LB46 és practolol significansan kisebb adagja volt szükséges isopreterenol pozitív inotrop hatásának gátlásához, mint jobb pitvaron a pozitív chronotrop hatás azonos mértékű gátlásához. Ez a különbség a három béta-receptor bénító esetében eltérő volt. Kutya szív—tüdő készítményen viszont mindhárom béta-receptor bénító isoproterenol pozitív chronotrop hatását gátolta nagyobb mértékben, mint a pozitív inotrop hatást. Altatott kutyán csak propranolol hatását vizsgáltuk, és megállapítottuk a szer minden egyes növekvő adagja nagyobb mértékben gátolta isoproterenol pozitív inotrop hatását, mint a pozitív chronotrop hatást.

Az általunk észlelt különbség okaként négy fő tényezővel kell számolnunk.

1. Lehetséges, hogy a két receptor rendszer hozzáférhetősége különbözik. Az egyik (inotrop) a szívizom tömegében elszórtan, a másik (chronotrop) a sinus csomóban helyezkedik el. Az eltérő vérellátási és diffusiós viszonyok tehát befolyásolhatják az alkalmazott szerek hatékonyságát. Ezek a tényezők azonban az agonistára is hatnak, tehát a két rendszer eltérő gátolhatóságát nem idézhették elő.

2. Az észlelt különbség oka lehet annak a bonyolult folyamatnak a receptoron túli eltérő voltában, amely a gyógyszer-receptor komplexum képződése és a hatás létrejötte között van. Ezt a feltételezést is elvetjük, mert ez nem magyarázza a különböző béta-receptor bénítók eltérő viszonylagos aktivitását a kétféle jelenség gátlása szempontjából.

3. Feltételezhető az inotrop és a chronotrop hatások létrehozásáért felelős receptorok különbözősége. Szív—tüdő készítményen a mennyiségi különbségen kívül feltűnő volt, hogy a dózis-hatás görbék az inotrop hatásoknál lényegében párhuzamosan tolódtak el, a chronotrop hatásnál pedig laposabbakká váltak. A Schild-féle regressziók elemzésénél kiderült, hogy a chronotrop regressziók következetesen meredekebbek mint az inotropok, macska fülcse és szív—tüdő készítményen egyaránt. A Shild-féle regressziók eltérő meredeksége arra utal, hogy az antagonista molekula-receptor komplexum kialakulásának molekuláris

aránya eltérő lehet az inotrop, illetve a chronotrop működésben résztvevő receptorokon (Levy és Wilkenfeld, 1970). Mindezek a jelek a két typusú receptor feltételezését támogatják.

4. Végül felvetődik, hogy a mesterséges kísérleti feltételek képesek az inotrop, illetve chronotrop működést az említett három lehetőség bármelyikének útján eltérő módon megváltoztatni. A kérdés túlságosan általános ahhoz, hogy érdemben válaszolhassunk. Az inotrop és a chronotrop hatások gátolhatósága mint ismertettük mindhárom készítményen különbözött, de a különbség iránya eltérő volt. Ez az észlelés támasztja leginkább alá a negyedik feltételezést. Vizsgálataink során azonban nem találtunk olyan adatot, ami a szívizom kontraktilitásának és a pacemaker működésének a béta-receptor bénító hatására bekövetkező eltérő változására utalna. (Ezt a kérdést disszertációnkban elemezzük részletesen).

II.

Béta-receptor bénítók hatása az isoproterenol tachycardia lezajlási sebességére

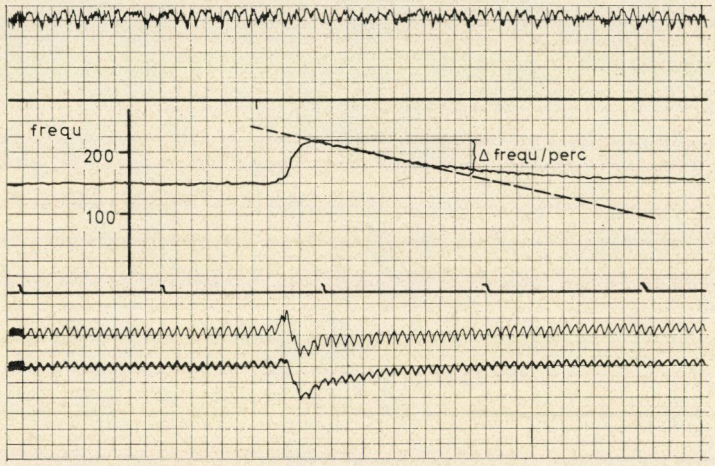
Rendkívül kevés adat ismeretes a katecholaminok szívhatásának lezajlására vonatkozóan. Cheungi és Williamson (1965) kimutatták, hogy a szívizom sejtek cyclicus AMP szintjének változása, és a noradrenalin hatására létrejövő kontraktilis válasz nem párhuzamos, feltehetően a cyclicus AMP emelkedése csak beindítja a kontraktilis folyamatot. Kukovetz és Pöch (1967) isoproterenol hatásának lezajlását tengerimalac Langerdorff készítményen vizsgálták. és az inotrop hatás alakulása közelebb állt a phosphorylase aktivitás változásához, mint a chronotrop hatásé. Ohkuda és mtsai (1970) sinus-csomó arteriába infundált isoproterenol hatásának lezajlását követték. Ők sem vizsgálták azonban béta-bénítók hatását az isoproterenol tachycardia lezajlásának sebességére.

A béta adrenerg receptor működés vizsgálata során mind altatott kutyán, mind pedig szív—tüdő készítményen megfigyeltük, hogy isoproterenol hatásának lezajlása propranolol adagolás után megváltozik. A jelenséget elemző hatáskinetikai vizsgálatok elvégzése akkor nem volt célunk.

Módszerek

Vizsgálatainkat 13 mindkét nemű, korcs kutyán végeztük. Az állatokat 20 mg/kg thiopental bevezető altatás után pentobarbital szükség szerinti adagolásával altattuk. Folyamatosan mértük az arteriás vérnyomást consolidated electrodynamic transducer segítségével. A szív-frequentiát Nielson rate-meter segítségével mértük, melyet az EKG R-hullámai vezéreltek. Méréseinket De-

vices M-4 polygraphon regisztráltuk 5 cm/perc papírsebességgel. Kontroll állapotban, majd a béta-receptor bénítók adagolása után isoproterenol dózis-hatás görbéket vettünk fel. Meghatároztuk a béta-receptor bénítókkal kiváltott jobbra tolódás mértékét — a dózis arányokat. A szív-frequentia hatás lezajlását a folyamatosan regisztrált frequentia-görbe alapján vizsgáltuk. A frequentia-hatás lezajlása hosszú szakaszon linearis volt, emiatt lehetőségünk volt arra, hogy a lezajlás sebességét Δ frequentia/percben fejezzük ki (8. ábra). A béta-



8. ábra. Isoproterenol szív-frequentia hatásának lezajlása. Kísérleti regisztrátum

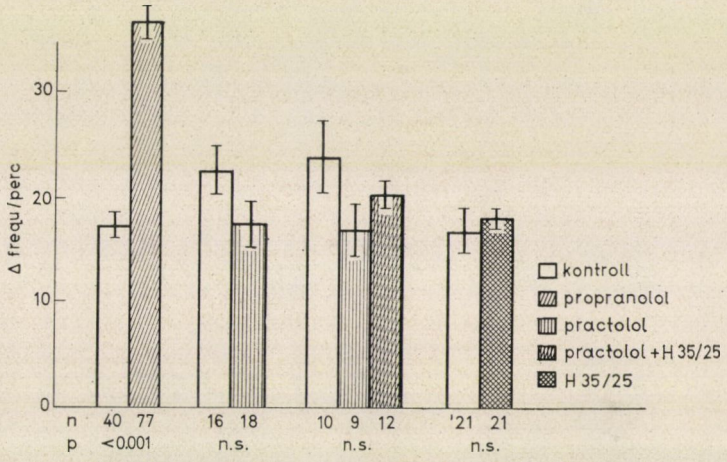
receptor bénító vegyületeket intravénásan Harvard-pumpa segítségével 10 perc alatt infundáltuk. 0,5 mg/kg 1-propranololt, 2 mg/kg practolol, és 2 mg/kg H 35/25-öt alkalmaztunk.

Két kísérletben hasonlítottuk össze tritiummal jelzett isoproterenol eltűnési sebességét a plasmából, propranalol adagolása előtt és után.

Eredmények

Isoproterenol chronotrop hatásának lezajlása propranolol hatására a vizsgált 8 kutyán meggyorsult. A lezajlás átlagos sebessége 40 kontroll isoproterenol adagolás során $17{,}2 \pm 1{,}3$ Δ-frequentia/perc volt, és $36{,}5 \pm 1{,}3$ a propranolol utáni 77 adagolás során ($p < 0{,}001$). Practolol kezelés 3 kutyán nem változtatta meg isoproterenol tachycardia lezajlási sebességét. A 16 kontroll adagolás során ez a sebesség átlag $22{,}4 \pm 2{,}2$ Δ-frequentia/perc, practolol adagolása után 18 esetben átlag $17{,}4 \pm 2{,}2$ volt. Két kutyában practololt követően H 35/25 jelzésű béta-receptor bénítót is alkalmaztunk. Ezt követően a szív-frequentia hatás lezajlásának sebessége $20{,}1 \pm 1{,}2$ Δ-frequentia/perc volt.

Fentiek mellett még két kísérletben megvizsgáltuk H 35/25 hatását. Ezeket együttesen értékelve H 35/25 után isoproterenol szív-frequentia hatásának lezajlása 21 esetben átlagosan 18,0 frequentia/perc volt, ez nem különbözött a kontroll 16,7 értéktől. A különböző béta-receptor bénítók hatását az isoproterenol tachycardia lezajlására összesítve a 9. ábrán illusztráljuk.



9. ábra. Béta-receptor bénítók hatása az isoproterenol tachycardia lezajlására. (Az n.: esetszám, az oszlopokban levő függőleges vonalak: az átlag szórása)

Két kísérletben hasonlítottuk össze a ^{3}H-isoproterenol plasmából való eltűnési sebességét (T/2) propranolol adagolása előtt és után, ezt összevetve a frequentia hatás lezajlási sebességével, eredményeinket az 5. táblázat mutatja.

Mint látható propranolol adagolása után mindkét esetben jelentősen meggyorsult az isoproterenol tachycardia lezajlási sebessége, ugyanakkor a szer eltűnése a plasmából nem változott jelentősen.

Megvizsgáltuk az alkalmazott béta adrenerg receptor bénítók hatását az isoproterenol tachycardia dózis-hatás görbéinek meredekségére. Azt találtuk, hogy propranolol significansan fokozta a dózis-hatás görbék meredekségét.

5. táblázat

Propranolol hatása a tachycardia lezajlási sebességére és isoproterenol plasmából történő eltűnésére

Kísérlet száma	Kontroll		Propranolol	
	tachycardia lezajlása △ freq/perc	T/2 sec	tachycardia lezajlás △ freq/perc	T/2 sec
145.	22,0	114,9	35,3	137,0
151.	18,5	99,5	48,4	91,4

A 8 kontroll átlagos meredksége 12,54±0,55; a propranolol után 26 dózis-hatás görbe átlagos meredeksége 22,71±0,86 volt. Ezek significansan különböztek ($p < 0{,}001$). Practolol és H 35/25 együttes adagolása nem változtatta meg a dózis-hatás görbék meredekségét. Az 5 kontroll átlaga 14,29±1,81; a 11 kezelés utánié 13,95±0,59 volt. A meredekséget az isoproterenol dózis 1 természetes logaritmikus egységgel történő emelése által kiváltott szív-frequentia hatás változásában adjuk meg.

Megbeszélés

Béta-receptor bénítók hatását vizsgáltuk isoproterenol tachycardia lezajlási sebességére. Kimutattuk, hogy propranolol meggyorsítja az isoproterenol tachycardia lezajlási sebességét, practololnak pedig ilyen hatása nincs.

Eredményeink értékelése során nem volt szükséges figyelembe venni az elért absolut szív-frequentia hatást, ez ugyanis csak igen kis mértékű pozitív korrelációt mutatott a hatás lezajlási sebességével.

Kézenfekvőnek tűnik megvizsgálni, hogy a két béta-receptor bénító hatása közötti különbség oka abban rejlik-e, hogy practolol — mint selectiv $béta_1$ bénító — alkalmazása után a szív-frequentia emeléséhez szükséges nagy adag isoproterenol a peripherián igen jelentős vérnyomásesést okoz. Ebből a célból két kutyán practolol adagolást H 35/25 selectiv $béta_2$-receptor bénítóval (Levy és Wilkenfeld, 1969) egészítettük ki, ily módon ezzel a kombinációval utánoztuk propranolol béta-receptor bénító hatását anélkül, hogy meggyorsítaná az isoproterenol tachycardia lezajlását. Így a propranolol és practolol hatásában észlelt különbség nem magyarázható a practolol után fellépő isoproterenol értágulat után beindított esetleges reflex-mechanizmussal.

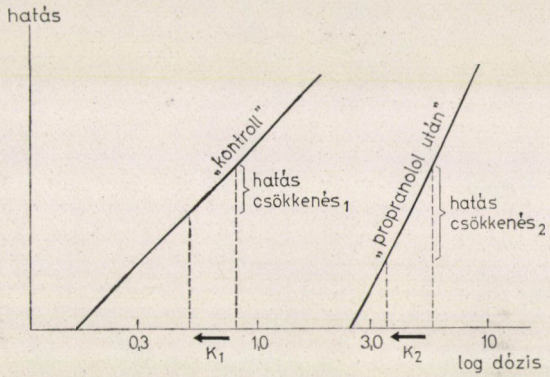
Levy G. (1966) foglalkozott részletesen a pharmacologiai hatások kinetikai elemzése során azzal, hogy milyen tényezők befolyásolják egy hatás lefolyásának jellegét, és sebességét. Kimutatta, hogy egy vegyület egyszerű receptor rendszeren létrejövő hatásának lezajlása az idővel linearis összefüggésben van, tehát a hatás konstans sebességgel tűnik el (O-rendű kinetikát követ). A hatóanyag eltűnése a keringésből exponentialis (1-rendű kinetika szerint történik). A hatás eltűnése, mint Levy kimutatja, arányos a hatóanyag eliminatiojának 1-rendű kinetika szerinti konstansával (K), valamint a dózis-hatás görbe meredekségével (m)

$$E = E_0 - \frac{Km}{2{,}3} t$$

E = a hatás t időpontban,
E_0 = a hatás 0 időpontban.

Feltételeink között propranolol nem befolyásolta isoproterenol eltűnését a plasmából, az isoproterenol dózis szív-frequentia hatás görbe pedig meredekebbé vált.

Ezt ábrázoljuk sematikusan a 10. ábrán. Az ordinátán a hatás, az abscissan az isoproterenol dózisok logaritmusa szerepel. Egy laposabb „kontroll", és egy meredekebb „propranolol utáni" dózis-hatás görbét mutatunk be. Mivel az x-tengelyen a dózis logaritmusa szerepel az időegység alatti eliminatiot két egyforma nagyságú K_1, illetve K_2 nyíllal ábrázoljuk. Könnyen belátható,



10. ábra. A dózis-hatás görbék meredekségének összefüggése a hatás csökkenés sebességével (Elméleti modell. K_1 és K_2 a gyógyszer eliminatio sebessége

hogy a meredekebb dózis-hatás görbe esetén ugyanaz a hatóanyag koncentráció csökkenés nagyobb hatás-csökkenéshez vezet.

Kísérleteinkben megvizsgáltuk, hogy a dózis-hatás görbék meredeksége és az isoproterenol hatás lezajlási sebessége között volt-e korreláció. Egy-egy dózis-hatás görbe meredekségével a hozzá tartozó isoproterenol adagokkal kiváltott hatások lezajlásának átlagos sebességét vetettük össze. Azt találtuk, hogy a két jelenség között significans korrelació van (11. ábra)

Ezek alapján jutottunk arra a következtetésre, hogy propranolol általunk észlelt hatása isoproterenol tachycardia lezajlására éppen azzal magyarázható, hogy az isoproterenol dózis szív-frequentia hatás görbe meredeksége fokozódik. A jelenség okának molekuláris szinten történő finomabb analysisére nem volt lehetőségünk.

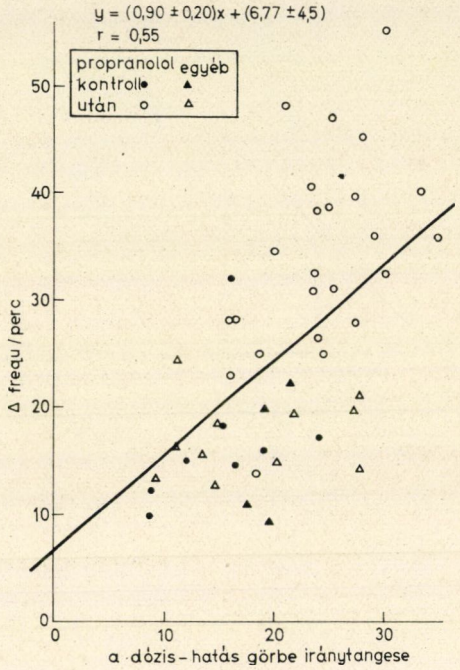
III.

Propranolol, practolol és LB46 hatása az isoproterenollal előidézett perctérfogat redistributiora patkányon

A béta-receptor izgatók és blokkolók keringési hatásával foglalkozó közlemények zöme, vagy kizárólag általános keringési hatások, a szív-frequentia,

perctérfogat, vérnyomás és perifériás resistentia változásait, vagy egy-egy szerv keringését elemezték.

A béta-receptor bénítók és isoproterenol hatása a perctérfogat elószlására tisztázatlan. A jelenség vizsgálata felvilágosítást adhat a béta-receptor működés physiologiás szerepére az egyes szervekben. Ezért tartottuk szükségesnek az általunk minden kísérletben használt isoproterenol ilyen hatását megvizsgálni és tisztázni, hogy isoproterenol hatását hogyan befolyásolja propranolol,



11. ábra. A dózis-hatás görbék meredeksége és a szív-frequentia hatás lezajlási sebessége közötti összefüggés

practolol és LB46. Propranololt referens béta adrenerg receptor bénítónak szántuk. Practololt azért választottuk, mert ez selectív béta$_1$-receptor bénító (Dunlop és Shanks, 1968), s ezért feltételezhetően isoproterenol hatását a perctérfogat eloszlására propranololtól eltérően befolyásolja. LB46 egy új, igen hatékony béta-receptor bénító, amelynek klinikai jelentősége a szívgyengítő hatás hiánya.

Sapirstein fractionalt isotop eloszlás módszere (1956, 1957, 1958) alkalmasnak bizonyult arra, hogy a perctérfogat regionalis eloszlását vizsgáljuk. Ezt a módszert laboratóriumunk hosszabb ideje kiterjedten alkalmazza (Takács és mtsai, 1962; Takács és Vajda, 1963; Takács 1965). Munkánk lezárása után jelent meg Solti és mtsai (1970) közleménye, melyben ezzel a módszerrel

végzett kísérleteik alapján számolnak be propranolol hatásáról a keringés eloszlására kutyán.

Módszerek

45 saját tenyésztésű 150—190 gr súlyú patkányt használtunk. Az állatokat kísérlet előtt 18—24 órán át éheztettük. Az altatásra 50 mg/kg intraperitonealis pentobarbital natriumot használtunk. A patkányok arteriás vérnyomását higanyos manometerrel mértük az arteria carotisba kötött kanülön át. A perctérfogat szerv-fractioit a ^{86}Rb fractionálási módszerrel határoztuk meg. Ezzel a módszerrel a szív, a vese, a belek, a lép, a bőr, a tüdő, a máj, a gastrocnemius izom, és a carcass (mindaz, ami a fenti szervek eltávolítása után megmaradt) perctérfogat fractioit határoztuk meg.

A módszer részletes leírását illetően Sapirstein (1958), és Takács és mtsai (1962, 1964) munkáira utalunk.

Kísérleteinkben a vena jugularisba bevezetett kanülön keresztül 0,3 μg/kg/perc sebességgel l-isoproterenolt infundáltunk. A méréseket 5 perces infusios periódus után végeztük, mert erre az időre az állatok vérnyomása minden esetben egyensúlyi állapotba került. Három további állatcsoportban az isoproterenol infusiot 7 perccel az alkalmazott béta-receptor bénító intravénás adagolása után kezdtük el. A béta-receptor bénítókat a következő adagokban adtuk: propranolol: 2 mg/kg, practolol: 8 mg/kg, LB46: 0,2 mg/kg. Ezeket a dózisokat másfél perc alatt infundáltuk olymódon, hogy az oldat mennyisége 0,4 ml-t ne haladja meg. Az isoproterenolt konstans volumenben infundáltuk, az oldat koncentrációját az állatok testsúlya szerint választottuk meg, és az infusio 0,03 ml/perc sebességgel történt. Minden kezelt állatcsoportot egy kontroll csoporttal, és a béta-receptor bénítókkal előkezelt állatcsoportokat, a kontroll csoporton kívül, a csak isoproterenol infusioban részesült csoporttal is összehasonlítottuk. Csoportonként legalább 8 állatot vizsgáltunk. Mivel a csoportokon belüli szórás hasonló volt, ezért úgy láttuk, hogy az eredmények tárgyalása világosabb, ha közös négyzetösszeg alapján számított közös szórást használunk. A csoportok összehasonlítását a Student-féle t-testtel végeztük.

Eredmények

Eredményeinket a 6. táblázatban mutatjuk be.

Isoproterenol infusio csökkentette a totális perifériás ellenállást, és a vérnyomást; ugyanakkor a perctérfogat majdnem megduplázódott. Jelentősen csökkent a coronaria, a harántcsíkoltizom, és a carcass keringési ellenállása, kevésbé a vese, a bőr, és a bél keringési ellenállása. A perctérfogat carcass és

6. táblázat

Isoproterenol és béta adrenerg receptor bénítók hatása a perctérfogat eloszlására patkányon

	kontroll (9)	isoproterenol (9) 0,3 μg/kg/perc	propranolol (10) 2 mg/kg	practolol (8) 8 mg/kg	LB 46 0,2 mg/kg	közös szórás
Vérnyomás	111,7	75,6···	103,5**	78,8···	102,2**	18,0
Perctérfogat	24,2	42,8···	24,3***	32,8*	35,1·	9,6
TPR	378,6	155,1···	356,0***	199,6···	231,8···*	76,8
Szív						
áramlás	126,4	311,9···	118,0***	171,7***	204,2**·	65,9
ellenállás	77,6	20,9···	74,5***	40,7···*	43,0···*	19,3
frakció	1,5	2,1···	1,5***	1,5***	1,7**	0,3
Vese						
áramlás	345,2	421,3	335,3	369,2	457,0	122,6
ellenállás	27,8	16,5···	25,6**	18,4··	18,7··	6,1
frakció	14,9	9,5···	15,0***	11,2··	14,5***	2,5
Tüdő						
frakció	3,2	2,9	2,8	3,1	2,8	—
Máj						
frakció	8,9	5,4	7,9	5,8	7,1	—
Bél						
áramlás	69,5	85,6	70,8	70,2	77,4	20,6
ellenállás	131,6	75,5··	126,8**	93,3	117,0*	37,9
frakció	20,8	15,0··	20,5**	14,7··	16,0·	3,9
Lép						
áramlás	54,8	51,4	38,7·	41,2	56,1	17,2
ellenállás	172,1	133,3	232,6**·	178,8	158,4	62,5
frakció	0,7	0,3···	0,6***	0,4···	0,5··**	0,1
Bőr						
áramlás	11,3	14,9	10,8*	13,8	14,7	4,3
ellenállás	843,2	452,4···	798,7**	477,7··	662,3	231,4
frakció	9,4	7,1··	9,1*	8,1	8,2	1,7
Gastrocnemius						
áramlás	7,5	17,8···	6,6***	12,9·	9,0**	5,4
ellenállás	1221,8	437,5···	1452,1***	563,6··	1035,3**	429,6
frakció	0,4	0,5	0,3**	0,4	0,3**	0,1
Carcass						
áramlás	15,1	38,3···	15,3***	27,1··*	26,7··**	8,6
ellenállás	610,1	176,4···	548,2***	241,6···	343,3···**	121,4
frakció	40,2	57,3···	42,2***	54,7···	49,0···***	4,9

. = eltérés a kontroll csoporttól; * = eltérés az isoproteronol csoporttól, .* = $p < 0,05$; ..** = $p < 0,01$; ...*** = $p < 0,001$. Zárójelben a kísérletek száma szerepel.

Mértékegységek: perctérfogat: ml/min/100 g
vérnyomás: Hgmm
ellenállás: 10^3 dyn sec cm^{-5}/100 g
áramlás: ml/min/100 g szerv
frakció: a szerv keringése a perctérfogat %-ában.

coronaria fractioja megemelkedett; míg a vese, a bőr, és a lép fractio csökkent. A perctérfogat eloszlásának ilyen irányú változása azt eredményezte, hogy a szervkeringés csak a szívben, a carcassban, és a gastrocnemius izomban emelkedett isoproterenol hatására.

2 mg/kg propranolol előkezelés kivédte isoproterenol összes keringési hatását. Ebben az állatcsoportban az összes mért, és számított keringési parameter gyakorlatilag azonos volt a kontroll csoportéval, significansan különbözött a nem előkezelt isoproterenol infusioban részesült csoportétól.

8 mg/kg practolol előkezelés nem védte ki isoproterenol hatását a perifériás ellenállásra és vérnyomásra. A perctérfogat ebben a csoportban (32,8 ml/perc/100 gr) significansan különbözött mind a kontroll (24,2 ml/perc; $p < 0{,}05$), mind pedig az isoproterenollal kezelt csoportokétól (42,8 ml/perc; $p < 0{,}05$). Isoproterenol vese, bél, bőr és carcass keringésre kifejtett hatását practolol gyakorlatilag nem befolyásolta. Az ebben a csoportban észlelt coronaria keringési ellenállás significansan kisebb volt ($p < 0{,}001$), mint a kontroll csoportban, de a csökkenés jelentősen kisebb mértékű volt ($p < 0{,}005$), mint amit isoproterenol az előkezelés nélküli állatcsoportban okozott.

0.2 mg/kg LB46 kivédte isoproterenol vérnyomáscsökkentő hatását. A perctérfogat és a keringési ellenállás értékei a kontroll és isoproterenol csoport között voltak.

Megbeszélés

Vizsgálatainkban az isoproterenol infusio hatására észlelt változások alátámasztják azokat a régebbi adatokat, amelyek adrenalin és noradrenalin hatására vonatkoznak. Propranolol a várakozásnak megfelelően isoproterenol összes keringési hatását kivédte. Propranolol hatására a vese keringési ellenállás csökkenése is elmaradt. Ez megerősíti mások és saját megfigyeléseinket, hogy a vese érrendszer is tartalmaz béta adrenerg receptort.

Propranolol hatását az isoproterenol által előidézett keringési redistributiora összehasonlítási alapul szántuk. A módszer túlságosan munkaigényes ahhoz, hogy a béta-receptor bénítók több dózisát is megvizsgálhattuk volna. Ezért egy-egy önkényesen kiválasztott dózissal végeztük kísérleteinket. Practololt a propranololhoz viszonyítva négyszer nagyobb dózisban alkalmaztuk, ami a szer általában elfogadott hatáserőssége alapján (Dunlop és Shanks, 1966) adaequatnak volt tekinthető. 8 mg/kg practolol nem védte ki isoproterenol hatását a vérnyomásra és a perifériás ellenállásra, de a perctérfogat hatás jelentősen mérséklődött.

A coronaria keringés viselkedése külön helyet foglal el. Practolol általunk alkalmazott dózisa kivédte isoproterenol hatását a coronaria áramlásra, és a perctérfogat coronaria fractiojára, de csak mérsékelte a coronaria resistentia csökkentő hatást. Ezt a részleges gátlást azzal magyarázzuk, hogy prac-

tolol csak a béta$_1$-receptor útján a szívmunka fokozása által kiváltott másodlagos coronaria tágító hatást védi ki, és nem gátolja isoproterenol direkt béta$_2$-receptor stimuláció révén okozott coronaria tágító hatását.

Az ötödik kísérletcsoportunkban LB46-ot alkalmaztunk propranololnál 10-szer kisebb adagban. A dózis kiválasztása megfelelt a rendelkezésre álló irodalmi adatoknak (Giudicelli és mtsai, 1969; Hill és Turner, 1969; Lubawski és Wale, 1969), és saját vizsgálati eredményeinknek isolált macska fülcse, és kutya szív—tüdő készítményen. Ebben a kísérletben 0,2 mg/kg LB46 mégsem érte el 2 mg/kg propranolol hatékonyságát.

IV.

Béta adrenerg receptorok a vese érrendszerben

A vesekeringés vizsgálatára az irányította a figyelmünket, hogy typusosan „alpha-receptor" szervnek tartották (Green és Kepchar, 1959).

Az újabb vizsgálatok inkább hajlanak isoproterenol renalis értágító hatásának elismerésére (McNay és Goldberg, 1966; Mark és mtsai, 1969; Lees és Lockett, 1965) bár ezt még ma is többen kétségbe vonják (DiSalvo és Fell, 1970; Schirmeister és mtsai, 1966; Rosenblum és mtsai, 1968).

Ellentmondó adatok állnak rendelkezésre isoproterenol renalis alpha-receptor hatására vonatkozóan is.

Módszerek

Kísérleteinket 12 vegyes nemű, 12—16 kg súlyú 0,1 g/kg chloraloseval altatott kutyán végeztük. Az arteriás vérnyomás mérésére az arteria carotisba kanült helyeztünk. A vese vénás nyomás mérésére röntgen kontroll mellett a bal vese vénába katétert vezettünk. A nyomásokat Statham PH 23 mérőfejek segítségével mértük. A bal arteria renalis áramlását elektromágneses áramlásmérővel (Nycotron) folyamatosan mértük. A szív-frequentiát EKG regisztrátumból számoltuk. A méréseket 8 csatornás Elema Mingographon regisztráltuk.

Három perces kontroll periódus után 0,1 μg/kg/perc sebességgel isoproterenolt infundáltunk 10 ml physiologiás sóoldatban oldva a bal arteria renalisba. Az infusio az áramlásmérőfejtől proximalisan az arteria renalisba bevezetett 14-es tűn keresztül történt.

A három perces kontroll periódusokban 10 ml physiologiás konyhasó oldatot infundáltunk. Általában 3 kontroll és 3 isoproterenol periódust végeztünk el 10 perces szünetekkel.

6 kutyán 1,0 μg/kg/perc isoproterenol hatását a leírt módon megvizsgáltuk kontroll állapotban, majd 300 μg propranalol adagolás után. A második kísérletsorozatban 6 kutyán a leírt vizsgálatokat 5 mg/kg phenoxybenzamin

(POB) adása után végeztük el. Ebben a kísérletsorozatban abból a célból, hogy az alpha-receptor bénítás hatásosságát igazoljuk a kísérlet kezdetén, POB adagolása, majd később propranolol után az arterai renalisba 3 μg adrenalint adtunk. Az adrenerg receptor bénító szereket az arteria renalisba adagoltuk, ami a helyi keringésben igen magas koncentrációt, és a hatás gyors kifejlődését biztosította.

Az isoproterenol infusio első 10—15 másodpercében a szer systémás keringési hatást még nem okozott. Ezért az első 10—15 másodperc alatt lezajló vese keringési hatást direkt vesehatásnak értékeljük. Az egyensúlyi állapot az infusio első perce után jött létre.

Eredményeinkben a vesevéráramlást 100 gr szövetre számítva adjuk meg. A vese keringési ellenállást empirikus egységben fejezzük ki: a vese nyomás-gradienst (arteriás középnyomás — vese vénás középnyomás) Hgmmben kifejezve, osztva a vese áramlással (ml/min/100 gr vese szövet). A propranolol és az adrenalin hatás értékelésénél vezetőképességet számítottunk, ez a keringési ellenállás reciprok értéke. A statisztikai analysist Student-féle t-testtel végeztük.

Eredmények

Kísérleteink eredményét, melyben isoproterenol hatását vizsgáltuk kontroll állapotban, és propranolol után a 7. táblázatban mutatjuk be. Propranolol előkezelés előtt a vese keringési ellenállás, mind akut, mind pedig az egyensúlyi fázisban csökkent; a vesevéráramlás pedig emelkedett.

7. táblázat

1,0 μg/kg/min l-isoproterenol infusio hatása a vese vérkeringésre

	n	kontroll	változás l-isoproterenol infusio hatására	
			acut	egyensúlyi állapot
		propranolol adagolása előtt		
RBF	18	320±146	+77,3±33,3	+64,5±42,6
P	18	140±34	−1,3 ±3,9	− 7,3± 8,8
R_{ren}	18	0,49±0,17	−0,13±0,11	−0,13±0,11
Szívfrekvencia	18	155±24,9	−0,5 ±6,3	+28,3±17,2
		propranolol adagolása után		
RBF	17	275±138	+12,5±27,9	+21,3±27,5
P	17	134± 29,5	+ 0,3±3,4	+ 0,6±3,8
R_{ren}	17	0,57±0,21	+0,003±0,09	−0,027±0,059
Szívfrekvencia	17	115±15,5	+1,4 ±2,6	+ 3,5±3,6

RBF $\frac{\text{ml/100 g vese}}{\text{perc}}$ = vesevéráramlás

P Hgmm vese nyomás gradiens

R_{ren} $\frac{P}{RBF}$ keringési ellenállás

· = $p < 0,05$ — ·· = $p < 0,01$ — ··· = $p < 0,001$

Propranolol adagolása után isoproterenol infusio systemás keringési hatása teljesen elmaradt. A vese keringési ellenállás nem változott. A veseáramlás nem emelkedett az akut szakban, de kis mértékben fokozódott az egyensúlyi állapotban. Ez az emelkedés átlagosan 21,3 ml/perc/100 gr volt, ami lényegesen kisebbnek bizonyult, mint a kontroll állapotban.

A második kísérletsorozatban alpha-receptor bénító (POB) előkezelés után kezdtük el az előbbihez hasonló elrendezésben a vizsgálatot. Ebben a 6 kísérletből álló sorozatban isoproterenol akut vese-hatása nem volt megbízhatóan mérhető, mert az egyensúlyi állapot beállta előtt gyakran kifejezett áramlásingadozást észleltünk. Ezért csak az egyensúlyi állapotban kialakult hatást értékeltük. Eredményeinket a 8. táblázatban mutatjuk be.

8. táblázat

1,0 μg/kg/min 1-isoproterenol hatása a vese vérkeringésre 5,0 mg/kg phenoxybenzamin (POB) előkezelés után

	n	kontroll	1-isoproterenol hatás
		propranolol adagolás előtt	
RBF	12	548±314	+13,8±85,7
P	12	104±28	−33,1±16,6
R_{ren}	12	0,23 ±0,11	−0,07±0,06
Szívfrekvencia	12	209,5±49,5	+44,0±53,0
		propranolol adagolás után	
RBF	10	554±295	− 3,4±31
P	10	109±19,5	−1,0 ±4,0
R_{ren}	10	0,25 ±0,14	−0,01±0,02
Szívfrekvencia	10	152,0±19,6	+4,2 ±10,2

RBF $\frac{\text{ml/100 g vese}}{\text{perc}}$ vesevéráramlás

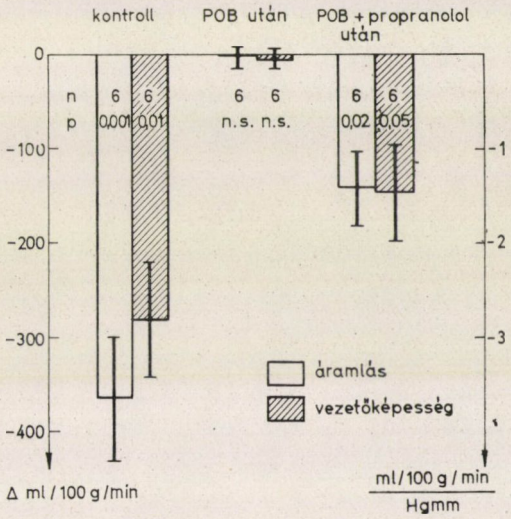
P Hgmm vese nyomás gradiens

R_{ren} $\frac{P}{RBF}$ keringési ellenállás

· = $p < 0{,}05$ — ·· = $p < 0{,}01$ — ··· = $p < 0{,}001$

A vese keringési ellenállás significansan csökkent, de az igen jelentős nyomás-gradiens csökkenés miatt a vesevéráramlás nem növekedett. Propranolol felfüggesztette isoproterenol hatását ebben a kísérletcsoportban is.

Az alpha-receptor blokkolás hatékonyságát az arteria renalisba adott 3 μg adrenalinnal ellenőriztük. Ez a kontroll állapotban jelentősen csökkentette a vesevéráramlást, és vezető képességet. POB ezt a hatást teljesen kivédte. POB után adott propranolol adrenalin eredeti renalis érszűkítő hatását részben visszaállította. A két blokkoló után a vesevéráramlás, és vezetőképesség adrenalin hatására ismét significansan csökkent, bár a kontrollhoz képest kisebb mértékben (12. ábra).



12. ábra. Isoproterenol infusio hatása a vesevéráramlásra és vezetőképességre

Megbeszélés

Isoproterenol vese értágító hatását csak a vizsgálók egy része tudta kimutatni. Aviadó és mtsai (1958) hívták fel először a figyelmet arra, hogy az arteria renalisba adott isoproterenol vesevéráramlás fokozódást okoz, systemás adagolásánál azonban az általános keringési hatások miatt ez elmarad, Chatel és mtsai (1968) vizsgálataikban megerősítették ezt az észlelést.

Vizsgálatainkban isoproterenol hatására vese keringési ellenállás csökkenést találtunk (Fenyvesi, Kállay, 1970). Észlelésünket Hard és mtsai (1971) éber kutyán megerősítették.

Az első kísérletsorozatban nemcsak a keringési ellenállás csökkenése, hanem a vesevéráramlás növekedése is megmaradt a közvetlen vese hatást (infusio kezdete utáni 10—15 másodperc) követő egyensúlyi periódusban is.

A második kísérletsorozatunkban POB után isoproterenol systemás keringési hatása kifejezettebbnek bizonyult. Ennek oka feltehetően abban rejlik, hogy a systemás hatással szemben normális körülmények között fellépő reflexes alpha-adrenerg ellenreguláció nem tud érvényesülni. Ekkor is csökken a perfundált bal vese resistentiája, de a vesevéráramlás nem növekedett.

Kísérleti elrendezésünkben csak egy adag isoproterenol alkalmazása POB után nem alkalmas annak eldöntésére, hogy isoproterenol nagy adagja a vesében okoz-e alpha-receptor jellegű hatást.

A test-dózis adrenalin intraarteriás adása megbízhatóan bizonyította az alpha-receptor blokkolás kialakulását már 20 perc után. Meglepő volt, hogy adrenalin vese keringést és vezetőképességet csökkentő hatása visszatért,

amikor POB-t követően propranololt is adagoltunk. Ez felvetette a propranolol alpha-receptor blokkolást felfüggesztő hatása részletesebb elemzésének szükségességét (Fenyvesi és Illés, 1970).

V.

Propranolol hatása a phenoxybenzaminnal (POB) előidézett alpha-receptor gátlásra

Hull és mtsai 1960-ban írták le először, hogy DCI felfüggeszti POB alpha adrenerg receptor bénító hatását. Két mechanizmus lehetőségét vetették fel.

1. A béta gátló leszorítja az alpha-gátlót a receptorról, és hozzáférhetővé teszi az adrenalin számára.

2. Az adrenalin vérnyomásemelő hatása két vektor eredője: a vérnyomásemelő alpha, és a süllyesztő béta hatásé. Az alpha gátló a receptoroknak csak egy részét foglalja el, így a maradék hatással az érintetlen béta izgalom áll szemben (ez a mechanizmus Dale klasszikus ergot alkaloidos kísérletének alapja). A béta-receptor gátló az utóbbit megszüntetve visszaállítja adrenalin vérnyomásemelő hatását.

A kérdést úgy kívántuk megközelíteni, hogy az elsősorban alpha-receptor izgató phenylephrint (Goodman és Gilman, 1965), és a kifejezett alpha-receptor izgató hatás mellett jelentős béta-receptor izgató hatással is rendelkező noradrenalint (Shanks, 1967; Brick és mtsai, 1967) hasonlítottuk össze.

Először macska vérnyomás hatáson végeztünk összehasonlítást, mivel ezen mind az alpha-, mind a béta-receptor izgalom érvényesülhet. Másodszor a „tiszta" alpha-receptor szervnek tartott patkány vas deferensen végeztük az összehasonlítást.

Módszerek

Kísérleteinket 6 db 2—3 kg súlyú mindkét nembeli macskán végeztük, chloralose altatásban. Az arteria carotis communisba kanült vezettünk, s a vérnyomást kormozott hengeren regisztráltuk higanyos manometerrel. A vizsgált anyagokat a vena femoralisba adtuk, minden esetben 1 ml physiologiás NaCl-dal utánmosva.

Kontroll állapotban noradrenalin, és phenylephrin dózis-hatás görbéket vettünk fel, e szerek 3, vagy 4 geometrikusan növekvő adagjával. Ez után 1,5 mg/kg POB-ot adagoltunk intravénásan, maximalisan 8 ml/kg Dextrannal bemosva a keringő folyadék-volumen biztosítására. A POB beadása után 60 percet vártunk a hatás kialakulására, majd ismét noradrenalin és phenylephrin dózis-hatás görbéket vettünk fel. Ezt követően 0,1; 0,5; és 1,0 mg/kg propranolol

adagolása után (az utóbbi kettő komulatív dózis) ismételten dózis-hatás görbéket vettünk fel a vizsgált két szerrel.

Eredményeink értékeléséhez a kísérletenkénti egyedi dózis-hatás görbékből számított közös regressziókat határoztuk meg, és ábrázoltuk. Az így kapott eredményekből számítottuk az alpha-receptor bénítás mértékének számszerű kifejezéséhez az úgynevezett dózis arányokat.

Izolált patkány vas deferens

5 db 150—200 g súlyú patkány vas deferensét az epidydimis alatt és a vesicula seminalis fölött lekötöttük, és a lekötésektől distalisan átvágtuk. A preparatumokat 5,5 ml-es 35 °C-on tartott Tyrode oldatot tartalmazó fürdőbe helyeztük, melyet 95% O_2 + 5% CO_2-dal buborékoltattunk át. A kontrakciókat auxotoniás írókarral (áttétele: 1 : 12) regisztráltuk kormozott hengeren.

A Tyrodehoz $4 \cdot 10^{-5}$ M Na_2EDTA-t adtunk, hogy késleltessük a noradrenalin és phenylephrin oxydatioját.

Noradrenalin és phenylephrin azonos dózisaival (1—2—4 μg/ml) kumulatív dózis-hatás görbéket vettünk fel. Ezután $1{,}6 \cdot 10^{-7}$ M (0,05 μg/ml) POB-t adtunk, ezt 10 perc után kimostuk, és további 10 perc múlva ismét noradrenalin és phenylephrin dózis-hatás görbét vettünk fel. Ezt követően $5 \cdot 10^{-5}$ M (15 μg/ml) propranololt adtunk, és 5 perc múlva kezdtük vizsgálni a noradrenalin és phenylephrin hatást.

Eredmények

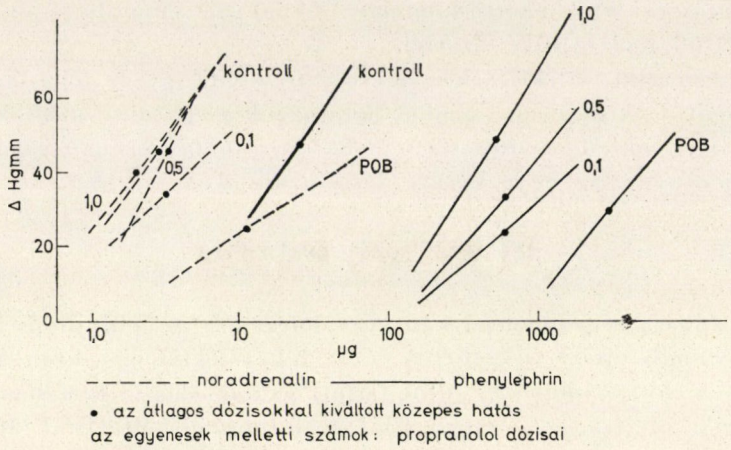
Macska vérnyomás vizsgálatok

Eredményeinket a 13. ábrán a dózis-hatás görbéken mutatjuk be.

1,5 mg/kg POB jobbra tolta mind a noradrenalin, mind pedig a phenylephrin dózis vérnyomás-hatás görbéket. A jobbra tolódás mértéke phenylephrin esetében lényegesen nagyobb volt.

Az alpha-receptor blokkolás mértékét a POB okozta dózis arányban, illetve ennek propranolol növekvő adagjai után létrejött változását mutatja a 9. táblázat.

Propranolol hatására, mint a 13. ábrán is látható, noradrenalin dózis-hatás görbéje már a közepes dózis után visszatért a kontroll dózis-hatás görbe tartományába. A phenylephrin dózis-hatás görbék ugyan propranolol dózisának függvényében közeledtek a kontrollhoz, de az alpha-receptor blokkolás mértéke még 1 mg/kg propranolol után is jelentős maradt.



13. ábra. Noradrenalin és phenylephrin vérnyomás emelő dózis-hatás görbéi kontroll állapotban (K), phenoxybenzamin (POB), majd propranolol növekvő adagjai (0,1—0,5—1,0 mg/kg) után

9. táblázat

Noradrenalin és phenylephrin dózis-arányok alakulása POB, és növekvő adag propranolol hatására

	dózis-arányok			
	POB 1,5	Propranolol		
		0,1	0,5	1,0
	mg/kg	mg/kg		
Noradrenalin	23,4	2,1	1,1	0,9
Phenylephrin	293,6	110,0	39,1	19,7

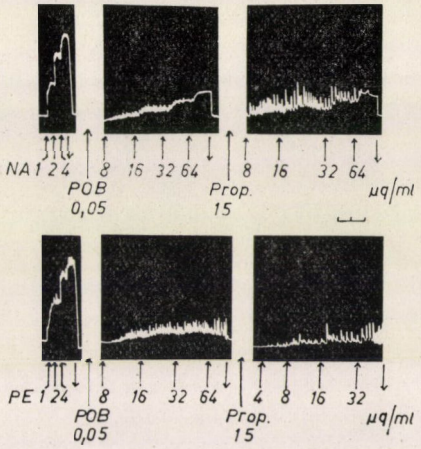
Patkány vas deferens vizsgálatok

Patkány vas deferensen $1{,}6 \cdot 10^{-7}$ M POB 10 perces kontaktus után olyan jelentős alpha-receptor gátlást okozott, hogy phenylephrinnel, és noradrenalinnal sem volt a kontrollhoz hasonlítható dózis-hatás görbe felvehető a gátlás után. Kísérleteinket egy típusos ábrával demonstráljuk (14. ábra).

Phenylephrin és noradrenalin hatása nem tér vissza $5 \cdot 10^{-5}$ M propranolol adagolása után, bár ez a dózis jelentősen meghaladja a szokásos béta-receptor bénító koncentrációt.

Megbeszélés

Hull és mtsai (1960) nyomán többen megvizsgálták az alpha-, és béta-receptor bénítók kölcsönhatásának mechanizmusát. Az utánvizsgálók véleménye megoszlik abban a kérdésben, hogy az alpha-receptor izgató hatása



14. ábra. Noradrenalin (NA), és phenylephrin (PE) kumulatív dózis-hatás görbék patkány vas deferensen kontroll állapotban, phenoxybenzamin (POB) és propranolol (Prop) után

alpha-receptor bénítás után alkalmazott béta-receptor bénítóra miért tér vissza. A jelenséget tisztán az alpha-receptor rendszeren lejátszódó folyamatnak tartja a vizsgálók egy része (Gulati és mtsai, 1965; Kohli és Ling, 1967; Olivares és mtsai, 1967; Patil és mtsai, 1968); mások a jelenség okát a béta-receptor blokkoló hatásban keresik (Moreira és Osswald, 1965; Yamamura és Horita, 1968; 1969; Davis, 1971; Smith és Nash, 1969).

Macska vérnyomás kísérleteinkben POB-val okozott gátlás után noradrenalin presszor hatása már egészen kis adag propranololra (0,1 mg/kg) majdnem teljesen visszatért; míg a phenylephrin dózis-arány ekkor még 110 volt. Phenylephrin presszor hatása nem tért vissza teljesen nagyobb adag propranolol után sem, de a dózis-arány csökkenése jól láthatóan propranolol dózis függő volt.

E jelenséget úgy magyarázzuk, hogy noradrenalin, illetve phenylephrin presszor hatása propranolol adása után a vegyületek béta-receptor izgató hatékonyságának arányában tért vissza.

Phenylephrin béta-receptor izgató hatása, mint ismeretes, gyengébb noradrenalinénál.

Macska vérnyomás kísérleteink alapján arra az álláspontra jutottunk, hogy a béta-receptor bénító propranolol a POB alpha-receptor gátló hatását úgy függeszti fel, hogy a maradék alpha-receptorokon keresztül lehetővé teszi a presszor hatás létrejöttét.

A patkány vas deferensen észlelt eredményünk is ezt támasztja alá. Ezen a szerven nem volt különbség noradrenalin és phenylephrin között, mert mint relatíve „tiszta" alpha-receptor szerven (Vohra és Reiffenstein, 1967) a két szerv béta-receptor izgató hatásának különbsége nem érvényesülhetett.

Propranolol nem befolyásolta POB blokkoló hatását, tehát a vizsgált jelenséget nem POB alpha-receptorról történő leszorítása okozza.

Fentiek alapján a kutya vese kísérletekben észlelt adrenalin presszor hatás visszatérés, a POB kezelés után alkalmazott propranololra, béta-receptor bénítással magyarázható. Felvetődik az ellenvetés, hogy a vese áramlási vezetőképesség kontroll állapotban lényegesen jobban csökken adrenalinra, mint POB + propranolol után. Az adrenalin presszor hatás tehát csak részben tér vissza. Ezt azzal magyarázzuk, hogy a vesében a béta-adrenerg receptor populatio — ami sokáig vitatott is volt — elenyésző jelentőségű az alpha-receptor működéséhez képest.

Összefoglalás

Szerző a béta adrenerg mechanizmusok néhány vitatott kérdését vizsgálta.

22 kutya szív—tüdő készítményen, 73 izolált macska fülcse készítményen és 10 altatott kutyán megállapította, hogy a béta-receptor bénító propranolol, practolol és LB46 eltérő mértékben gátolják isoproterenol pozitív inotrop, és pozitív choronotrop hatását. Elemzi a jelenség lehetséges okait és felveti, hogy az inotrop és a chronotrop működésben résztvevő receptorok egymástól különböznek.

13 altatott kutyán végzett vizsgálataiban megállapítja, hogy propranolol meggyorsítja isoproterenol tachycardizáló hatásának lezajlását. A propranolol béta-receptor bénító hatását jól utánzó practolol és H 35/25 kombinációnak ilyen hatása nincs. Szerző megfigyelte, hogy propranolol hatására az isoproterenol dózis szív-frequentia hatás görbe meredeksége fokozódik. Ez utóbbi változás okozza a szív-frequentia hatás lezajlásának meggyorsulását.

45 patkányon Sapirstein módszerével vizsgálta isoproterenol hatását a perctérfogat eloszlására, és ennek módosulását propranolol, practolol és LB46 előkezelés után. Isoproterenol (0,3 μg/kg/perc) jelentősen megemelte a perctérfogatot és csökkentette a perifériás ellenállást. Az egyes szervek keringési ellenállása eltérő mértékben változott. A perctérfogat coronaria és carcass frakciója növekedett, míg a bőr, a vese és a lép frakció csökkent. Propranolol (2 mg/kg) előkezelés isoproterenol hatásait kivédte. Practolol (8 mg/kg) csökkentette isoproterenol perctérfogat emelő hatását, de a perifériás vascularis hatásokat nem védte ki, kivéve a coronaria hatást. LB46 az alkalmazott adagban (0,2 mg/kg) nem érte el 2 mg/kg propranolol hatékonyságát.

12 altatott kutyán megállapította, hogy az arteria renalisba infundált isoproterenol csökkenti a vese keringési ellenállást és fokozza a véráramlást. Propranolol előkezelés ezt a hatást kivédi. Phenoxybenzamin (POB) előkezelés után isoproterenol fokozottabb systémás hatást vált ki. Ezért a vese keringési

ellenállás csökkenése ellenére a vese véráramlás nem fokozódik. Propranolol ekkor is kivédte isoproterenol vese keringési hatását. Szerző bizonyítja béta adrenerg receptorok jelenlétét a vese érrendszerben, bár fiziológiás szerepük tisztázatlan.

Szerző 6 macskán, 6 kutyán és 5 patkány vas deferensen vizsgálta propranolol phenoxybenzamin hatását „felfüggesztő" effektusának mechanizmusát. Altatott macskán POB-val végzett gátlás után propranolol teljesen visszaállította noradrenalin, de csak részben phenylephrin presszor hatását. A kutya vese keringésben a POB-val blokkolt adrenalin érszűkítő hatás propranolol kezelés után részben visszatért. Patkány vas derefensen propranolol nem állítja vissza sem noradrenalin, sem phenylephrin hatását POB adagolás után. A „felfüggesztő" hatás mértéke az alkalmazott katecholamin viszonylagos bétareceptor izgató aktivitásától függ és attól, hogy a vizsgált szerven van-e bétareceptor működés.

A szerző őszinte köszönetét fejezi ki Dr. Hadházy Pálnak (I. fejezet), Dr. George C. F.-nek (II. fejezet), Dr. Debreczeni Lorándnak (III. fejezet), Dr. Kállay Kálmánnak (IV. fejezet) és Dr. Illés Péternek (V. fejezet), akik a dolgozat egy-egy fejezetében munkatársai voltak és Csáki Péternek a gyakran bonyolult statisztikai eljárások megtervezéséért.

IRODALOM

Ahlquist, R. P.: Amer. J. Physiol. **153,** 586 (1948).
Ahlquist, R. P.: Arch. int. Pharmacodyn. **139,** 38 (1962).
Aviadó, D. M., Wnuck, A. L. és *Beer, F. J.:* J. Pharmacol. exp. Ther. **124,** 238 (1958).
Barger, G. és *Dale, H. H.:* J. Physiol. **41,** 19 (1910).
Barrett, A. M.: J. Pharm. Pharmacol. **21,** 241 (1969).
Blinks, J. R.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **139,** 673 (1967).
Brick, I., Hutchinson, K. J. és *Roddie, I. C.:* Brit. J. Pharmacol. **30,** 561 (1967).
Bristow, M. és *Green, R. D.:* Europ. J. Pharmacol. **12,** 120 (1970).
Brooks, H., Banas, J. S., Dalen, J. E. és *Dexter, L.:* Amer. J. Physiol. **221,** 138 (1971).
Cannon, W. B., Rosenblueth, A.: Autonomic neuro-effector systems. New York. Macmillan Co. 1937.
Chatel, R., Forgács, I. és *Visy, M.:* Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **34,** 77 (1968).
Wai Yiu Cheungi és *Williamson, J. R.:* Nature **207,** 979 (1965).
Dale, H. H.: J. Physiol. **34,** 163 (1906).
Davis, W. G.: J. Pharm. Pharmacol. **23,** 332 (1971).
Dunlop, D. és *Shanks, R. G.:* Brit. J. Pharmacol. **32,** 201 (1968).
Fearon, R. E.: Amer. J. Cardiol. **20,** 222 (1967).
Fenyvesi, T. és *Illés, P.:* Kísérl. Orvostud. **22,** 435 (1970).
Fenyvesi, T. és *Kállay, K.:* Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **38,** 159 (1970).
Fenyvesi, T.: Kandidátusi értekezés, Budapest (1972).
Giudicelli, J. F., Schmitt, H. és *Boissier, J. R.:* J. Pharmacol. exp. Ther. **168,** 116 (1969).
Goodman, L. és *Gilman, A.:* The pharmacological basis of therapeutics. 3rd Ed. (1965) Macmillan Co. New York.
Green, H. D. és *Kepchar, J. H.:* Physiol. Rev. **39,** 617 (1959).
Gulati, O. D., Gokhale, S. D. és *Udwadia, B. P.:* Arch. int. Pharmacodyn. **156,** 389 (1965).
Hahn, R. A., Pendleton, R. G. és *Wzrdell, J. R.:* J. Pharmacol. exp. Ther. **161,** 111 (1968).
Hardt, D., Gross, R. és *Kirchheim, H.:* Pflügers Arch. **327,** 152 (1971).
Hill, R. C. és *Turner, P.:* Brit. J. Pharmacol. **36,** 368 (1969).
Hull, L. D., Eltherington, L. G. és *Horita, A.:* Experientia **16,** 368 (1960).

Knowlton, F. P. és *Starling, E. H.:* J. Physiol. **44,** 206 (1912).
Kohli, J. D. és *Ling, G. M.:* J. Pharm. Pharmacol. **19,** 629 (1967).
Kukovetz, W. R. és *Pöch, G.:* Nauny-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. **256,** 301 (1967).
Kunos, G. és *Szentiványi, M.:* Nature. **183,** 1077 (1968).
Lands, A. M., Arnold, A., Luduena, F. P., Brown, T. G., McAuliff, J. P.: Nature **214,** 597 (1967).
Lees, P. és *Lockett, M. F.:* Brit. J. Pharmacol. **25,** 152 (1965).
Levy, B. és *Wilkenfeld, B. E.:* Europ. J. Pharmacol. **5,** 227 (1969).
Levy, G.: Clin. Pharm. Ther. **7,** 363 (1966).
Lubawski, I. és *Wale, J.:* Europ. J. Pharmacol. **6,** 345 (1969).
Mark, A. L., Eckstein, J. W., Abboud, F. M. és *Wendling, M. G.:* Amer. J. Physiol. **217,** 764 (1969).
Marmo, E., Coscia, L. és *Matera, A.:* Cardiologia **52,** 177 (1968).
McNay J. L. és *Goldberg, L. J.:* J. Pharmacol. exp. Ther. **151,** 23 (1966).
Mehmel, H., Schmidt, H. D. és *Schmier, J.:* Arzneim.-Forsch. **17,** 1407 (1967).
Morales-Aguilera, A. és *Vaughan Williams, E. M.:* Brit. J. Pharmacol. **24,** 332 (1965).
Moran, N. C.: Pharmacol. Rev. **18,** 503 (1966).
Noble, M. I. M., Trenchard, D. és *Guz, A.:* Circulat. Res. **19,** 139 (1966).
Ohkuda, K., Chiba, Sh., Taira, N. és *Hashimoto, K.:* Jap. J. Pharmacol. **20,** 294 (1970).
Olivares, G. J., Smith, N. T. és *Aronow, L. O.:* Brit. J. Pharmacol. **30,** 240 (1967).
Patil, P. N., Tye, A., May, C., Hetey, A. és *Miyagi, S.:* J. Pharmacol. exp. Ther. **163,** 309 (1968).
Reeves, T. J., Hefner, L. L. és *Jones, W. B.:* Amer. Heart J. **60,** 745 (1960).
Robison, G. A. és *Sutherland, E. W.:* Circulat. Res. **26—27.** Suppl. 1. 147 (1970).
Rosenblum, R., Berkowitz, W. D. és *Lawson, D.:* Circulation **38,** 158 (1968).
Rushmer, R. F.: Circulation **29,** 268 (1964).
DiSalvo, J. és *Fell, C.:* Proc. Soc. exp. Biol. **133,** 1435 (1970).
Sapirstein, L. A.: Circulat. Res. **4,** 689 (1956).
Sapirstein, L. A.: Fed. Proc. **16,** 111 (1957).
Sapirstein, L. A.: Amer. J. Physiol. **193,** 161 (1958).
Schild, H. O.: Brit. J. Pharmacol. **2,** 189 (1947).
Schirmeister, J., Decot, M., Haltener, W. és *Willmann, H.:* Arzneim.-Forsch. **16,** 847 (1966).
Shanks, R. G.: Brit. J. Pharmacol. **29,** 204 (1967).
Smith, R. D. és *Nash, C. B.:* Arch. int. Pharmacodyn. **181,** 208 (1969).
Solti F., Krasznai I., Rév J. és *Nagy J.:* Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **38,** 85 (1970).
Starling, E. H.: The Linacre Lecture on the Law of the Heart, Given at Cambridge, 1915. London, Longmans, Green, 27 pp. (1918).
Takács, L.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **27,** 205 (1965).
Takács, L., Kállay, K. és *Karai, A.:* Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **25,** 389 (1964).
Takács, L., Kállay, K. és *Skolnik, J. H.:* Circulat. Rec. **10,** 753 (1962).
Takács, L. és *Vajda, V.:* Amer. J. Physiol. **204,** 301 (1963).
Vohra, M. M. és *Reiffenstein, R. J.:* Fed. Proc. **26,** 509 (1967).
Yamamura, H. I. és *Horita, A.:* Europ. J. Pharmacol. **7,** 258 (1969).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete, Budapest

A MONOAMINOOXIDÁZ-BÉNÍTÓK FARMAKOLÓGIÁJÁNAK NÉHÁNY AKTUÁLIS PROBLÉMÁJA*

KNOLL JÓZSEF MTA lev. tag és MAGYAR KÁLMÁN az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1972. III. 4.

Bevezetés

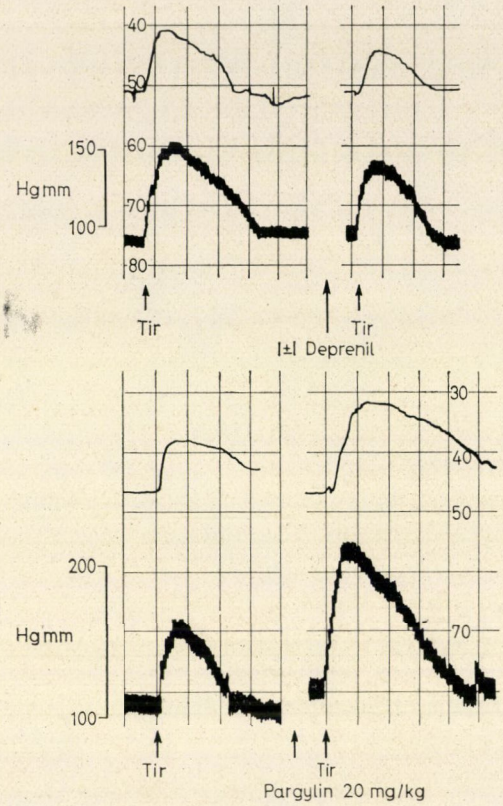
Az ez ideig ismert monoaminooxidáz(MAO)-bénító vegyületek komplex módon hatnak a központi idegrendszer biogén amin anyagcseréjére. Központi és perifériás farmakológiai hatásaik ezen sokoldalú, nem egyszer ellentétes hatásaik eredőjeként foghatók fel.

A „sajtreakció", mely az egyik legismertebb és klinikailag legjelentősebb mellékhatása mind a hidrazid, mind a nem-hidrazid szerkezetű MAO-bénítóknak, kiváló modell a vegyületek komplex hatásának demonstrálására. Jól ismert, hogy bizonyos sajt-féleségek fogyasztása MAO-bénítókkal kezelt betegeken phaeochromocytomára jellemző tüneteket idéz elő: magas vérnyomás, palpitáció, fejfájás, hányinger, hányás stb. (Blackwell, 1963; Womack, 1963). Hasonló klinikai tüneteket észleltek, élesztő, bizonyos borfajták (Horwitz és mtsai, 1964), pácolt hering (Nuessle és mtsai, 1965) csirkemáj (Hedberg és mtsai, 1966) stb. fogyasztása után is. A hypertóniás rohamok kiváltásában szerepet játszó táplálékok mindegyike jelentős mennyiségben tartalmaz szabad állapotú biogén amint. Főleg tiramin, feniletilamin, triptamin vagy DOPA található ezekben a táplálékokban. A sajtreakció a tiraminban gazdag táplálék elfogyasztása után néhány perc múlva kialakul a MAO-bénítókkal kezelt betegeken és olyan kismennyiségű sajt elfogyasztása is kiválthatja, melynek szabad tiramin tartalma nem több néhány mg-nál. A hypertóniás krízis végzetes kimenetelű agyi haemorrhagiát is okozott (Womack, 1963; Sjöqvist, 1968).

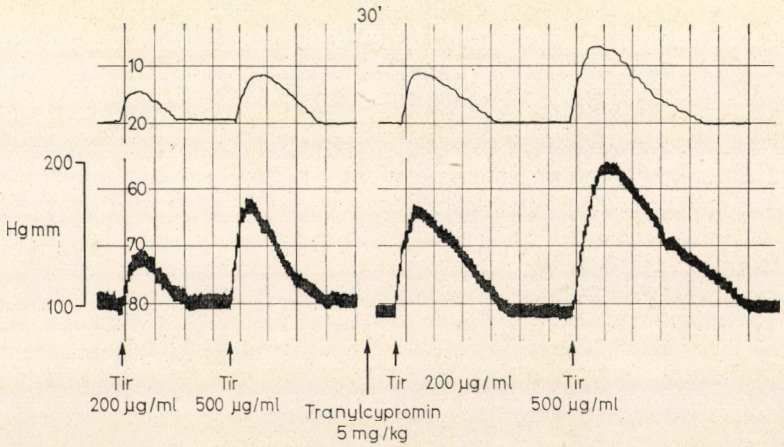
MAO-bénítók és a tiramin-hatás potencírozása

A MAO-bénítók annál nagyobb valószínűséggel idéznek elő sajtreakciót, minél inkább potencirozzák a tiramin hatását egyszerű állatkísérletes teszteken. Az 1., 2. és 3. ábra a tiraminnak a vérnyomásra és a pislogóhártya tónusára

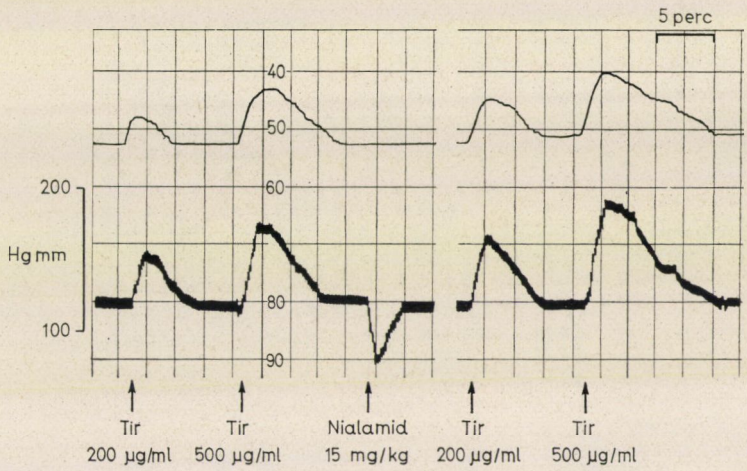
* A „Monoamine oxidases — New vistas", c. nemzetközi szimpoziumon (Cagliari, 1971. jún. 7—9). tartott referátum).



1. ábra. Deprenil és pargylin befolyása a tiramin vérnyomás-emelő és a pislogóhártya tónusát fokozó hatására macskán. Tir. = tiramin, 500 μg/ml. A tiramint a v. femoralisba (ml/kg) injiciáltuk. 2,5 kg-os állat. Deprenil, 20 mg/kg. Kloralóz-uretán narkózis. Mesterséges lélegeztetés. Vérnyomás Statham transducerrel az art. carotis communisban mérve, a pislogóhártya isometriás kontrakciói poligráffal regisztrálva



2. ábra. Tranylcypromin befolyása a tiramin vérnyomás-emelő és a pislogóhártya tónusát fokozó hatására macskán, 3 kg-os állat. Kísérleti feltételek leírása az 1. ábra szövegében



3. ábra. Nialamid befolyása a tiramin vérnyomás-emelő és pislogóhártya tónusát fokozó hatására macskán, 2,5 kg-os állat. Kísérleti feltételek leírása az 1. ábra szövegében

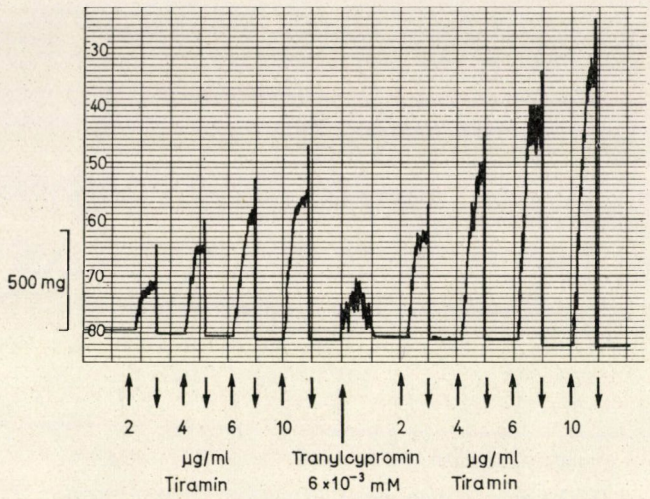
kifejtett hatását mutatja különböző MAO-bénítókkal történt kezelés előtt és után, macskán. A négy MAO-bénítót olyan dózisban alkalmaztuk, amelyben 100%-os MAO-bénítást idéztek elő. A nialamid, a pargylin és a trancylcypromin, melyek valamennyien képesek sajtreakciót előidézni, erősen potencírozzák a tiramin hatását. A Deprenil (fenil-izopropil-metil-propinilamin. HCl) azonban, melynek kidolgozása fenilalkialamin kutatásaink egyik korábbi eredménye (Knoll és mtsai, 1965; Knoll, 1966; Varga és Tringer, 1967; Magyar és mtsai, 1967) erősen gátolja a tiramin vérnyomásemelő hatását (Knoll és mtsai, 1968) annak ellenére, hogy MAO-bénító hatáserőssége nem marad el a másik három gátlószer hatáserőssége mötött (Knoll és Magyar, 1972.)

A tranylcypromin, a pargylin és a nialamid patkány vas deferens preparátumán is erősen potencírozza a tiramin hatását (4. ábra), míg a Deprenil különösen balraforgató módosulata, az előzőektől eltérő hatást mutat (5. ábra). A Deprenil potencírozza az exogen noradrenalin (NA) hatását vas deferens preparátumon. E tekintetben jobbraforgató módosulata hatásosabb (6. ábra.)

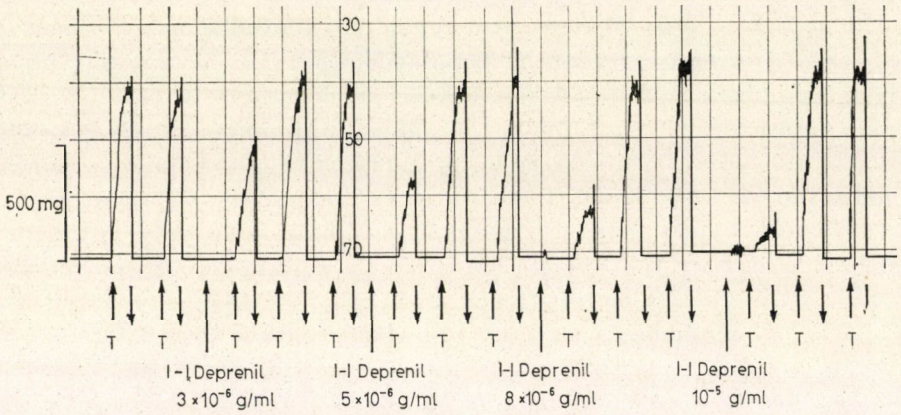
Az 1—6. ábrán demonstrált farmakológiai hatások analízise a gátlószerek komplex hatásmódjára hívja fel a figyelmet. Bár a négy vizsgált MAO-bénító közül három hasonló jellegű hatást mutat, mégis, mint a további elemzéseink mutatják, a hasonló hatás is a különböző hatásmódok eredője.

MAO-bénítók hatása ^{3}H-*noradrenalin* (^{3}H-NA) *szöveti felvételére*

Az 1. táblázat négy MAO-bénító vegyület hatását mutatja egér agykéregszeletek ^{3}H-NA felvételére. A Deprenil esetében az optikai izomerek hatását külön elemeztük. A táblázat adataiból látható, hogy a nialamid és a pargylin



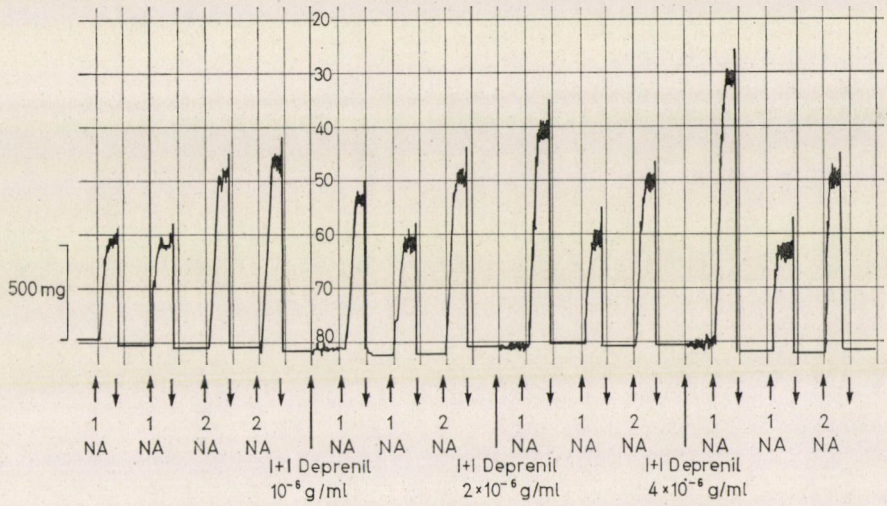
4. ábra. A tranylcypromin tiramin-potencírozó hatása patkány vas deferens preparátumán. Tyrode oldat. Izometriás regisztrálás



5. ábra. (—) Deprenil tiramin-antagonista hatása patkány izolált vas deferens preparátumán. T = tiramin 4 µg/ml, (—) Deprenil után 1 perccel 4 µg/ml tiramin. Tyrode oldat. Izometriás regisztrálás

nem gátolja a ^{3}H-NA felvételét. A trancylcypromin rendelkezik ugyan felvételgátló hatással, de a legerősebb gátló hatást a jobbraforgató Deprenil izomer mutatja. A 2. táblázat in vivo kísérletekben erősíti meg a Deprenil NA-felvételt gátló hatását. Mivel a NA és a tiramin felvétele azonos mechanizmus útján történik az idegmembránon (Commarato és mtsai, 1969) kielégítő magyarázatát kapjuk a Deprenil tiramin-antagonista hatásának.

Nyitott kérdés maradt azonban a tranylcypromin tiramin-potencírozó hatásának magyarázata, mivel ez a vegyület is — bár a Deprenilnél gyengéb-



6. ábra. (+) Deprenil noradrenalin-potencírozó hatása patkány izolált vas deferens preparátumán. Na 1 = 1-noradrenalin bitartarát 1 μg/ml; NA 2 = 1-noradrenalin bitartarát 2 μg/ml. Tyrode oldat. Izometriás regisztrálás

1. táblázat

MAO-bénítók hatása egér agykéreg-szeletek ^{3}H-NA felvételére

Vegyületek	Gátlószer koncentrációja		Felvétel a kontroll %-ában
	M	μg/ml	
(+) Deprenil. HCl	$2{,}24 \cdot 10^{-6}$	0,5	72,0
(±) Deprenil. HCl	$4{,}48 \cdot 10^{-6}$	1,0	65,5
(−) Deprenil. HCl	$4{,}48 \cdot 10^{-6}$	1,0	90,5
Tranylcypromin. H_2SO_4	$8{,}65 \cdot 10^{-6}$	2,0	78,0
Nialamid	$1{,}00 \cdot 10^{-5}$	3,0	100,0
Pargylin. HCl	$1{,}02 \cdot 10^{-5}$	2,0	100,0

Módszer: Dengler és mtsai (1962)

2. táblázat

*A Deprenil optikai izomerjeinek hatása a ^{3}H-NA felvételére előkezelt egér agykéreg-szeleteken**

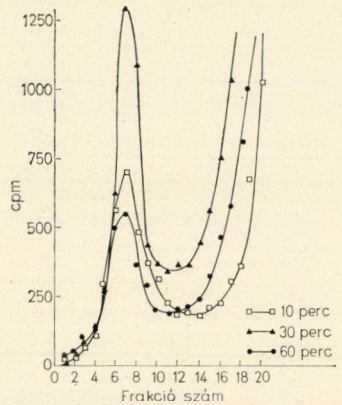
Vegyületek	Dózis mg/kg i. p.	^{3}H-NA-felvétel mμmol/g szövet/10 perc	Gátlás a kontroll %-ában
Kontroll	—	0,169±0,004	—
(+) Deprenil	10	0,089±0,002	47,3
(−) Deprenil	10	0,117±0,003	30,7
(±) Deprenil	10	0,114±0,004	34,9

* Az egereket 60 perccel a Deprenil beadása után dekapitáltuk. Módszer: Dengler és mtsai. (1962)

ben — gátolja a tiramin felvételét. A MAO-bénítók ^{3}H-NA-felszabadító hatásának elemzése adta meg erre a kérdésre a választ.

A MAO-bénítók ^{3}H-NA-felszabadító hatása

A 7., 8., 9., 10. és 11. ábra a MAO-bénítóknak a ^{3}H-NA subcelluláris megoszlására kifejtett hatását szemlélteti patkányszívben, jelzett NA i. v.

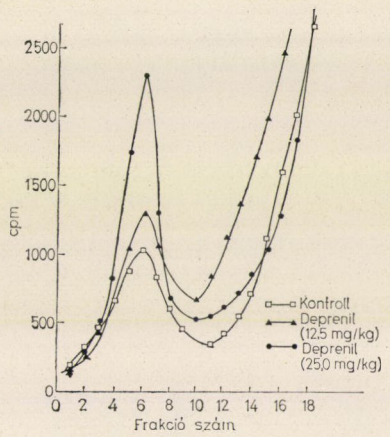


7. *ábra.* ^{3}H-NA koncentrációjának változása kezeletlen patkányszív homogenizátumának szaharóz-gradiens centrifugálással (Michaelson és mtsai, 1964) preparált mikroszomális frakciójában. 100 g-os hím patkányok 100 μCi ^{3}H-NA-t kaptak i. v. (DL-NA-7-^{3}H, Amersham, spec. akt. 4,45 Ci/mM.). Az állatok egyik csoportját 10, a másikat 30, a harmadikat 60 perc múlva dekapitáltuk a ^{3}H-NA injekciója után. A szívet homogenizáltuk, centrifugálással ülepítettük a sejtmagot, a magmentes homogenizátumból gradiens centrifugálás segítségével preparáltuk a raktár granulumokban gazdag mikroszomális frakciót. A gradiensben folyadékszcintillációs módszerrel határoztuk meg a ^{3}H-NA megoszlását

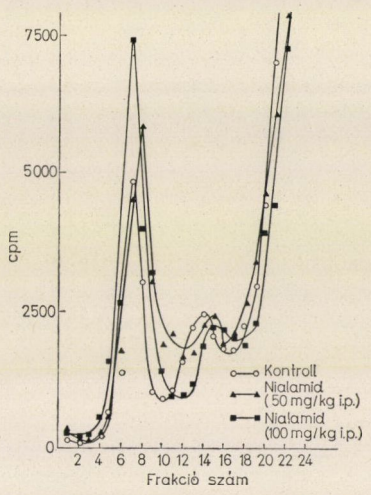
injekciója után. A kísérletekben az állatokat a MAO-bénítók olyan dózisával kezeltük, melyek praktikusan teljes enzimbénulást eredményeztek.

A 7. ábra az aktivitás változását szemlélteti, gradiens centrifugálással preparált patkányszív mikroszomális frakciójában, kontroll kísérletekben, 10, 30 ill. 60 perc múlva a ^{3}H-NA i. v. injekciója után. Mint látható, az első óra végére a kezdeti emelkedés után a ^{3}H-NA koncentráció jelentősen csökken a kezeletlen patkányok mikroszomális frakciójában.

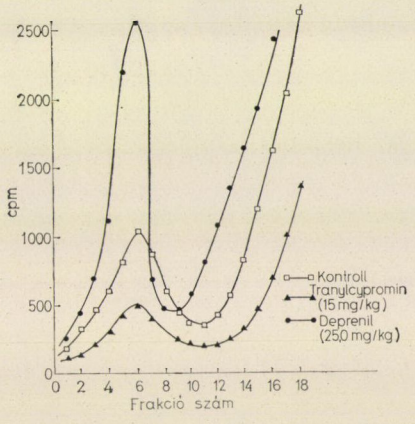
A 8. ábra azt mutatja, hogy a ^{3}H-NA-nak ezt a csökkenését — kiáramlását a raktárból — a Deprenil dózisfüggően, erősen gátolja. A nialamid a Deprenilhez hasonló hatást mutat (9. ábra). Az előbbiektől eltérően azonban a tranylcypromin és a pargylin (az utóbbi kémiai szerkezete igen közel áll a Depreniléhez) fokozzák a ^{3}N-NA kiáramlását a raktárakból (10., 11. ábra).



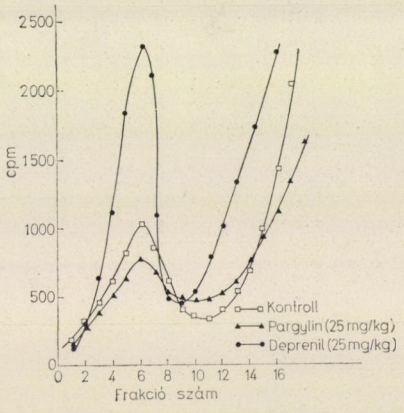
8. ábra. Deprenil hatása a ^{3}H-NA megoszlására patkányszív homogenizátum szaharóz-grádiens centrifugálással preparált mikroszomális frakciójában. Deprenil i. p. adva 30 perccel a ^{3}H-NA beadása után. Állatok dekapitálása 60 perccel a ^{3}H-NA injekcióját követően. A kísérlet menetére vonatkozó adatok az 1. ábra szövegében



9. ábra. Nialamid hatása a ^{3}H-NA megoszlására patkányszív homogenizátum szaharóz-gradiens centrifugálással preparált mikroszomális frakciójában. Nialamid i. p. adva 30 perccel a ^{3}H-NA beadása után. Állatok dekapitálása 60 perccel a ^{3}H-NA injekcióját követően. A kísérlet menetére vonatkozó adatok az 1. ábra szövegében



10. ábra. Tranylcypromin és Deprenil hatása a ^{3}H-NA megoszlására patkányszív homogenizátum szaharóz-gradiens centrifugálással preparált mikroszomális frakciójában. Tranylcypromin ill. Deprenil i. p. adva 30 perccel a ^{3}H-NA beadása után. Állatok dekapitálása 60 perccel a ^{3}H-NA injekcióját követően. A kísérlet menetére vonatkozó adatok az 1. ábra szövegében



11. ábra. Pargylin és Deprenil hatása a ^{3}H-NA megoszlására patkányszív homogenizátum szaharóz-gradiens centrifugálással preparált mikroszomális frakciójában. Pargylin ill. Deprenil i. p. adva 30 perccel a ^{3}H-NA beadása után. Állatok dekapitálása 60 perccel a ^{3}H-NA injekcióját követően. A kísérlet menetére vonatkozó adatok az 1. ábra szövegében

3. táblázat

A vizsgált MAO-gátlók néhány hatásának összehasonlítása

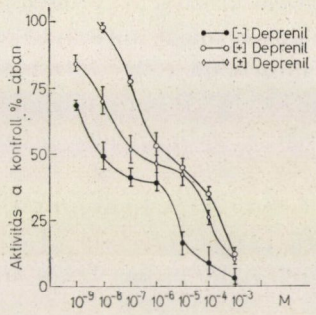
Gátlószerek	MAO-gátlás	^{3}H-NA-felvétel gátlása	^{3}H-NA-felszabadítás a raktárhelyekről	Tiramin potencírozás
Deprenil	+	+ (különösen a + izomer)	Ø	Ø (vagy antagonizmus.)
Nialamid	+	Ø	Ø	+
Pargylin	+	Ø	+	+
Tranylcypromin	+	+	+	+

A négy MAO-bénító hatásának jellemzőit összegezi a 3. táblázat. Az összegezés rávilágít azokra a különbségekre, melyek lényegesnek látszanak a tiramin-hatás befolyásolásában. A nialamid tiramin-potencírozó hatását erős MAO bénító tulajdonsága, amelynek következtében a tiramin lebomlása gátolt, kielégítően magyarázza. A tranylcypromin és a pargylin esetében a MAO-bénító hatás mellett a vegyületek erős NA-felszabadító hatása is hozzájárul a tiramin potencírozásához. A tranylcypromin NA-felvételre kifejtett gyenge gátló hatása nem képes ellensúlyozni a vegyület igen erős NA felszabadító hatását, ezért a nettó hatás a tiramin effektus erős potencírozása és e tekintetben a tranylcypromin erősebb a nialamidnál. A Deprenil nem potencírozza a tiramin-hatást, mivel a ^{3}H-NA felvételének gátlása, valamint az NA felszabadító hatás hiánya ellensúlyozni képes a tiramin-potencírozás irányába ható erős MAO bénító tulajdonságát.

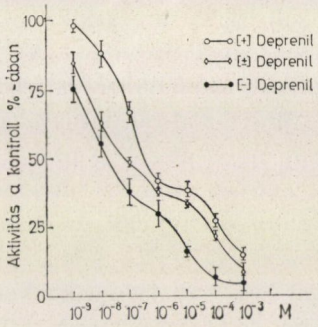
A Deprenil stereospecifikus MAO-gátló hatása

Egy-egy új hatásspektrumú MAO-bénító vegyület megismerése, így a Deprenil felfedezése is, a MAO- bénítók, a monoaminooxidáz- enzim és a központi idegrendszer biogén amin-rendszerének komplex kapcsolatára vonatkozóan új adatokat szolgáltatott.

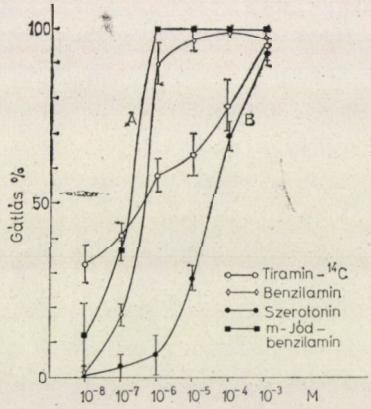
Vizsgálataink azt mutatták, hogy a Deprenil stereoizomerjei különböző erősséggel gátolják a MAO aktivitást mind in vitro, mind in vivo kísérletekben. A balraforgató módosulat agy- és májszövetben egyaránt erős MAO-bénító hatással rendelkezik (12., 13. ábra), míg a jobbraforgató módosulat a ^{3}H-NA felvételét gátolja jobban agykéreg szeleteken (1. táblázat). Ezekkel a megfigyelésekkel jó összhangban áll, hogy csak a jobbraforgató módosulat rendelkezik amfetamin-szerű központi idegrendszeri izgató hatással. A balraforgató módosulat sajátos farmakológiai tulajdonságai miatt terápiás szempontból ígéretesebb.



12. ábra. Deprenil izomerek hatása a ^{14}C-tiramin (NENC, p-OH-feniletilamin-1-^{14}C. HBr spec. akt: 5,3 mCi/mM) oxidatív dezaminációjára patkányagy homogenizátumban. Ordináta: aktivitás a kontroll %-ában. Abszcissza: gátlószer moláris koncentrációja. Módszer: Otsuka és Kobayashi (1964). Az értékek legkevesebb 5 meghatározás átlaga ±S. E.



13. ábra. Deprenil izomerek hatása a ^{14}C-tiramin oxidatív dezaminációjára patkánymáj homogenizátumban. Egyebekben lásd a 12. ábra szövegét



14. ábra. A Deprenil hatása ^{14}C-tiramin, a benzilamin, a m-jód-benzilamin és a szerotonin oxidatív dezaminációjára, patkánymáj mitochondrium preparátumon. Mitochondrium preparálás Aldridge (1957) szerint. Ordináta: gátlás a kontroll %-ában. Abszcissza: a gátlószer moláris koncentrációja. Az értékek legkevesebb 5 meghatározás átlaga, ± S. E. A ^{14}C-tiramin dezaminációját Otsuka és Kobayashi (1964), a szerotonin és a benzilamin oxidációját Warburg módszerével, Creasey szerint (1956), m-jód-benzilaminét fotometriás módszerrel (Zeller és mtsai. 1965) mértük

A Deprenil MAO-bénító hatásának szubsztrát-specificitása

A Deprenil nem egyforma erősséggel gátolja a MAO szubsztrátjainak oxidatív dezaminációját. A 14. ábra azt mutatja, hogy a Deprenil a benzilamin és a m-jód-benzilamin metabolizmusát gátolja legerősebben, míg a szerotonin oxidatív dezaminációját csak a magasabb Deprenil koncentrációk képesek gátolni. A tiramin metabolizmusának gátlási görbéje dupla szigmoid formájú és a görbe lefutása a benzilamin és a szerotonin gátlási görbéje közé esik. A

görbék analízise azt mutatja, hogy a máj MAO-enzim-készlete heterogén jellegű és az enzim egyik formája („A") főleg a benzilamin, másik formája („B") a szerotonin metabolizmusáért felelős és mindkét formája („A + B) bontja a tiramint. Mint az ábrán látható, a Deprenil az enzim „A" formáját szignifikánsan erősebben gátolja. A Deprenil által előidézett MAO-gátlás jellege agyszövetben is a májszöveten észleltekkel megegyező.

A Clorgylin — egy másik újtípusú MAO-bénító — a Depreniltől eltérő jellegű, azzal ellentétes szubsztrát érzékenységű gátlást idéz elő (Johnston, 1968; Hall és mtsai, 1969). Ezek a kísérleti adatok újabb bizonyítékát adják a MAO-enzim heterogén természetének.

Összefoglalás

Néhány monoaminooxidáz-(MAO) bénító vegyület hatását elemeztük a biogén amin anyagcserére. Összehasonlítottuk a pargylin, a nialamid és a tranylcypromin biokémiai paramétereit a Deprenilével (fenil-izopropil-metil-propinilamin-HCl), mely MAO-bénító tulajdonsága ellenére nem fokozza, hanem gátolja a tiramin hatását. A négy vizsgált vegyület azonos jellegű és erősségű MAO-gátló tulajdonsága mellett egymástól eltérően befolyásolja a ^{3}H-noradrenalin (^{3}H-NA) szöveti feltételét és felszabadítását a raktárakból. A Deprenil és a tranylcypromin in vitro kísérletekben kontroll és kezelt egerek agykéreg-szeletén egyaránt gátolja a ^{3}H-NA felvételét, míg a pargylin és a nialamid az amin-felvételt nem befolyásolja.

A Deprenil és a nialamid erősen gátolja a ^{3}H-NA felszabadulását, a jelzett noradrenalinnal előkezelt patkányok szívéből gradiens centrifugálással preparált mikroszomális frakcióból, míg a tranylcypromin és a pargylin erősen fokozza a ^{3}H-NA kiáramlását. A gátlószerek eltérő biokémiai hatásai kielégítően magyarázzák a vegyületek tiraminpotencírozó ill. a Deprenil esetében tiramin-antagonista hatását.

A Deprenil balraforgató izomerje erősebben gátolja a MAO-t. A gátlás különösen a benzilamin metabolizmusára kifejezett és csak gyengébben gátolja a szerotonin oxidatív dezaminációját. A gátlás jellegének analízise, a görbék lefutása, szerotonin, benzilamin, m-jód-benzilamin és tiramin esetében, további bizonyítékul szolgálnak a MAO-enzim heterogén természete mellett

IRODALOM

Aldridge, W. N.: Biochem. J. **67,** 423 (1957).
Blackwell, B.: Lancet, **11,** 849 (1963).
Commarato, M. A., Brody, T. M. és *McNeill, J. H.:* J. Pharm. Exp. Ther. **167,** 151 (1969).
Creasey, N. H.: Biochem. J. **64,** 178 (1956).
Dengler, H. J., Michaelson, J. A., Spiegel, H. E. és Titus, E.:
Int. J. Neuropharm. **1,** 23 (1962).
Hall, D. W. R., Logan, B. W. és *Parsons, G. H.:* Biochem. Pharmac. **18,** 1447 (1969).

Hedberg, D. L., Gordon, M. W. és *Glueck, B. C. Jr.:* Amer. J. Psychiat. **122,** 933 (1966).
Horwitz, D., Lovenberg, W., Engelman, K. és *Sjoerdsma, A.:* JAMA, **188,** 1108 (1964).
Johnston, J. P.: Biochem. Pharmac. **17,** 1285 (1968).
Knoll, J., Ecsery, Z., Kelemen, K., Nievel, J. G. és *Knoll, B.:* Arch. int. Pharmacodyn. **155,** 154 (1965).
Knoll, J.: IV. Conferentia Hungarica pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia. [Ed: Dumbovich B.] Akadémiai Kiadó, Budapest, p. 23 (1966).
Knoll, J., Vizi, E. S. és *Somogyi, Gy.:* Arzneim. Forsch. **18,** 109 (1968).
Knoll, J. és *Magyar, K.:* Monoamine oxidases — new vistas. [Ed: Costa, E. és Sandler, M.: Advances in Biochemical Psychopharmacology] **5,** 393 (1972).
Magyar, K., Vizi, E. S., Ecseri, Z. és *Knoll, J.:* Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **32,** 377 (1967).
Michaelson, I. A., Richardson, K. C., Snyder, S. H. és *Titus, E. O.:* Life Sci. **3,** 971 (1964).
Nuessle, W. F., Norman, F. C. és *Miller, H. E.:* JAMA **192,** 726 (1965).
Otsuka, S. és *Kobayashi, J.:* Biochem. Pharmac. **13,** 995 (1964).
Sjöqvist, F.: Monoamine oxidase inhibitors: Relationship between pharmacological and clinical effects. **10,** 61 Ed: Cheymol, J. és Boissier, J. R. Pergamon Press, Oxford (1968).
Varga, E. és *Tringer, L.:* Acta Med. Acad. Sci. Hung. **23,** 289 (1967).
Womack, A. M.: Br. Med. J. **11,** 366 (1963).
Zeller, V., Ramachander, G. és *Zeller, E. A.:* J. Med. Chem. **8,** 440 (1965).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete, Budapest

AZ AGYI SZEROTONIN SZEREPE A PARA-BRÓM-METAMFETAMIN (V-111) FARMAKOLÓGIAI HATÁSAIBAN

KNOLL JÓZSEF MTA lev. tag, MAGYAR KÁLMÁN, az orvostudományok kandidátusa, VÍZI E. SZILVESZTER, az orvostudományok kandidátusa, KNOLL BERTA, a biológiai tudományok kandidátusa, TÖRÖK TAMÁS és JÓNA GABRIELLA

Közlésre érkezett: 1972. III. 4.

Az elmúlt évek során szelektívebb hatású metamfetamin származékok kidolgozására törekedtünk. (Knoll, 1968, 1970; Knoll és Magyar 1971, 1972; Knoll és Vizi 1970/a, b; Knoll és mtsai 1965, 1966/a, b, 1968, 1970/a, b, c. 1972; Magyar és mtsai 1967, Vizi és mtsai 1968).

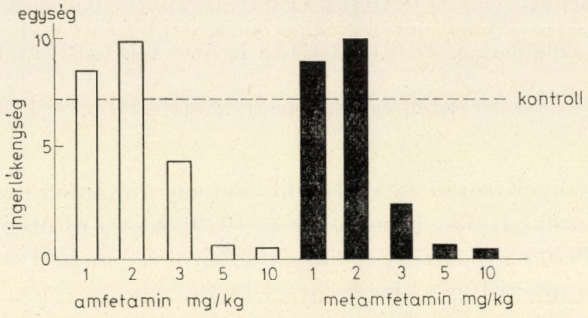
Leglényegesebb célkitűzésünk az volt, hogy megvizsgáljuk az amfetamin ill. metamfetamin 1. ábrán látható kettős hatásának okát. Ismeretes, hogy ezek a vegyületek kis adagban serkentik, nagyobban gátolják a magasabbrendű idegműködést.

Az amfetaminok csökkentik az agyi noradrenalin (NA) szintet (Moore 1964; Moore és mtsai 1970; Carlsson és mtsai, 1965; Carlsson 1970). Azok a vegyületek, amelyek meggátolják a NA szintézisét, antagonizálják az amfetamin stimulatív hatásait (Weissmann és mtsai 1966; Dingell és mtsai 1967). Ezek a farmakológiai kutatások jelentősen hozzájárultak annak a hipotézisnek a kialakításához, miszerint NA a központi idegrendszer aktiváló transzmitter anyaga. Ma elfogadott az az álláspont, hogy az amfetaminok stimulatív hatásai a katecholaminerg tónus fokozásán alapulnak. Részletesebben foglalkoztunk a nagyobb amfetamin dózisok központi idegrendszeri zavart okozó hatásának mechanizmusával és ahhoz a következtetéshez jutottunk, hogy az amfetamin nagyobb adagban a szerotonerg tónust sajátos módon fokozza, ezen keresztül fejti ki zavaró hatását.

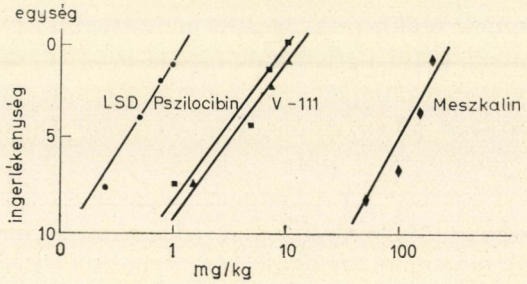
A szerkezet és hatás összefüggésének sokoldalú analízise következtetéseinket alátámasztotta. Sikerült olyan metamfetamin származékhoz jutnunk, ilyen például az N_1-o-karboxi-fenil-N_2-p-(2-metilaminopropil-1)-fenil-acetamidin (I-1703), amely a központi idegrendszer magasabb rendű működésének vizsgálatára szolgáló teszteken nemcsak kis, de közepes és nagy adagokban is fokozza az állat teljesítményét és eljutottunk olyan származékokhoz, amelyeknek legtisztább képviselője a V-111, amelyek akut kísérletben már kis adagban is pszichotomimetikumokra jellemző zavart okoznak a viselkedési reakciókban.

Az amfetaminnál észlelt kettős hatást ily módon sikerült elválasztanunk és olyan vegyületekhez eljutnunk, amelyek tisztán hordozzák az egyik ill. a másik tulajdonságot. Az I-1703 és a V-111 hatásainak finomabb elemzése egy-

értelműen azt mutatta, hogy az előbbi egy tisztán katecholaminerg, az utóbbi pedig egy szelektíven szerotonerg amfetaminnak tekinthető. Az alábbi munka az évek során felhalmozódott farmakológiai és biokémiai bizonyítékok összefoglalása annak bizonyítására, hogy a V-111 szelektív szerotonerg amfetaminnak tekinthető.



1. ábra. Amfetamin ill. metamfetamin hatása a feltétlen menekülési reakcióra. Módosított ugrás teszt (Knoll és Knoll, 1964). Az amfetaminokat 30 perccel a mérés előtt s. c. adtuk



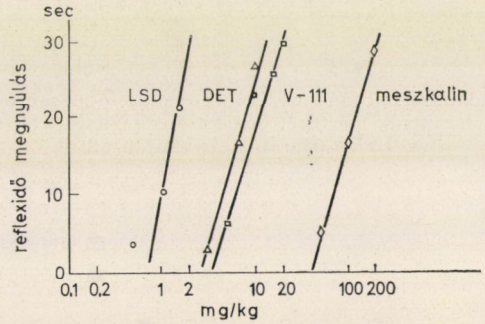
2. ábra. LSD, pszilocibin, meszkalin-szulfát és p-brom-metamfetamin (V-111) gátló hatása a feltétlen menekülési reakcióra, patkányon. Módosított ugrás teszt. A vegyületeket szubkután adtuk 30 perccel a mérés előtt. Az LSD tartarátot 5 perccel adtuk a mérés előtt

A V-111 hatása patkányok magasabb rendű idegműködésére

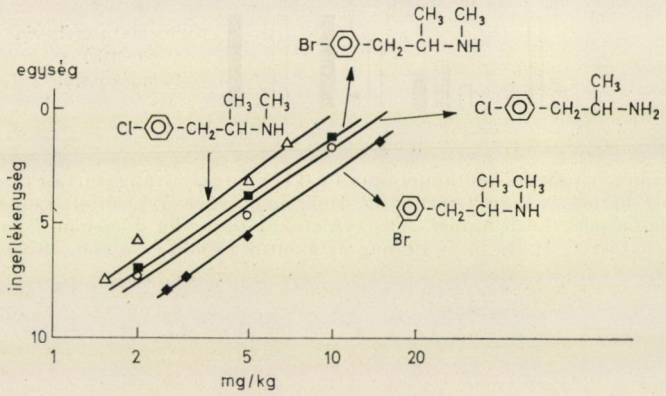
Amint régebbi munkáinkban részletesebben analizáltuk, a V-111 patkányon, egéren, macskán egyaránt a pszichotomimetikumokra jellemző módon zavarja meg a viselkedési reakciókat. A 2. és 3. ábra tipikus példákat mutat a V-111 akut adagolásával létrehozható pszichés zavarok demonstrálására. V-111 patkányon ugyanolyan zavart okoz a központi idegrendszer működésében, mint az emberen hallucinogén hatásukról ismert vegyületek: az LSD, meszkalin és dietil-triptamin. Az állatkísérletekben a V-111 1/10 LSD aktivitású vegyületnek bizonyult, tehát a pszilocibin és a dietil-triptamin nagyságrendjében hatékony. A 4. ábra azt mutatja, hogy az amfetamin ill. metamfetamin

para-, ill. meta-halogenált származékai hasonló központi idegrendszeri hatást fejtenek ki.

A V-111 hatásának behatóbb analízise során (Knoll 1970, Knoll és Vizi 1970/b) azt találtuk, hogy az akut adagolással létrehozható központi idegrendszeri zavar a vegyület többszöri adagolása során tökéletesen



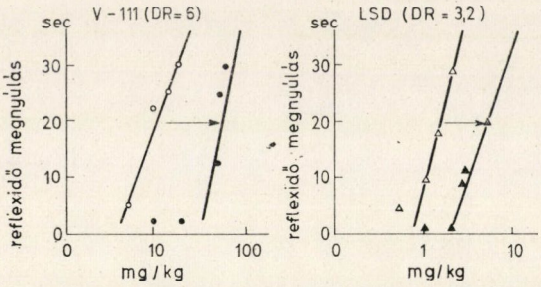
3. ábra. LSD, dietiltriptamin (DET), meszkalin-szulfát és p-brom-metamfetamin (V-111) hatása a feltételes reflexre, patkányon. Ugrás teszt (Knoll és Knoll, 1958; 1959). A hatást a vegyületek szubkután beadása után 0, 5, 1, 2, 3, 4 és 6 órával mértük és az elért maximális hatást vettük figyelembe



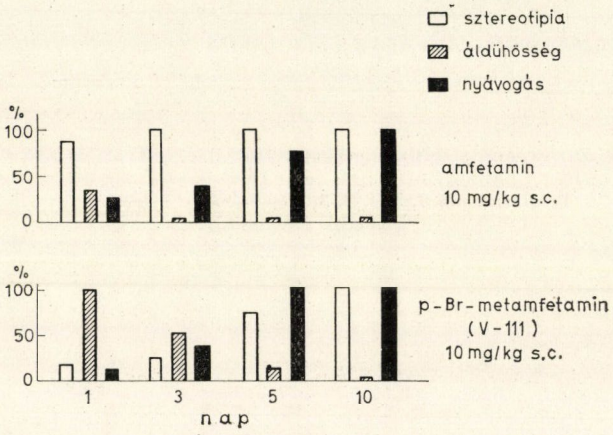
4. ábra. Halogenált metamfetamin származékok gátló hatása a feltétlen menekülési reakcióra, patkányon. Módosított ugrás teszt. A vegyületeket szubkután, 30 perccel a mérés előtt adtuk

megszűnik, sőt a tartós adagolást egy nagyon jellegzetes pszichoenergetikus hatás megjelenése kíséri. Az 5. ábra V-111-gyel krónikusan kezelt patkányokon kifejlődő nagyfokú toleranciát mutatja be és amint látjuk, jelentős a kereszttolerancia LSD-vel szemben is. A 6. ábra olyan adatokat szemléltet, melyek ugyanezt az összefüggést bizonyítják macskán.

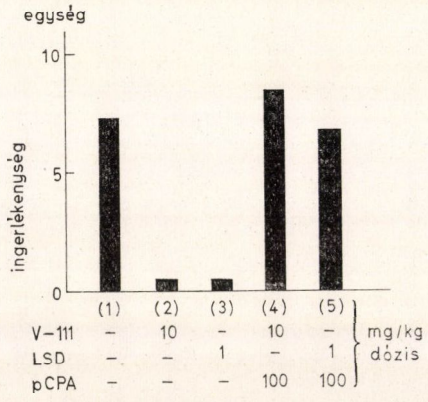
Az a körülmény, hogy para-klór-fenil-alanin (p-CPA) előkezeléssel mind a V-111, mind az LSD akut központi idegrendszeri zavart okozó hatása antagonizálható (7. ábra), míg alfa-metil-para-tirozinnal (α-MT) nem (8. ábra),



5. ábra. Tolerancia kialakulása patkányon. Krónikus p-bróm-metamfetamin kezelés, 210 nap, napi 10 mg/kg s. c. A toleranciák mértékét dózis arány segítségével fejeztük ki. A V-111-t és az LSD-tartarátot szubkután adtuk

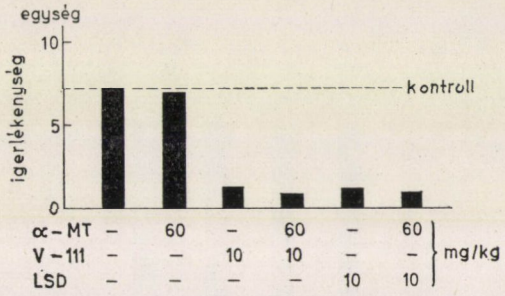


6. ábra. Amfetamin és p-bróm-metamfetamin (V-111) hatása a magatartásra, macskán. 5—10 macskán kapott hatást %-ban fejeztük ki, 100%-nak véve a kísérleti csoportban szereplő valamennyi állaton jelentkező hatást. A vegyületeket 10 mg/kg dózisban naponta adtuk és a hatást az 1., 3., 5. és 10. nap értékeltük (Knoll és mtsai. 1972)

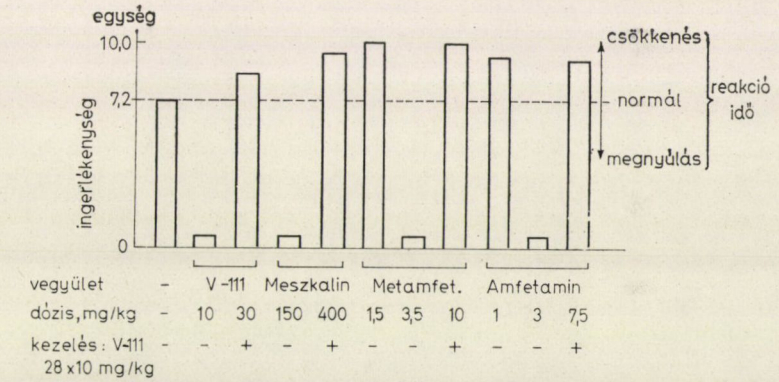


7. ábra. LSD és p-bróm-metamfetamin (V-111) hatásának felfüggesztése p-klór-fenil-alanin (p-CPA) előkezeléssel. 3×100 mg/kg p-CPA. A hatást az utolsó p-CPA injekció után 24 órával mértük 30, ill. 5 perccel a V-111 ill. az LSD adása után. Módosított ugrás teszt

a vegyületek szerotonerg hatásmódjára utal, miután ismeretes, hogy a p-CPA előkezelés az 5-HT, az alfa-MT pedig a NA szintézisét gátolja. A V-111-gyel és LSD-vel végzett vizsgálataink (Knoll 1970, Knoll és Vizi 1970/b) megerősítést nyertek Winocur és munkatársai (1971) dolgozatában, akik az általunk először



8. ábra. α-metil-p-tirozin (α-MT) előkezelés hatása az LSD és p-bróm-metamfetamin (V-111) feltétlen menekülési reakciót gátló hatására, patkányon. α-MT-t 4 órával, a V-111-et 30, az LSD-t 5 perccel adtuk a mérés előtt szubkután

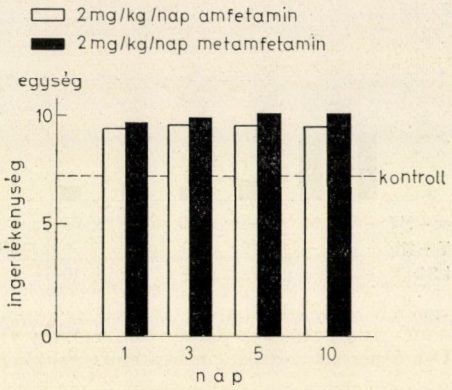


9. ábra. p-bróm-metamfetamin (V-111), meszkalin, metamfetamin és amfetamin hatása a p-bróm-metamfetamin (V-111) toleráns patkányokon. Módosított ugrás teszt. A vegyületeket 30 perccel a mérés előtt és 15,5 órával az utolsó V-111 injekció után adtuk szubkután

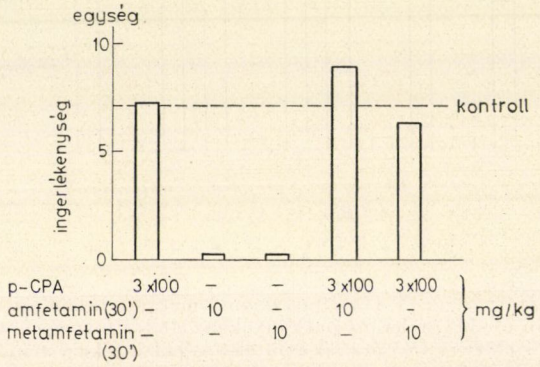
leírt antagonizmust p-CPA és pszichotomimetikumok között bufoteninre vonatkozólag is igazolták. A kísérleteinkben bizonyított kereszttolerancia jelentősen alátámasztja a két vegyület hatásmódjának rokonságát.

A 9. ábra 7—30 napig terjedő V-111 előkezelés hatásait mutatja patkányon. Látjuk, hogy ez a kezelés nemcsak a V-111, meszkalin és LSD, de az amfetamin és metamfetamin nagy adagjainak központi idegrendszeri zavaró hatásait is antagonizálja. Tolerancia csak a szerotonerg jellegű amfetamin hatásokhoz alakul ki, míg, amint a 10. ábra azt mutatja, a katecholaminerg hatások megtartottak, sőt a 6. ábrán látható adatok szerint macskán még jelentősen fokozódnak is.

A 11. ábra azt mutatja, hogy p-CPA előkezelés meggátolja az amfetamin és metamfetamin nagy adagjainak viselkedési zavart okozó hatását és a 12. ábra tanulsága szerint ugyanúgy hat az α-MT is. Ez nagyon lényeges különbség a V-111-hez képest, amelynek — mint a 8. ábra mutatja — alfa-MT-vel nem



10. ábra. Tolerancia jelentkezésének hiánya az amfetamin és metamfetamin pszichostimuláns hatásához. Módosított ugrás teszt. Szubkután adagolás. Kontroll = átlagos ingerlékenység, 7,2 egység



11. ábra. Amfetamin ill. metamfetamin gátló hatásának felfüggesztése a módosított ugrás teszten p-klór-fenilalanin előkezeléssel. p-CPA napi 100 mg/kg 3 napig, s. c. Az amfetamint és metamfetamint szubkután adtuk 30 perccel a mérés előtt és 16 órával az utolsó p-CPA kezelés után

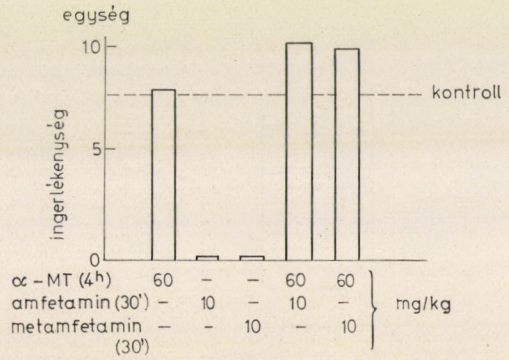
lehet meggátolni hatásait. A különbség okát abban látjuk, hogy az amfetamin ill. metamfetamin a katecholaminerg rendszeren keresztül és nem direkt hatásmóddal növeli a szerotonerg tónust.

A 13. ábra egyfelől az amfetamin és metamfetamin, másfelől a V-111 hatásmódjára vonatkozó elképzelésünk sémáját mutatja.

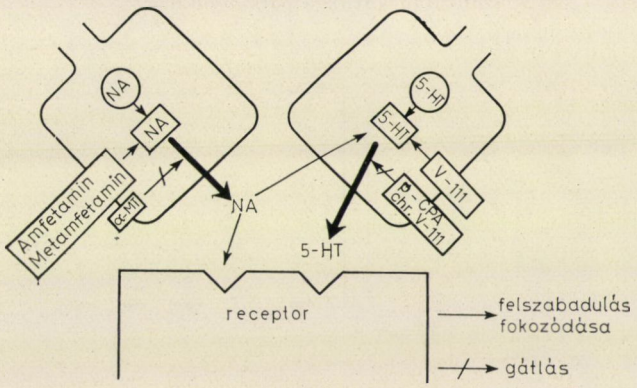
Úgy gondoljuk, hogy kis amfetamin ill. metamfetamin adagok meglehetősen szelektív módon a katecholaminerg tónus növelésével hatnak. Ezt a

hatást az alfa-MT gátolja, de amint a 14. ábra bizonyítja, p-CPA nem befolyásolja. Vizsgálataink egybevágnak Rech és Stolk (1970) p-CPA és amfetamin kölcsönhatására vonatkozó adataival.

A nagy amfetamin ill. metamfetamin dózisok elgondolásunk szerint excesszív mennyiségű katecholamin felszabadítás útján növelik a szerotonerg



12. ábra. Amfetamin és metamfetamin gátló hatásának felfüggesztése a módosított ugrás teszten (α-metil-p-tirozin α-MT, 60 mg/kg s. c. 4h) előkezeléssel



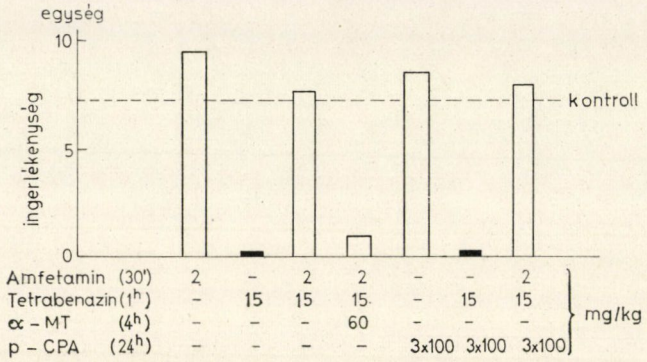
13. ábra. Az amfetamin és metamfetamin feltételezett hatásmódja. Amfet. = amfetamin; metamf. = metamfetamin. NA = noradrenalin; 5HT = szerotonin; chr. V-111 = krónikus V-111 adás

tónust. Ezért hasonlít állatkísérletekben sok tekintetben a nagy amfetamin adagok hatása a V-111 ill. LSD hatásaihoz. Ez a pszichotomimetikus jellegű hatás, mint láttuk, meggátolható alfa-MT-vel (11. ábra), valamint p-CPA-val (10. ábra), és nem jön létre V-111-gyel előkezelt állatokon (6., 9. ábra).

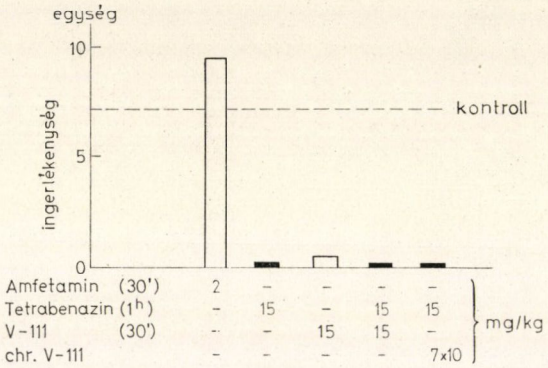
Sémánk szerint a V-111 akut hatása a szerotonerg rendszer tónusának szelektív növelése útján fejlődik ki. Ez vezethet tehát az általunk sokszorosan igazolt és nagyon jellegzetes pszichés zavarokhoz. Nem tűnik ki azonban ebből

a sémából, hogy mi a magyarázata annak a pszichoenergetikus állapotnak, mely a V-111 tartós kezelése során alakul ki, és amelyre jellemző, hogy az állat nem reagál a V-111, LSD, valamint nagy adag amfetamin ill. metamfetamin beadására a jellegzetes pszichotomimetikus reakcióval.

Magyarázatot kíván továbbá az a körülmény is, hogy a V-111-gyel krónikusan kezelt állatok egyszerű megtekintésre nem árulnak el izgatottsági



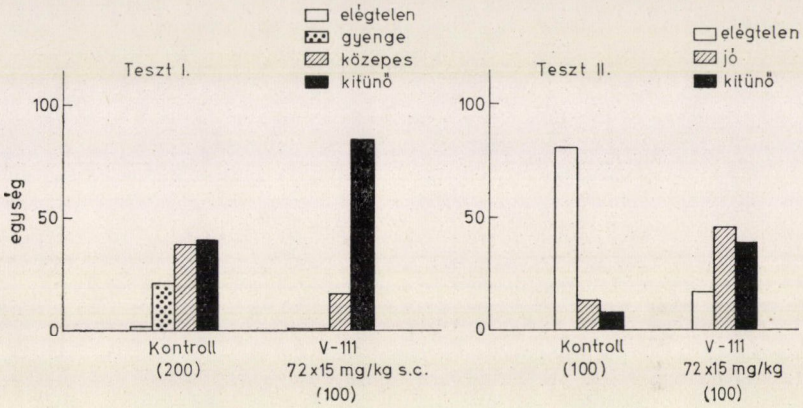
14. ábra. α-MT és p-CPA előkezelés hatása az amfetamin pszichostimuláns hatására a módosított teszten. A pszichostimuláns hatást tetrabenazin antagonizmussal mértük. A vegyületeket szubkután adtuk a patkányoknak



15. ábra. V-111 kezelés befolyása a tetrabenazin hatására a módosított ugrás teszten. Krónikus V-111 kezelésnél 16 órával az utolsó injekció után adtuk a vegyületeket szubkután

állapotot, nem észlelhető az amfetaminokra jellemző sztereotíp viselkedés, melyet a dopamin tónus növelésével hoznak összefüggésbe (Randrup és munkatársai 1963, Munkvad és Randrup 1966). Ebben a pszichoenergetikus állapotban a trankvillánsokkal szembeni érzékenység csökkenését, mely oly jellemző a stimulatív amfetamin hatásokra, nem észleljük. A 15. ábra mutatja például, hogy V-111-gyel krónikusan előkezelt patkányokon a tetrabenazin hatékonysága változatlan.

A legjelentősebb, és a további kutatások számára komoly feladatot jelent, hogy V-111-gyel krónikusan kezelt állatokon a központi idegrendszer információ feldolgozási és tárolási képessége fokozódik. A 16. ábra mutat erre példát. Két egyszerű problémamegoldási tesztet használtunk, amelyben a kontroll állatok nem nagyon voltak eredményesek (Knoll Berta és mtsai, 1971). A 72 napon át V-111-gyel kezelt állatok statisztikailag szignifikánsan és rendkívül jelentősen eredményesebbeknek bizonyultak, mint a kontrollok.



16. ábra. Patkányok probléma megoldó képességének fokozása V-111-gyel
Teszt I.: az ugrás teszttel azonos berendezésben (Knoll és Knoll, 1958, 1959) a patkányoknak 110 V feszültség áramütés elől kell elmenekülniük. Adott időn belül kell felismerniük a megoldást. A probléma megoldási képesség kategóriái megadott kritériumok alapján: elégtelen, gyenge, közepes, kitűnő
Teszt II.: az előzőkhöz hasonló kísérleti feltételek. A különbség, hogy áramütés helyett 60 °C-os lemezről kell az állatnak elmenekülnie. Osztályozása a teljesítmény alapján: elégtelen, jó, kitűnő

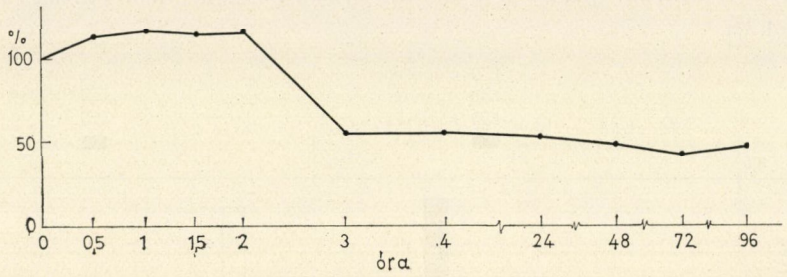
Összes kísérletünk igen egyszerű értelmezést nyerhet, ha feltételezzük, hogy az állatok alapvető viselkedési reakcióját illetően a katecholaminerg és szerotonerg tónus állandó jelleggel és egymással ellentétesen modulálja az információ feldolgozási mechanizmust az agyban. Amint a saját és irodalmi adatok egybevetése sugallja, a katecholaminerg tónust serkentőnek, a szerotonerget pedig gátlónak tekinthetjük. A krónikus V-111 kezelés hatását a szerotonerg tónus tartós csökkenésével, igy az egyensúly katecholaminerg tónus irányába történő relatív eltolódásával magyarázhatjuk. E feltételezés alapján beható vizsgálat tárgyává tettük a V-111 hatását az agyi 5HT anyagcserére.

Akut és krónikus V-111 kezelés hatása az agy 5HT anyagcseréjére

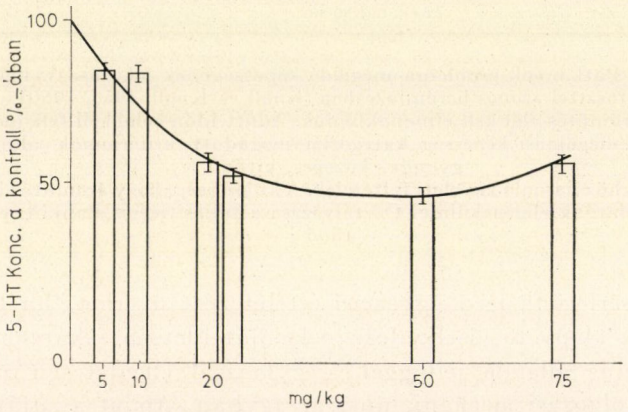
A V-111 csökkenti a patkányok 5HT szintjét (Knoll és munkatársai 1970/c., Knoll és Magyar 1971). Ezt az észlelésünket Leonard és Shallice (1971) kísérletei megerősítették. A 17. ábra mutatja, 15 mg/kg V-111 hatásának

időbeli lefutását. Nagyon lényeges, hogy az 5HT szint a beadást követő első 2 órában nem mutat még lényeges változást és csak a második 2 órás időtartam alatt csökken a minimumra (kontroll érték mintegy 50%-ára), mely azután tartósan fennmarad.

A 18. ábra mutatja, hogy a 15 mg/kg V-111-gyel elért szintcsökkenés, amely egyébként maximális farmakológiai hatást kifejtő adag, akkor sem fo-



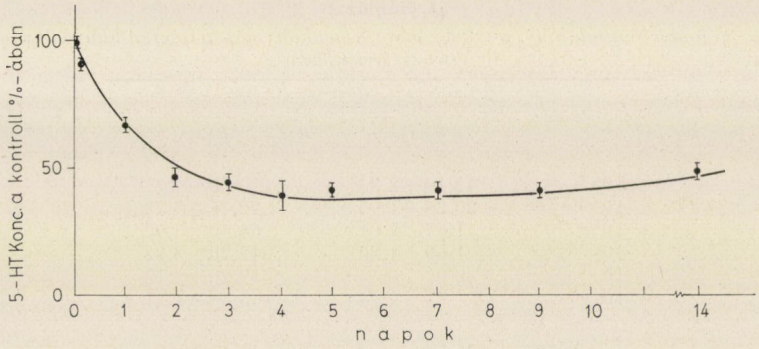
17. ábra. A V-111 egyszeri adagjának (15 mg/kg, s. c.) hatása patkányagy 5HT szintjére
Középérték ± S. E. n = 5
5HT meghatározás: fluorimetriás módszerrel. (Bogdanski, 1956)



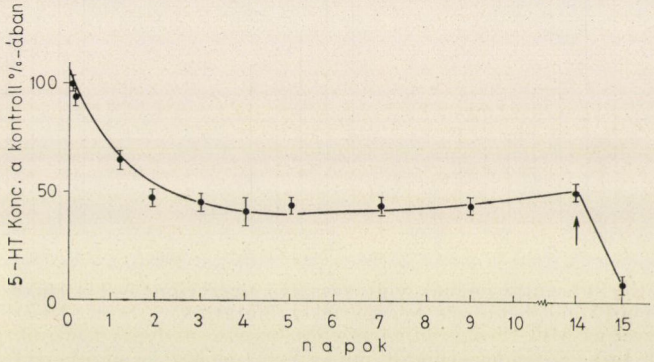
18. ábra. Patkányagy szintje V—III különböző dózisai után 24 órával. Középérték ± S. E.
n = 5. 5HT meghatározás fluorimetriásan

kozható, ha igen nagy adagban adjuk a V-111-et. A 19. ábra azt mutatja, hogy az 5HT szint 50%-os csökkentése elérhető és fenntartható, ha naponta kis dózis V-111-et adunk be hosszú időn keresztül.

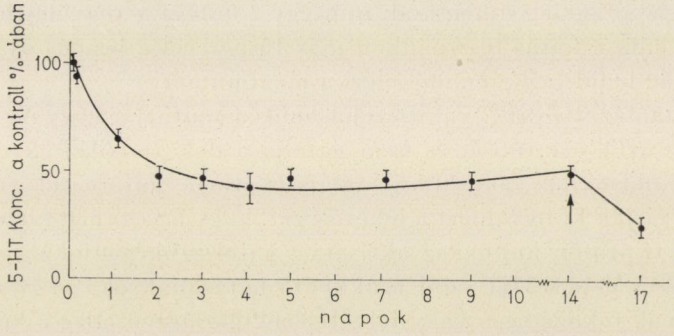
A 20. ill. 21. ábra szerint akár reserpinnel, akár p-CPA-val további szintcsökkenést lehet elérni, ami azt sugallja, hogy vagy egy funkcionálisan az 5HT-nek mintegy felét tartalmazó specifikus érzékenységű raktárból ürül ki az anyag, vagy olyan anyagcsereváltozás következik be, mely a szintet a normálisnak mintegy felére regulálja. Az eddig bemutatott vizsgálatokból már



19. ábra. Patkányagy 5HT koncentrációjának változása (V-111 krónikus adagolása esetén) 10 mg/kg nap, s. c. Középérték ± S. E. n = 5. 5HT meghatározás fluorimetriásan



20. ábra. Reserpin egyszeri adagjának (5 mg/kg, s. c.) hatása patkányagy 5HT koncentrációjára 14 napos V-111 (10 mg/kg/nap, s. c.) kezelés után. A nyíl a reserpin beadásának napját jelzi. Középérték ± S. E. n = 5 5HT meghatározás fluorimetriásan



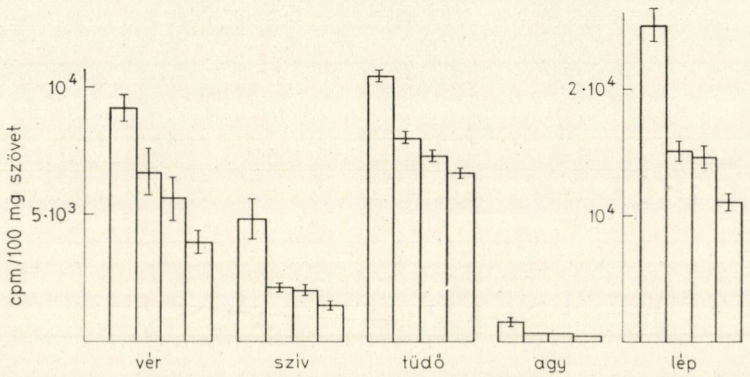
21. ábra. A p-CPA (3×100 mg/kg/nap, i. p.) hatása patkányagy 5HT koncentrációjára 14 napos V-111 (10 mg/kg naponta, s. c.) kezelés után. A nyíl a p-CPA kezelés napját jelzi.
Középérték ± S. E. n = 5.
5HT meghatározás: fluorimetriás módszer (Bogdanski, 1956)

1. táblázat

A V-111 és a p-klór-fenilalanin (p-CPA) hatása patkánymáj triptofán-hidroxiláz aktivitására in vitro kísérletekben

konc. M-ban	Gátlás a kontroll százalékában ± S. E.	
	V-111	p-CPA
10^{-2}	43,10±2,37	100,0
10^{-3}	20,25±1,95	92,75±7,28
10^{-4}	1,67±1,01	64,40±3,92
10^{-5}	1,60±1,20	42,20±3,92
10^{-6}	0,0	19,20±2,13
10^{-7}		3,50±1,21

Módszer: Fuller. Life Sci., *4*, 1 (1965)



22. ábra. Az 5HT-^{14}C koncentrációjának változása egér szerveiben V-111 előkezelés után. Az oszlopok legkevesebb 5 meghatározás középértékét mutatják ± S. E. Kísérleti feltételek: V-111 i. p. 30 perccel az 5HT-^{14}C i. v. injekció előtt (az első oszlop a kontroll, a második 7,5 mg/kg. a harmadik 15 mg/kg, a negyedik 30 mg/kg V-111 előkezelés után). 5HT-^{14}C i. v. 1 μCi (állat/20 g egér). NENC, 5HT-2-^{14}C-binoxalat, spec. akt: 70 mCi/g. Dekapitáció: 30 perccel az 5HT-^{14}C injekciója után. Az 5HT-^{14}C meghatározás folyadék-szcintillációval történt

bizonyos, hogy a V-111 okozta viselkedési zavar nem lehet az agyi 5HT szint csökkenésének következménye, mivel, amint a 17. ábrán látjuk, ez a szintcsökkenés s. c. adagolás esetén csak mintegy 2 órával a vegyület beadása után kezdődik el, míg a hatás tesztjeinken már 15 perccel a beadás után jól észlelhető, egy órán belül pedig mindig eléri a maximumot.

Az 1. táblázat p-CPA-val összehasonlítva mutatja, hogy V-111 nem befolyásolja az 5HT szintézisét és nem gátolja a dekarboxiláz aktivitását sem. A triptofán-hidroxiláz aktivitását májszövetben határoztuk meg. Kísérleteink nem zárják ki ugyan azt a lehetőséget, hogy a vegyület szelektív módon csak az agy triptofán-hidroxiláz aktivitást gátolja, mégis inkább azt valószínűsítik, hogy a V-111 5HT szint csökkentő hatásának oka vagy az amin felszabadulásának fokozódása, vagy felvételének gátlása, esetleg a két mechanizmus kombinálódása.

A V-111 felvételét a raktárba 5HT^{14}C segítségével vizsgáltuk egéren. A 22. ábra mutatja, hogy a V-111 előkezelés jelentősen csökkenti az 5HT^{14}C

2. táblázat

A V-111 hatása az 5HT-^{3}H és az NA-^{3}H felvételére patkányagy szinaptoszóma preparátumon

in vivo kísérletek			in vitro kísérletek		
V-111 s. c. mg/kg 60'-el a dekapitálás előtt	5HT-^{3}H	NA-^{3}H	V-111 konc. M-ban	5HT-^{3}H	NA-^{3}H
			10^{-8}	14,2±4,7	0
7,5	40,8±4,13	29,0±6,29	10^{-7}	28,2±1,1	8,7±3,1
			10^{-6}	50,6±6,5	38,8±6,2
15	48,2±2,69	46,6±9,90	10^{-5}	75,2±1,5	68,8±1,1
30	55,7±7,51	61,7±5,51	10^{-4}	88,0±0,29	79,0±1,03

Gátlás a kontroll százalékában ± (S.En=10)
Módszer: Snyder és Coyle. J. Pharmacol. exp. Ther., *165*, 78. (1969)

koncentrációját a vérben, szívben, tüdőben és lépben. Mivel az 5HT ismeretes módon nem halad át a vér-agy gáton az agyszövetben mért jelzett 5HT az érrendszer falának 5HT felvételéből ill. az agyszövet vérszennyezéséből adódik. A 23. ábra mutatja, hogy a V-111 a NA^{3}H felvételét (a szív kivételével) nem befolyásolja. Az egéren nyert adatok úgy értelmezhetők, hogy a vérlemezekben az 5HT-t specifikus raktárhelyek veszik fel, de a szövetekben nem zárhatjuk ki az amin nem specifikus tárolását, a katecholamin raktárakba történő felvételét. Mértük a patkányagy szinaptoszoma preparátumának 5HT^{3}H és NA^{3}H felvételét, V-111-gyel kezelt és kezeletlen állatokon. A 2. táblázat mutatja, hogy V-111 mindkét jelzett amin felvételét gátolja. Ha az alacsonyabb adagot (7,5 mg/kg V-111) vesszük figyelembe, az 5HT felvételének gátlása kifejezettebb. In vitro körülmények között is ugyanezt észleltük. A 3. táblázat azt mutatja, hogy V-111 erősebben gátolja az agyi szinaptoszomákban az 5HT és NA felvételét, mint az imipramin ill. dezipramin.

A 4. táblázat mutatja azokat a V-111 koncentrációkat, melyek az 5HT ill. NA felvételt 50%-ban gátolják. Egér agykéreg szeleteken ill. patkányagy szinaptoszomákon az 5HT felvétele sokkal erőteljesebb gátolt, mint a NA-é. Figyelemreméltó, hogy a dezmetilimipramin, mely az idegszövet membránján a NA felvétel egyik legerősebb gátló szere, mind in vivo, mind in vitro körülmények között a szinaptoszoma preparátumokon hatáserősség tekintetében elmarad a V-111 mögött.

Megvizsgáltuk 4 különböző szubsztrát koncentráció jelenlétében a V-111 5HT felvételt gátló hatását. 5 percig mértük az 5HT felvételt 10^{-6} M V-111 jelenlétében, ill. hiányában. A Lineweaver és Burk (1934) szerinti elemzés (24. ábra) kompetitív gátlásra utal, mivel a K_M érték ($8{,}3 \times 10^{-8}$ M) 10^{-6} M V-111 jelenlétében $2{,}8 \times 10^{-7}$ M. Elemeztük az 5HT felvétel kinetikáját Ackermann és Potter (1949) szerint is. A 25. ábra az 5 perces 5HT felvételi értékeket mutatja különböző szubsztrát koncentráció mellett V-111 jelenlétében ill. hiányában. A két egyenes az origóban találkozik, ami ismét kompetitív és reverzibilis gátlás mellett szól. Az 5 perces időtartamú in vitro méré-

3. táblázat

A V-111, az imipramin és a dezmetilimipramin (DMI) hatása patkányagy szinaptoszóma preparátum 5HT-^{3}H, és NA-^{3}H felvételére

in vivo kísérletek			in vitro kísérletek			
Vegyületek 30 mg/kg i. p.	5HT-^{3}H	NA-^{3}H	Vegyületek	konc. M-ban	5HT-^{3}H	NA-^{3}H
V-111	55,7	61,7	V-111	10^{-6}	50,6	38,8
				10^{-5}	75,2	68,8
				10^{-4}	80,8	79,0
Imipramin	39,7	25,7	DMI	10^{-6}	14,5	19,6
				10^{-5}	47,3	35,7
DMI	15,5	9,5		10^{-4}	79,5	73,8

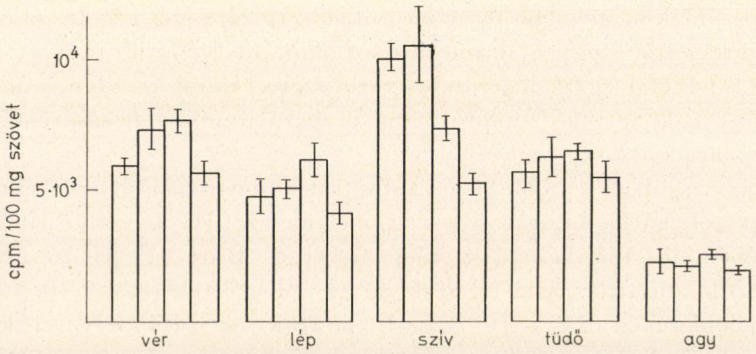
Gátlás a kontroll százalékában
Módszer: Snyder és Coyle. J. Pharmacol. exp. Ther., *165* 78 (1969)

4. táblázat

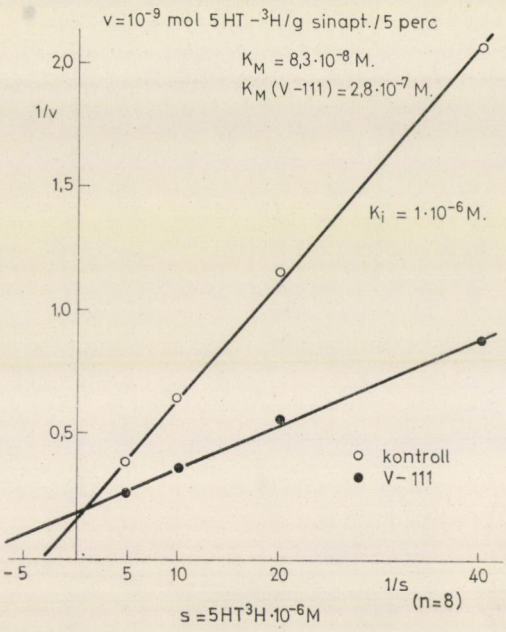
V-111 felvétel-gátló hatásának ID_{50} értékei patkányagy szeleten és szinaptoszóma preparátumon

agyszelet		szinaptoszóma preparátum	
5HT-^{3}H	NA-^{3}H	5HT-^{3}H	NA-^{3}H
in vitro $2{,}6 \cdot 10^{-6}$ M	in vivo $1{,}3 \cdot 10^{-6}$ M (DMI $1{,}66 \cdot 10^{-7}$ M)	in vivo 10^{-6} M (DMI $1{,}4 \cdot 10^{-5}$ M)	in vivo $2{,}1 \cdot 10^{-6}$ M (DMI 10^{-5} M)
in vivo 10 mg/kg	in vivo 5 mg/kg	in vivo 15 mg/kg (DMI 50 mg/kg i. p. 33,7%)	in vivo 15—20 mg/kg (DMI 50 mg/kg i. p. 36,0%)

Megjegyzés: A zárójeles értékek a DMI ID_{50} értékei, azonos kísérleti feltételek mellett



23. ábra. Az NA-^{3}H koncentrációjának változása egér szerveiben V-111 előkezelés után. Az oszlopok legkevesebb 5 meghatározás középértékét mutatják ± S. E. Kísérleti feltételek: V-111 i. p. 30 perccel az NA-^{3}H i. v. injekciója előtt (az első oszlop a kontroll, a második 7,5 mg/kg, a harmadik 15 mg/kg, a negyedik 30 mg/kg V-111 előkezelés után). NA-^{3}H i. v. 10 μCi (állat/20 g egér). Amersham, DL-NA-7-^{3}H spec. akt.: 11,4 Ci/g. Dekapitáció: 30 perccel az NA-^{3}H injekciója után. NA-^{3}H meghatározás folyadék-szcintillációval történt



24. ábra. A V-111 5HT-³H mikroszomális felvételére kifejtett gátló hatásának kinetikai analízise Lineweaver–Burk (1934) módszere szerint. Az 5HT-³H négy különböző koncentrációját ($0{,}025 - 0{,}2 \times 10^{-6}$ M) 5 percig inkubáltuk a szinaptoszomális frakcióval V-111 nélkül és 10^{-6} M V-111 jelenlétében. A szinaptoszomális amin-felvétel vizsgálatának módszere: Snyder és Coyle (1969)

5. táblázat

A felvétel-gátlás tartóssága patkányagy szinaptoszóma preparátumon 15 mg/kg V-111 s. c. beadása után

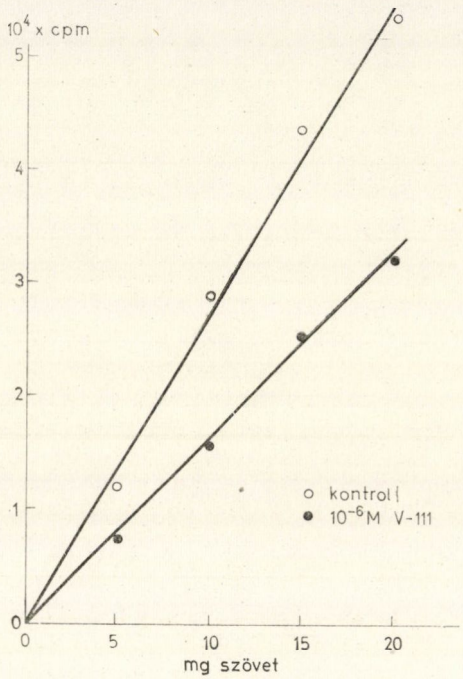
A beadás és a dekap. közötti idő	5HT-³H	NA-³H
1/2 óra	42,1	38,8
1 nap	53,2	47,1
2 nap	43,4	24,1
3 nap	49,7	22,3
4 nap	55,5	32,2
1 hét	50,7	23,3
2 hét	30,0	0,0
3 hét	0,0	0,0

Gátlás a kontroll százalékában (átlag, n = 3)

sek tehát még az 5HT felvételének reverzibilis gátlását mutatják, viszont egyetlen 15 mg/kg V-111 adag s. c. beadása után in vivo az 5HT felvétele irreverzibilisen gátolt. Az 5. táblázat mutatja, hogy a NA felvétel gátlása a V-111 beadása után 2 hét múlva szűnik csak meg, az 5HT felvétel pedig még

ebben az időpontban is a kontroll érték alatt marad. Az a körülmény, hogy az irreverzibilis gátlás in vivo a beadás után 1/4 óra múlva már teljes mértékben kialakul, ellene szól annak az elméletileg nem kizárható lehetőségnek, hogy a gátlást a V-111 valamilyen metabolitja hozza létre.

Az 5HT felvételének gátlásával kapcsolatos analízis, a folyamat időbeli lefutása jó összhangban áll azzal a hipotézissel, hogy a V-111 szerotonerg tó-



25. ábra. A V-111 5HT-^{3}H mikroszomális felvételére kifejtett gátló hatásának kinetikai analízise Ackermann—Potter (1949) módszere szerint. A szinaptoszomális frakció különböző koncentrációját inkubáltuk 10^{-7} M 5HT-^{3}H-val, V-111 nélkül, ill. 10^{-6} M V-111 jelenlétében. A szinaptoszomális amin-felvétel vizsgálatának módszere: Snyder és Coyle (1969)

nust növelő hatása elsősorban az intraneuronális 5HT felvétel azonnali erőteljes és tartósan fennmaradó gátlásának eredménye. Ez a szerotonerg tónus fokozódás a vegyület beadását követően észlelhető viselkedési zavar okozója.

A gátlás irreverzibilis természete ugyanakkor kielégítő magyarázatát adja a V-111 tartós kezelését kísérő tolerancia kialakulásának. Mivel már egyetlen farmakológiailag teljes hatású V-111 adag az 5HT felvételének erős és nagyon tartós gátlását okozza, logikus, hogy az ismételt adagok hatástalanná válnak.

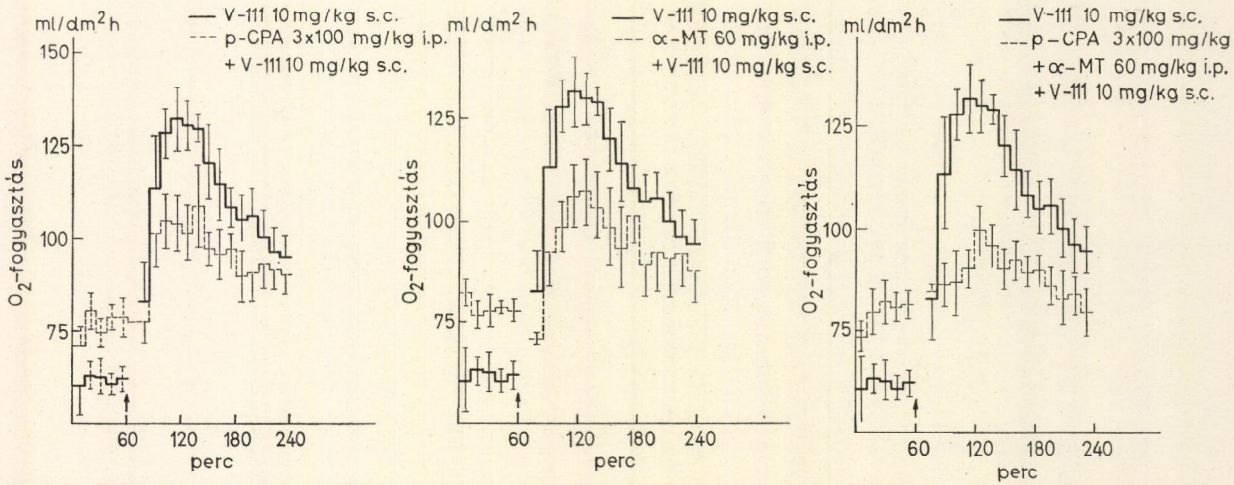
A V-111 5HT felvételt gátló hatását és annak jelentőségét patkányokon végzett anyagcsere kísérletekben is észleltük. A V-1111 erősen fokozza a patkányok oxigénfogyasztását. Ez a hatás csak részben 5HT eredetű, mivel,

amint a 26. ábra mutatja, teljes mértékben csak p-CPA és alfa-MT együttes adagolásával gátolható meg. Mindazonáltal az 5HT komponens abban a farmakológiai hatásban igen nagy szerepet játszik. Amint a 27. ábrán láthatjuk, az 5HTP csak kis mértékben befolyásolja a kezeletlen állatok anyagcseréjét. Ugyanakkor V-111-gyel krónikusan előkezelt állatokon az 5HTP rendkívül erősen fokozza az oxigénfogyasztást. Ez a jelenség szép bizonyítéka, hogy a V-111 in vivo meggátolja az intraneuronálisan frissen képződő 5HT felvételét.

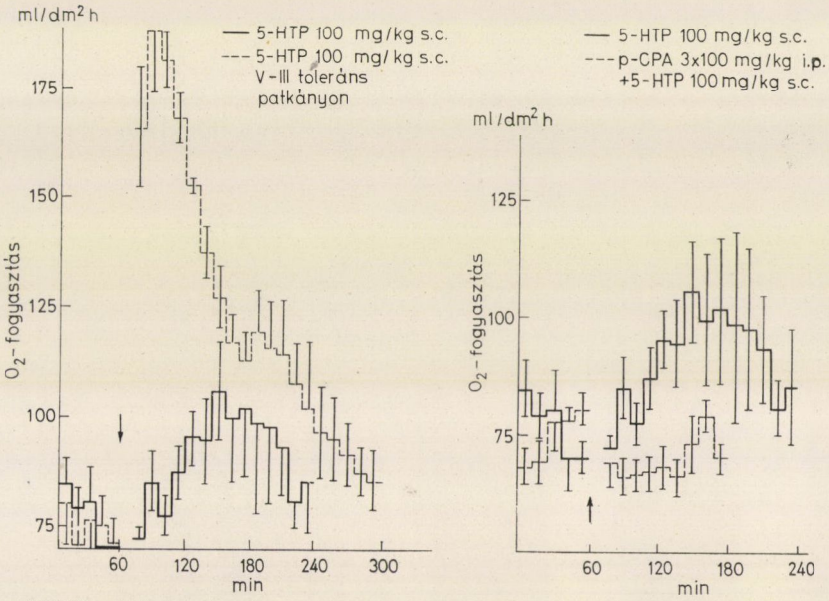
A 28. ábra olyan kísérleti adatokat mutat, melyek bizonyítják, hogy a V-111 akut adagolása során az 5HT felvételt gátló hatása mellett az amint a raktárból fel is szabadítja. A tolerancia kialakulásában szerepe lehet annak, hogy a V-111 az iránta érzékeny raktárhelyekről (kb. a teljes 5HT mennyiség felét tároló raktárakból) kiüríti az 5HT-t és ezek visszatöltődése a felvételi mechanizmus irreverzibilis gátlása miatt nem jön létre. Látjuk a 28. ábrán, hogy egyhetes V-111 előkezelés nagyon jelentékeny tolerancia kialakulásához vezet, és 25 mg/kg Deprenil s. c. adagolásával nem lehet helyreállítani a V-111 hatékonyságát. Ha azonban 10 mg/kg clorgylint (Johnston, 1968) adunk, a V-111 ismét hatékony. Az alkalmazott adagban mindkét vegyület az agyi monoaminoxidázt teljes mértékben gátolja, de csak a clorgylin alkalmas arra, hogy feltöltse az 5HT raktárt. A Deprenil ebből a szempontból kevésbé hatékony (Knoll és Magyar 1971).

A farmakológiai és biokémiai vizsgálatok összegezése megengedi azt a következtetést, hogy a V-111-et egy meglehetősen szelektív szerotonerg amfetaminnak tekintsük. Elérkezett az idő ahhoz, hogy magát az amfetamint ill. metamfetamint komplex, katecholaminerg és szerotonerg hatásokkal egyaránt rendelkező molekulának kezelve, szelektív katecholaminerg ill. szerotonerg amfetaminok intenzív kutatásával foglalkozzunk, melyek új farmakológiai lehetőségeket igérnek. A V-111, úgy tűnik, kezdeti lépés ezen az úton, amelyen még sok további gyakorlati lehetőség megvalósulása remélhető. Mindenesetre a V-111 máris jó eszköznek bizonyul az 5HT hatások központi idegrendszeri funkciójának analíziséhez.

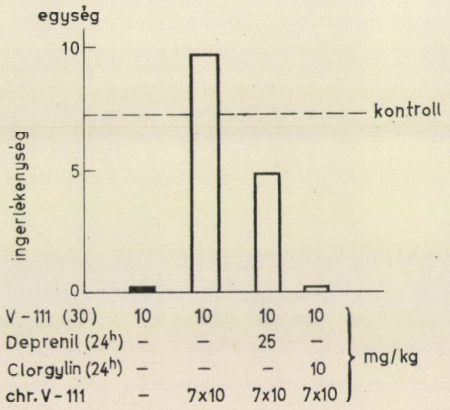
A 29. ábra jelenlegi ismereteink alapján sematikusan összegezi azokat a mechanizmusokat, amelyeknek szerepet tulajdonítunk. A séma „A" része az intraneuronális 5HT metabolizmus állapotát reprezentálja kezeletlen állaton. A „B" rész a V-111 első adagjának lényegi hatását mutatja be. Megfontolásunk szerint az 5HT felvétel azonnali erőteljes gátlása miatt az állandóan frissen szintetizálódó biogén amin nagyobb mennyiségben lép ki a neuronból és a fokozott szabad 5HT áramláshoz hozzáadódik a vegyület 5HT felszabadulást fokozó hatása is. A „C" rész néhány órával a V-111 első adagjának beadása utáni helyzetet kívánja szemléltetni. Erre az időpontra a V-111-érzékeny raktárhelyek már kiürültek, a felvétel gátlása természetesen fennáll, az intraneuronális 5HT szint tehát még mindig emelkedett. Ez a helyzet felelős az első adag nagyon tartós hatásáért. A „D" rész azt a stabilizált, új egyensúlyi állapotot



26. ábra. p-klór-fenil-alanin (p-CPA) és α-metil-p-tirozin (α-MT) hatása a V-111 O_2 fogyasztást emelő hatására patkányon. A nyilak a vegyület beadását jelentik. Az oxigénfogyasztást ml/dm² h-ban fejeztük ki. Átlag $\pm$ S. E., n = 3



27. ábra. 5HTP oxigénfogyasztást emelő hatása V-111 toleráns patkányokon. Átlag ± S. E., a = 5. 5-HTP = 5-hidroxitriptofan, p-CPA = p-klór-fenil-alanin, V-111 = p-bróm-metamfetamin

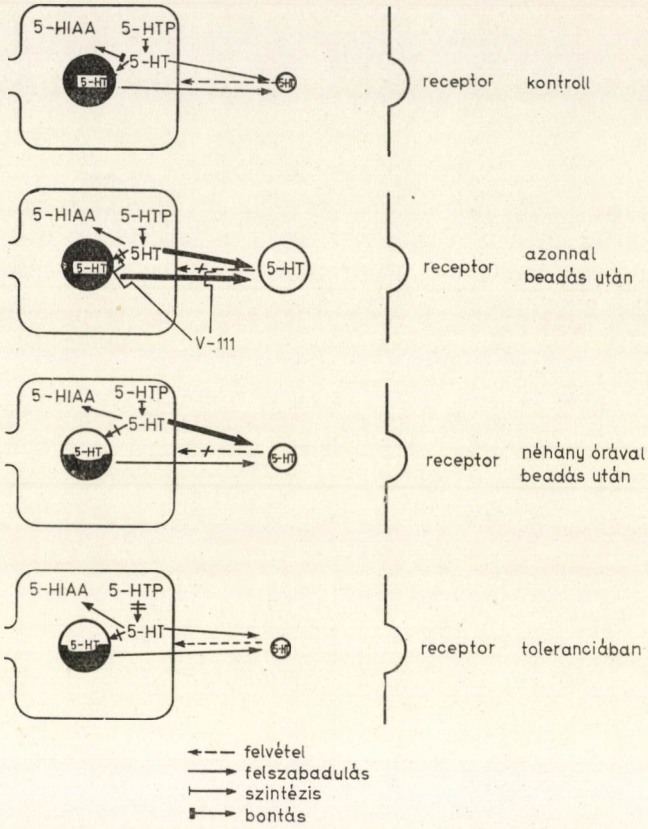


28. ábra. Monoaminooxidáz-bénítók hatása V-111 toleráns patkányon. Módosított ugrás teszt. A vegyületeket szubkután adtuk

kívánja bemutatni, amely a V-111 tartós adagolása során alakul ki. A központi idegrendszer egy sajátos energetizált állapotba kerül, amelyre jellemző, hogy a szerotonerg rendszerének igénybevehetősége csökkent, tehát relatíve katecholaminerg túlsúlyban van. Ennek magyarázata a következő: az 5HT felvétel tartósan gátolt, a vegyület iránt érzékeny 5HT raktár kiürült állapotban van és feltételezzük, hogy az 5HT szintézise alkalmazkodott ehhez az új helyzethez,

tehát kisebb aktivitással dolgozik. Ily módon új egyensúlyi helyzet alakul ki és a szabad 5HT koncentráció normálisnak felel meg, de V-111-gyel LSD-vel, stb. nem fokozható a szerotonerg tónus úgy, mint kezeletlen állaton.

A sémákban bemutatott mechanizmusok közül az 5HT szint változása, valamint az 5HT felvétel gátolt volta direkt igazolást nyert kísérleteinkben.



29. ábra. V-111 feltételezett hatása a szerotonerg rendszerre

Az agyi 5TH szintézis következményes jellegű adaptatív gátlása egyelőre még csak feltételezés, bár hipotézisünket para-klór-amfetaminnal végzett kísérletek (Sanders-Bush és Sulser 1970/a, b) alátámasztják.

Összefoglalás

A para-bróm-metamfetamin (V-111) farmakológiai és biokémiai vizsgálata azt mutatja, hogy ezt a vegyületet az agyi szerotonerg tónust szelektív módon befolyásoló amfetaminnak kell tekintenünk. Kimutattuk, hogy a V-111

irreverzibilisen gátolja az 5HT intraneuronális felvételét. Ez a gátlás először a szerotonerg tónus emelkedéséhez, majd nagyon hosszan tartó csökkenéséhez vezet. A tónus emelkedésének szakaszában a vegyület egéren, patkányon, nyúlon és macskán az LSD-hez és egyéb pszichotomimetikumokhoz hasonlatosan hat. A tartósan csökkent szerotonerg tónus fázisában a V-111-gyel krónikusan kezelt állatok csökkent érzékenységet mutatnak V-111, LSD és minden hasonló módon ható pszichotomimetikum iránt. Ezeken az állatokon az amfetamin ill. a metamfetamin nagy adagjainak viselkedési mechanizmusokat megzavaró hatása sem észlelhető. A tartósan csökkent szerotonerg tónus állapotában a központi idegrendszer olyan energetizált állapotban van, melyre jellemző, hogy erősen javul az állatok teljesítőképessége, információ feldolgozása. Ugyanakkor ebben az állapotban az amfetamin jellegű stimulatív hatás (sztereotípia, fokozott motilitás, trankvillánsokkal szembeni rezisztencia, stb.) nem észlelhető.

IRODALOM

Ackermann, N. N. és *Potter, V. R.:* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **72,** 1 (1949).
Bogdanski, D. F.: J. Pharmacol. exp. Ther. **117,** 82 (1956).
Carlsson, A.: Amphetamines and related compounds. [Ed: Costa, E. és Garattini, S.] Raven Press, New York, 289 (1970).
Carlsson, A., Lindqvist, M., Dahlström, A., Fuxe és *Masuoka, D.:* J. Pharm. Pharmacol., **17,** 521 (1965).
Dingell, J. V., Owens, M. L., Norvich, M. R. és *Sulser, F.:* Life Sciences, **6,** 1155 (1967).
Fuller, R. W.: Life sci. **4,** 1 (1965).
Johnston, J. P.: Biochem. Pharmacol. **17,** 1285 (1968).
Knoll, Berta, Held, Katalin és *Knoll, J.:* First Congress of the Hungarian Pharmacological Society Abstracts p. 117 (1971).
Knoll, J.: IV. Conferentia Hungarica pro Therapia et investigatione in Pharmacologia. [Ed: *Dumbovich, B.*] Akadémiai Kiadó. Budapest, 55 (1968).
Knoll, J.: Amphetamines and related compounds. [Ed. Costa, E. és Garattini, S.] Raven Press-New York, 761 (1970).
Knoll, J. és *Knoll. Berta:* Arzneim-Forsch. **8,** 330 (1958).
Knoll, J. és *Knoll, Berta:* Arzneim-Forsch. **9,** 633 (1959).
Knoll, J. és *Knoll, Berta:* Arch. int. Pharmacodyn. **148,** 200 (1964).
Knoll, J. és *Magyar, K.:* Abstracts of the Third International Meeting of the International Society for Neurochemistry. Budapest, 231 (1971).
Knoll, J. és *Magyar, K.:* International Symposium on Monoamine oxidases, Cagliari, 1971. Kiadás alatt (1972).
Knoll, J. és *Vizi, E. S.:* Pharmacology **4,** 278 (1970/a).
Knoll, J. és *Vizi, E. S.:* Pharmacological Research Communications. **2,** 67 (1970/b).
Knoll, J., Ecseri, Z., Kelemen, K., Nievel, J. és *Knoll Berta:* Arch. Int. Pharmacodyn, **155,** 154 (1965).
Knoll, J., Vizi, E. S. és *Ecseri, Z.:* Arch. int. Pharmacodyn. **159, 442** (1966/a).
Knoll, J., Vizi, E. S., Knoll, Berta és *Somogyi, Gy.:* Prend. méd. argent. **53,** 568 (1966/b).
Knoll, J., Vizi, E. S. és *Somogyi, Gy.:* Arzneim.-Forsch. **18,** 109 (1968).
Knoll, J., Vizi, E. S. és *Knoll, Berta:* Proceedings of the twelfth meeting of the European Society for the study of drug toxicity. Uppsala. Excerpta Medica International Congress Series. No. **220,** 50 (1970/a).
Knoll, J., Vizi, E. S. és *Knoll, Berta:* Proceedings of the Seventh Meting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum. Prága, 243 (1970/b).
Knoll, J., Vizi, E. S. és *Knoll, Berta:* Acta Physiol. Hung. **37,** 151 (1970/c).
Knoll, J., Vizi, E. S. és *Magyar, K.:* Results in neuroanatomy, neurophysiology, neuropathophysiology and neuropharmacology. [Ed: Lissák, K.] Akadémiai Kiadó, Budapest, 167 (1972).

Koe, B. K.: Fed. Proc. **30,** 886 (1971).
Koe, B. K. és *Weisman, A.:* J. Pharmac. exp. Ther. **154,** 499 (1966).
Leonard, B. E. és *Shallice, S. A.:* Brit. J. Pharmacol. **41,** 198 (1971).
Lineweaver, J. és *Burk, D.:* J. Amer. Chem. Soc. **56,** 658 (1934).
Magyar, K., Vizi, E. S., Ecseri, Z. és *Knoll, J.:* Acta Physiol. Hung. **32,** 377 (1967).
Moore, K. E.: J. Pharmacol. exp. Ther. **144,** 45 (1964).
Moore, K. E., Carr, L. A. és *Dominic, J. A.:* Amphetamines and related compounds. [Ed: Costa, E. és Garattini, S.] Raven Press. New York, 371 (1970).
Munkvad, I. és *Randrup, A.:* Acta Psychiat. Scand. Suppl. **191,** 178 (1966).
Randrup, A., Munkvad, I. és *Udsen, P.:* Acta Pharmacol. Toxicol. **20,** 145 (1963).
Randrup, A. és *Munkvad, I.:* Nature **211,** 540 (1966).
Sanders-Bush, E. és *Sulser, R.:* Amphetamines and related compounds. [Ed: *Costa, E.* és *Garattini, S.*] Raven Press, New York, 349 (1970/a).
Sanders-Bush, E. és *Sulser, F.:* J. Pharmacol. **175,** 419 (1970/b).
Snyder, S. H. és *Coyle, J. T.:* J. Pharmacol. **166,** 78 (1969).
Vizi, E. S., Knoll, Berta és *Knoll, J.:* Int. J. Neuropharmacol. **7,** 503 (1968).
Weissman, A., Koe, B. K. és *Tenen, S. S.:* J. Pharmacol. **151,** 339 (1966).
Winocur, G., Bagchi, S. P. és *Hubbard, P.:* Psychopharmacologia **22,** 100 (1971).

Onkopathologiai Kutató Intézet, Budapest

INTRAVÉNÁSAN TRANSZPLANTÁLT DAGANATOK CHEMOTHERAPIÁS BEFOLYÁSOLÁSÁRA VONATKOZÓ VIZSGÁLATOK

KELLNER BÉLA MTA l. tag és NÉMETH LÁSZLÓ, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1972. III. 6.

A metastasisok chemotherapiás kezelése terén jelentősebb eredményeket a kiterjedt kutatás nem tudott felmutatni. A primer, illetve transzplantált tumorok és azok metastasisai között nem lehetett kimutatni érzékenységbeli különbséget a chemotherapiás szerekkel szemben (Kellner 1971). A haemoblastosisok therapiája, az ascites tumorok és a kontakt kezelés azt látszanak bizonyítani, hogy egyenként álló daganatsejtek érzékenyebbek a szerekkel szemben, mint a nagyobb sejtcsoportok, vagy a daganatos csomók.

Az eddigi kutatások eredményeinek elégtelenségét nagyrészt azzal magyarázhatjuk, hogy nem sikerült megfelelő modellt találni, amely az ez irányú kutatások céljaira alkalmas lenne.

Az indukált tumorok nagyon ritkán képeznek metastasisokat és annyira resistensek úgyszólván valamennyi szerrel szemben, hogy azokon érdemleges, bizonyítható eredményt nem lehet elérni (Schmähl 1970). Nagyjából ugyanezt mondhatjuk a kiterjedt haematogen metastasist okozó nyúl Brown-Pearce tumorról és az eleinte lymphogen, majd később haematogen metastasist okozó VX-2 daganatról is. A nyúltumorok alkalmazását nehezíti az is, hogy kellő számú állattal nehéz a kísérleteket végezni. Nem számolhatunk be kedvező eredményekről az egértumoroknál sem, ahol éppen az okoz nehézséget, hogy a kis állatokon az optimális dozírozás megállapítása nagyon körülményes. Nem tartjuk megfelelőknek azokat a modelleket sem, amelyekben a localis viszonyok következtében jönnek létre aránylag korán és nagy számban áttétek (így az agyba, csontba, farokba transzplantált tumoroknál), mert a metastasisok képződése ilyenkor olyan fokú szórást mutat, hogy kiértékelhető eredményekhez nagyon nehéz jutni; (Rosso, Donelli, Garattini 1967, Humphreis, Karrer 1970) a transzplantatum kielégítő kezelése nagy nehézségbe ütközik, az elégtelen kezelés pedig a tapasztalat szerint kedvezőtlenül befolyásolja, vagyis fokozza a metastasis-képződést.

Hosszú próbálkozás után, sok más szerzővel egyetértve, az intravénásan transzplantált tumorok, illetve az ilyen módon előidézett cytaemia chemotherapiás befolyásolását találtuk a legjobb modellnek (Lapis, Németh 1956), Németh, Lapis, Bihari 1959, Kellner, Németh 1966). Megfelelő számú daganatsejt be-

vitele után az állat szerveiben tumoros csomók képződnek, amelyekről tudjuk, hogy nem egyenértékűek a spontán tumor metastasisaival, mert egészséges állatba viszünk be nagyszámú daganatsejtet, míg a metastasis mindig hosszú fejlődésmenet eredménye, miközben a szervezetben alapvető változások jönnek létre. A Walker és Yoshida patkánytumor nagyon rövid idő alatt képez daganatos csomókat a szervekben és túlságosan érzékeny a legtöbb szerrel szemben. Ezért e két tumort kevésbé találjuk alkalmasnak az ilyen jellegű kísérletek céljára. Intézetünkben legtöbb kísérletünket Guérin carcinoma-sejtek intravénás bevitelével végeztük, amely daganat közepes érzékenységű és ezért a hatás fokának kimutatására aránylag a legjobban vált be.

Jelen munkánkban 27 ismert, illetve a magyar gyógyszergyárak kutatólaboratóriumaiban szintetizált, praeklinikailag Intézetünkben vizsgált anyagról számolunk be. Ezen 27 anyag közül tizenkettőt vizsgáltunk meg részletesen nagy állatszámú csoportokon. A többi anyag vizsgálata kisebb létszámú csoportokon történt. Miután azonban az összesített (11) táblázaton csak az optimális dózissal végzett vizsgálatokat közöljük, a kisebb létszámú vizsgálatokat is el lehet fogadni tájékoztató jellegűeknek.

Összehasonlításként bemutatunk néhány kísérletet, amelyet Yoshida és Walker tumorokkal, illetve ugyanilyen módon transplantált Ehrlich ascites tumorral végeztünk.

Módszer

A legkedvezőbb módszer kidolgozása igen fáradságos volt és hosszú időt vett igénybe (Lapis, Németh 1956, Kellner, Németh 1966). Tízféle transzplantált tumorral próbálkoztunk (Guérin, Walker, Yoshida patkánytumorok, Shay patkányleukemia, NK/Ly egérlymphoma, L 1210 egérleukemia, Ehrlich egércarcinoma, Harding-Passey egérmelanoma, Brown-Pearce és VX-2 nyúlcarcinomák).

Patkánykísérleteinkhez CB/Wistar zárt tenyészetű állatokat használtunk, ezen kísérletekhez összesen 4670 állatot. Hosszú ideig a solid tumort kvarchomokkal eldörzsöltük és kettős gézrétegen átszűrve, a sejteket Bürker-kamrában megszámoltuk. Ilyenkor egyenként álló sejteken kívül mindig akadnak kisebb-nagyobb sejtcsoportok is a szürletben, emiatt a sejtszám pontosan nem határozható meg. Ennek kiküszöbölésére a tumorokat ascites formába vittük át, melyben a sejtek egyenként vannak. Az eredményeket bizonyos határon belül a sejtszám nem befolyásolta. Guérin-tumornál a 3 milliós patkányonkénti sejtszámot tartottuk optimálisnak a megeredés szempontjából. Yoshida tumornál 1 millió és Walker tumornál 1/2 millió sejt volt optimális. A szerek optimális dózisának megállapítására mindig előkísérleteket végeztünk kisebb állatszámmal (10, 25 patkány dosisonként) és a legjobb eredményt nyújtó dózissal 100-as csoportokat állítottunk be, mindenkor 100—100 állatot

1. táblázat

Degranol, Cortison és Röntgen hatása i. v. cytaemiára Guérin carcinománál

Szer Dosis Állatszám: 10–10	Makroszkóposan tu. mentes	90 napon túlélő	Átl. tests. csökk. g	Átl. élettartam nap**	Metastasisok eloszlása***										
					Mediast	Hasi ny. cs.	Felületes ny. cs.	Tüdő	Vese	Mellékvese	Ovarium	Máj	Uterus	Pleura	Colon
Degranol 4×10 mg/24h iv	5	2	−23,0	32	Ø	2	—	3	—	—	—	—	—	—	—
Degranol 10×10 mg/24h iv	10	4	−44,0	23	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cortison 15×2 mg/sc patkány	Ø	Ø	−60,0	26	10	10	4	8	6	4	5	6	—	—	—
8×300 r/24h	Ø	Ø	−47,6	27	7	5	5	8	5	2	4	2	1	1	1
5×50 r/24h	3	1	−20,0	33	5	2	2	—	1	—	—	—	—	—	—
Kontroll 3 millió dag. sejt iv	Ø	Ø	−30,2	28	10	10	7	5	5	4	1	—	—	—	—

** 90 nap előtt elpusztult állatok
*** a számok a metastasissal bíró állatok számát jelzik

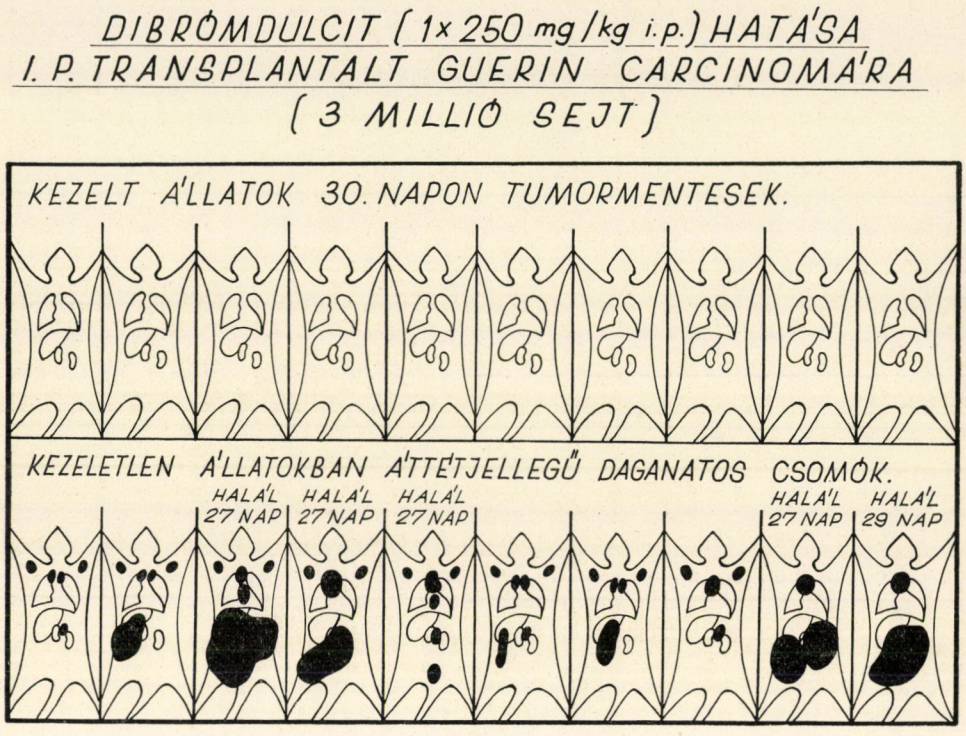
hagyva kontrollként. A szereket intravénásan, intraperitonealisan és peroralisan applicáltuk.

Az előkísérletekben a kontroll-állatok elpusztulásakor (többnyire 4 hét múlva) befejeztük a kísérletet. Megöltük az élő állatokat és megvizsgáltuk a képződött áttételek szervek szerinti eloszlását (1. táblázat). A daganatos csomók eloszlását és nagyságát a szervezetben sémás rajzban rögzítettük (1. ábra). A hatás megítélése céljából azonban legfontosabbnak a túlélést tekintettük. A tömegkísérleteket Walker carcinománál és Yoshida sarcománál 6 hónap, Guérin carcinománál 12 hónap múlva fejeztük be.

Döntő fontossága van, hogy mikor fejezzük be a kísérleteket. Az egészséges patkányok átlagos élettartama 2 év. Lassabban növő tumoroknál — mint a Guérin carcinoma — nem fejezhettük be a kísérleteket 12 hónapnál hamarabb, mert bár korábban egészségesnek látszottak az állatok, később latens tumoros gócok fellángolásának áldozatai lettek. Különösen a kezelt állatoknál jelentkeznek későn latens gócok. A 13 hónap után élve maradt állatokat leöltük és gondosan felboncoltuk. A makroszkóposan egészségesnek

látszó állatok szerveiben gyakran ki tudtunk mutatni, főleg a tüdőben, latens tumoros gócokat. Gyakran észlelhető a kezelt csoportban a kezdeti nagyobb mortalitás, ami a szer toxicus hatására vezethető vissza.

Ezen kisszámú állatcsoportokkal végzett kísérletből a következőket olvashatjuk ki: (1. táblázat)



1. ábra. Dibrómdulcit hatása Guérin carcinomára. 1 × 250 mg/kg i. p. Helyzet a 30. napon

1. a kontroll-állatok 3 millió daganatsejt i. v. bevitele esetén 28 nap alatt pusztultak el, generalisált carcinosis következtében. Az állatok 100%-ában nyirokcsomók és 50%-ában tüdő-, vese- és mellékvese-áttételek voltak, a hasi nyirokcsomók sok esetben hatalmas conglomeratumot képeztek és gyakran ileus, occlusios icterus és compressios hydronephrosis tünetei között pusztultak el. Gyakori volt a tüdő-, illetve mediastinum-áttételek következtében az elvérzés. Az intravénás injectiók után thrombophlebitis keletkezett a farokvénában, amelyet hólyaghűdés és uraemia követett.

2. 4 × 10 mg Degranol hatást váltott ki: megkevesbedtek az áttételek számban és terjedelemben. Tíz állat közül kettő megérte a 90. napot és a többiek élete is meghosszabbodott. 10 × 10 mg Degranol 100%-os tumormentességet

eredményezett ugyan, de tíz közül csak négy érte el a 90. napot, a többi valószínűleg szerhatás következtében pusztult el.

3. Nagy dosis Rtg-besugárzás csökkentette a nyirokcsomó-áttéteket, de fokozta a szervi (máj) áttételek számát. Kis dosis Rtg kedvezőbb hatást eredményezett, de nem érte el a Degranol hatását.

4. A Cortison fokozta a metastasisok in- és extensitását.

A különböző tumorok biológiai tulajdonságai és előzetes dózismegállapító kísérletek

Az intravénás daganatsejt-bevitellel létrehozott daganatos betegség minden tumorra úgyszólván jellemző. Az Ehrlich carcinoma sejtek intravénás bevitelével egereknél igen súlyos generalizált elrákosodást tudunk előidézni, ahol alig marad egy-egy szerv intact (elsősorban a máj). Súlyos daganatos betegség fejlődik ki a Yoshida sarcománál, igen gyorsan terjedő daganatos csomók képződnek, melyek üregekbe is betörnek. A Walker carcinoma és a VX-2 nyúlcarcinoma majdnem kizárólag a tüdőben képez miliaris áttételeket. A Guérin carcinoma lassan progrediál, azonban előrehaladott állapotban igen nagy tömegű áttételt képez és sokszor a mechanikai okok folytán áll elő az exitus (compressios icterus, ileus, hydronephrosis, stb.). (Lapis, Németh 1956, Kellner, Németh 1966).

A 2. táblázaton a három leggyakrabban használt patkánytumor metastasis-képzését láthatjuk subcutan és intravénásan oltott daganatok esetén

A bevitt sejtszám fontos szerepet játszik. A 3. táblázaton láthatjuk a daganatos csomók keletkezését különböző számú sejt bevitele után.

2. táblázat

A különböző szervekben makroszkóposan észlelhető daganatok csomók eloszlásának gyakorisága %-ban kifejezve, subcutan és i. v. transplantatio mellett

Szerv	Guérin carcinoma		Yoshida sarcoma		Walker carcinosarcoma	
	sc	iv 3 mill. sejt	sc	iv 1 mill. sejt	sc	iv 0,5 mill. sejt
Környéki nyirokcsomók	100		95		35	
Mediastinum	80	100	53	100	7	30
Tüdő	1—2	54	3	40	0	97
Máj		1		0,5		0
Mellékvese		34		40		5
Vese		48		73		8
Petefészek		4		15		4
Szívizom		1		8		0
Harántcsikolt izom		0,3		28		0,6
Húgyhólyag		0		0,5		0

3. táblázat

A sejtszám szerepe a metastasis-képződésben

Guérin carcinoma	Generalizált metastasisban elpusztult 20 állat közül, napig									
Sejtszám	25	50	81	98	116	147	177	205	236	240
2 250 000	6	18	20							20
720 000	5	15	16	18						18
360 000	1	6	10	12	13	14				14
200 000	1	11	12	12	12	13				13
72 000	Ø	6	10	12						12
20 000	Ø	3	5	6	7	8				8
12 000	1	2	4	5	6	6				6
4 000	Ø	1								1
3 300	Ø				1					1
1 200		Ø								Ø
600		Ø				2		3	4	4
300		Ø			1					1

Meglepő, hogy kevés sejtszám (600) bevitele esetén az áttétképződés fokozódni látszik. Ennek igazolására és magyarázatára további részletes vizsgálatokat fogunk végezni.

Az intravénásan bevitt daganatsejtek által előidézett tumoros betegség számos tényező függvénye (tumor jellege, bevitt tumor mennyisége, gazdaállat fajtisztasága, illetve érzékenysége az illető tumorral szemben, a spontán regressio, stb.). Emiatt 100%-os megeredést a legritkábban tudunk elérni. Ha ugyanis a sejtszámot enormisan emeljük, az intravénás injectio alkalmával embolia következtében elpusztulnak az állatok. A sejtszám csökkentése esetén pedig, amint az előbbiekben láttuk, ritka és elhúzódó lesz a megeredés. A 4. táblázaton a három alkalmazott patkánytumor megeredési arányát tüntetjük fel.

Mint minden cytostaticus kezelésnél, a dózis és a kezelési ütem döntő fontosságú. A daganatos cytaemia befolyásolása, illetve optimális eredmény elérése a helyesen megválasztott kezelés függvénye. A 5. táblázaton bemutatjuk a Degranol optimális dozirozását megállapító kísérleteket.

Kumulatív képességgel rendelkező anyagokkal más kezelési ütemet kell alkalmazni. A 6. táblázaton láthatjuk a Dibromdulcit optimális dosisának megállapítását. Látható, hogy 50 mg, ami az LD_{50} egytizedének felel meg,

4. táblázat

A kezeletlen kontroll-patkányok megeredési %-a. (4).

Intravénásan oltott daganatsejt-típus	A kezeletlen állatok száma	A daganatmegeredés
Guérin carcinoma	943	92,5
Walker carcinosarcoma	121	74
Yoshida sarcoma	110	97

5. táblázat

Degranol hatása intravénásan előidézett Guérin tumoros cytaemiára

Dosis mg/kg i. v.	Kezelési ütem	20 patkány közül él, napon								
		36	56	63	70	119	140	220	263	289
Kontroll	napok száma	6	4	3	1	1	—	—	—	—
Degranol 1×40		17	10	10	9	3	1	—	—	—
2×20		16	15	13	10	7	5	4	3	3
4×10		16	15	13	10	7	6	6	5	5
5×10		9	7	5	5	3	2	1	1	1
1 × (4×10)		16	13	11	9	6	3	3	3	
2 × (4×10)		19	15	11	10	7	5	4	4	
3 × (4×10)		20	19	17	17	16	15	11	8	
Előkezelés 3 × (4×10)		20	16	11	8	5				
Szimultán kezelés 3 × (4×10)		20	11	8	7	6				
Utókezelés 3 × (4×10)		20	20	13	12	11				
Cytostatikum Tumorsejt	napok száma									

Vélemény: legelőnyösebb volt a transzplantáció után 24^{h} múlva kezdett 3 × (4 × 10) mg-os kezelés 10 napos szünetekkel kifejezett hatást fejt ki. Előnyösebb azonban nagyobb dosisok (200 mg) 48—72 óránként való adása. A táblázatból az is látható, hogy az oralis applicatio egyenértékű a parenteralissal.

Állatkísérletekben a Heparin és a Fibrinolysin csökkenti a metastasisok kifejlődését. Guérin carcinomán összehasonlítottuk a Degranol Heparin-Degranol (Zitofenton) és a tiszta Heparin hatását (Clifton, Agostino 1962, Shats 1966, Németh, 1969).

A 7. táblázatból láthatjuk, hogy a tiszta Heparin csökkenti a metastasisképződés in- és extensitását. Az inactivált Heparin (Heparinsav) hatástalan. A tiszta Degranol-kezelés a leghatásosabb. A Zitofentonnak valamivel kisebb a hatása, mint a Degranolé, azonban detoxikáló tulajdonsága van.

A helyesen megállapított dozisokkal 100–100 patkánnyal tömegkísérletet állítottunk be. Az alábbiakban (8, 9 és 10 táblázat) ilyen kísérletek eredményeit tüntetjük fel:

6. táblázat

Guérin carcinoma DBD optimális dosisának megállapítása (Dosisonként 20—20 állat)

Dosis mg/kg	Alkalmazás	Él 20 állat közül, napon			
		30	60	90	178
24×50/8h	ip	15	4	3	
24×50/8h	oralis	12	2	1	
12×100/8h	ip	18	10	4	
20×100/8h	oralis	18	3	2	
Kontroll	—	10	Ø	Ø	
10×100/24h	ip	15	6	5	
10×200/24h	ip	10	9	6	
5×150/48h	ip	16	14	10	
5×200/72h	ip	17	15	11	
5×200/72h	oralis	18	10	8	
Kontroll	—	5	2	2	
		Él 100 állat közül			
8×200/72h	oralis	72	46	33	31
Kontroll	—	42	19	10	4

7. táblázat

Heparin-hatás vizsgálata Degranollal összehasonlítva

10—10 állat metastasisainak súlyossága a 27. napon

Kontroll	Heparin	Heparinsav	Heparin-Degranol (Zitofenton)	Degranol	Heparin + Degr.
3 millió tu. sejt/ patkány	2×50 E/kg i. v.	2×50 mg/kg i. v.	2×30 mg/kg i. v.	2×10 mg/kg i. v.	2×50 E Hep. 2×10 mg/kg Degr. i. v.
++++	+	++++	Ø	+	++++
+++	+	+++	++++	+	++
+	++	+++	Ø	Ø	Ø
++	+	++++	Ø	Ø	Ø
++++	+	+++	Ø	++	++++
++++	++++	++	+	+	+
++++	+	++++	±	Ø	+++
++	+	++++	Ø	+	+
++++	±	++	+++	+	Ø
++++	±	?	++++	+	Ø

Jelmagyarázat:

++++ Nagyszámú és kiterjedt nagyságú daganatos csomó a nyirokcsomókban és legalább három szervben.
+++ Nagyszámú, de kisebb nagyságú nyirokcsomó, 1—2 szervi áttétel.
++ Kevés számú és kisebb nagyságú nyirokcsomó, elvétve szervi áttétel.
+ Csak kis kiterjedésű nyirokcsomó-áttétel.
± Kérdéses, de histologiailag tumorosnak bizonyult csomók.
? Csomók, histologiailag nem tumorosnak verificálva.
Ø Makroszkópos és mikroszkópos tumormentesség.

8. táblázat

Guérin carcinoma Degranol kezelése

Dosis mg/kg i. v.	Állatszám	100 állat közül él, napon								Tumormentes 1 év múlva
		28	42	70	92	105	126	240	365	
Egészséges patkányok tumor nélkül	100	100	100	100	97	95	95	90	89	
Tumoros patkányok 3 mill. tu. sejt	100	85	13	7	2	2	Ø			Ø
Degranol (3 × (4×10)	100	97	86	80	64	64	47	33	27	23
5 × (4×10)	100	90	77	77	75	72	65	30	13	13

Nagyobb dosissal, nagyobb korai mortalitás, egy év múlva kedvezőtlenebb eredmény. Ez szól amellett, hogy soká kell a megfigyelést folytatni.

9. táblázat

Degranolkezelés eredménye i. v. oltott Yoshida és Walker tumorokon.
(100 állat közül él, napon)

Dosis	7	14	21	25	30	35	42	49	56	63	70	90	120	150	157	164	174	225	285	315	358	nap
2×(4×10) mg/kg i. v.	100	99	94	93	89	86	86	85	85	85	85	84	82	82	81	80	79	78	75	75	75	él
Kontroll 1 millió Yoshida sejt i. v.	100	99	34	1	1	1	1	Ø														
Dosis	10	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	90	118	149	179	210	240	271	212	342	372 nap
2×(4×10) mg/kg i. v.	100	100	98	98	96	93	92	87	81	78	74	73	70	59	54	50	47	46	41	41	39	38
Kontroll 0,5 millió Walker sejt i. v.	96	39	15	11	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	4	4	4	4	4	4	3

Ezen érzékeny daganatokon jó eredményt értünk el.

10. táblázat

Intravénásan oltott Ehrlich carcinomás egerek Degranol kezelése

Dosis mg/kg 24h ip	Átlagos élettartam, nap	90. napon él	Tumormentes
1×40	74,1	6/12	3/12
2×20	47,6	2/12	4/12
4×10	34,0	1/12	1/12
8×5	37,0	0/12	0/12
16×2,5	37,0	0/12	0/12
32×1,25	57,8	2/12	0/12
Kontroll 1,5 millió tumorsejt i. v.	31,3	0/12	0/12

Egyszeri nagy dosis Degranollal értük el a legjobb eredményt. Bár 40 mg Degranol egyszeri beadása a 90. napon 50%-os életbenmaradást eredményezett, tumormentesnek csak az állatok 1/4-e minősült.

A 11. táblázatban foglaltuk össze 27 anyag és a röntgenkezelés hatását i. v. oltott Guérin daganatokon.

A táblázatból láthatjuk, hogy a legjobb eredményt a mustárszármazékokkal (Degranol, Endoxan) értük el, mert az állatok 1/3-a megérte az egyéves túlélést és gyógyultnak volt mondható. Jó eredményt adott a Dibromdulcit is, mert az állatok 23%-a érte el az egyéves túlélést. Jónak mondható a Thio TEPA hatása is (15%, egyéves túlélés). A Vinca-származékok kezdeti jótékony hatás kifejtése után, 90 napon túl nem tudták meghosszabbítani az állatok élettartamát. A Colcemid teljesen hatástalan volt, viszont a Thiocolchicin 10 állat közül 4-et 56 napig tartott életben. Érdekes volt, hogy a 6-Mercaptopurin peroralisan is kifejtette hatását. Ezt különben Dibromdulcit peroralis alkalmazásánál is észleltük. A Fluorouracyl a Sarcolysinnal kb. egyforma hatást hozott létre. A Mitomycin gyakorlatilag hatástalan volt. A Cortison és a Rtg-besugárzás áttételfokozó hatását állapítottuk meg. Az Urethan 42 napig meghosszabbította 10 állat közül kettőnek az életét, viszont az áttételek intenzitása nem csökkent. Kis dózis Rtg-besugárzás csökkentette, nagy dózis fokozta az áttételek intenzitását. Meg kell jegyezni, hogy a kis állatlétszámmal végzett kísérletek csak tájékozódó jellegűek, mert a dozírozás nincs kijátszva.

Megbeszélés

A cytostatikus hatás ezen egyszerű modellen is igen nehezen értékelhető ki. Aránylag nagyszámú állattal kell a vizsgálatokat végezni és azokat nagyon hosszú időn keresztül kell megfigyelnünk. A hatás nagyon gyakran abban nyilvánul meg, hogy kezelt állatok sokkal hosszabb ideig maradnak életben, azok-

11. táblázat

Guérin carcinoma sejtekkel intravénásan oltott és cytostatikumokkal kezelt patkányok túlélése

Szer	Dosis mg/kg	Állat-szám	Életben van, napon, %								
			28	42	56	70	90	140	210	280	365
Kontroll	—		14	4	4	4	2	2	1	1	
Degranol	3×(4×10) iv	184	98	89	87	62	58	45	35	29	29
Sarcolysin	3×(4×1,5) iv	125	85	50	50	45	40	30			13
Endoxan	3×(4×15) iv	121	80	75	50	25	23	20			20
Heparin-Degranol (Zitofenton)	3×(4×5) iv	25	80	72	40	32	32	28			28
Bromdegranol	10×2,5 iv	10	80	0							
N-Oxyd-Mustár (Mitomen)	7×13/72h iv	10	100	60	30	10	0				
R-74*	3×(4×2,5) iv	25	100	60	32	12		12			8
TEM	3×(4×0,1) iv	10	40	40	30	20	20		20		
Thio TEPA	3×(4×0,3) iv	100	80	39	27	23	20	17	17	16	15
Trenimon	2×(4×0,05) iv	25	96	28	4	0					
Myleran	8×5/72h ip	10	0								
Mannitmyleran (Mannogranol)	7×500/24h iv	10	Állatok 24 nap múlva leölve. Tumoros állat: Kontroll 10/10, kezelt 1/10								
Dibrommannit (Myelobromol)	4×100/72h ip	25	92	72		52	48				
Dibromdulcit	10×200/72h ip	100	82	63	61	58	48	48	48	47	23
Dianhydrodulcit	4×(4×2,5) ip	12	67	58	33	17	17	0			
Teropterin	15×2 iv	10	0								
Fu. uracyl	4×2,5 iv	100	68	37	18	16	15		13		11
6-Mercaptopurin	9×40 po	10	70	70	70	40					
Vinblastin	4×0,30 iv	100	87	37	15	12	4	0			
Vincristin	4×0,10 iv	50	95	50	25	10	0				
Colcemid	10×2 iv	6	0								
Thiocolchicin	14×1 ip	10	70	60	40	0					
SPI (Proresid)	21×20 iv	10	50	0							
Cortison (Diadreson)	15×2/patkány sc	10	0	Áttételek fokozódása (máj—mellmellékvese áttételek)							
Honvan	15×50 iv	10	0								
Mitomycin	3×(4×0,20) iv	10	40	20	20	0					
Urethan	6×250 ip	10	40	20							
Röntgen 30 cm távolság, 20 kV	5×50r/24h	6	50	0	Áttételek csökkenése						
	8×300r/24h	9	0		Áttételek fokozódása						

* 1,4-di/2'-mesyloxyaethylamino) 1,4-dideoxymesoerythritol dimesilat.

ban később jelennek meg daganatos csomók. Az ilyen hosszú ideig életben tartott állatoknál más megbetegedések és más természetű daganatok jelentkezhetnek, ami összetévesztésre ad alkalmat és emiatt úgyszólván minden egyes állat szerveit részletesen fel kell dolgozni, különösen azokat a részeket, amelyeken valamilyen elváltozás látható.

A szövettani feldolgozást azért sem nélkülözhetjük, mert a daganatos csomók nagyon gyakran mikroszkópos nagyságúak. A kezelést nagyon röviddel a daganatsejtek transplantatioja után kell megkezdenünk, abban az időpontban, amikor még a daganatsejtek megtelepedése, burjánzása nem indulhatott meg. A már megtelepedett metastasis-jellegű csomók befolyásolása tekintetében nagyon rosszak a tapasztalataink, azokat a szerek nem pusztítják el. Nem látunk hatást, vagy jobb eredményt akkor sem, hogyha a kezelést az i. v. transplantátio előtt kezdtük el.

Mint már említettük, túlságosan könnyen befolyásolható az alkyláló anyagokkal a Yoshida és a Walker tumor, emiatt ezekkel olyan jó eredményekhez jutunk, amelyek miatt az ilyen jellegű kísérletek nem értékelhetők; különösen a különféle szerek összehasonlítása okoz igen nagy nehézséget. A dózis nagysága és egymásutánja a chemotherapiás kísérletek tekintetében mindig igen jelentős, az ez irányú vizsgálatok esetében azonban sokszorosan fontos. Kísérleteink jelentékeny részében csak tájékozódó jellegű vizsgálatokat végeztünk, amelyek nagyon keveset mondanak és rávilágítanak arra, hogy milyen fáradságos és nagyarányú kísérletekre van szükség ahhoz, hogy értékelhető eredményhez juthassunk. Ezzel magyarázzuk, hogy az ilyen jellegű kísérleteket a szerek kipróbálásánál rendszeresen nem szokták végezni.

Problematikusnak tartjuk, hogy ezen állatkísérletek alapján egyáltalában következtethetünk-e arra, hogy azoknak mi lehet a jelentősége a klinikumban. Az eddigi adatok alapján valószínűnek látszik, hogy a chemotherapiás szerek alkalmazása csak a műtét közben és műtét után, a metastasis-preventio tekintetében bírhat jelentőséggel. Számos megbízható vizsgálat alapján tudjuk, hogy a daganatsejtek száma a vérben műtét közben és közvetlenül a műtét után emelkedik. Az így elsodort sejtek jelentékeny részét a szervezet lebontja. Kevésbé megbízható adatokkal rendelkezünk a lymphogen szórásra vonatkozólag. Valószínűleg ugyanez következik be a daganatsejtek elsodródása tekintetében a nyirokutakon is. A műtét közben alkalmazott chemotherapiás szer lényegesen csökkentheti, vagy megakadályozhatja az elsodort, esetleg a műtét közben a sebvonalba jutó sejtek megtapadását. Ennek igazolása azonban igen nehéz, mert nagyon kevés olyan esettel számolhatunk, amelyekben metastasis nincs és csak a műtét közbeni szóródás jelenti a metastasis képződés veszélyét.

Valószínűnek kell tartanunk, hogy úgyszólván minden daganat más- és más fokú érzékenységet mutat, egy-egy cytostatikummal szemben és „széles spektrumú" chemotherapiás szerekkel nem rendelkezünk.

A cytostatikus szerek immunosupressív hatásúak; nem kétséges, hogy az elsodort daganatsejtek lebontásában a szervezet aktív szerepet játszik, tehát a tágabb értelemben vett immunreakció jelentőséggel bírhat. Az immunválaszt a cytostatikus szerek csak igen óvatos adagolás mellett hagyják meg változatlannak. Ezen vonatkozásban ismereteink még elégtelenek.

A daganatsejtek száma, nagymértékben befolyásolja az elért eredményeket; kísérleteinkben a maximális, még elviselhető számú daganatsejt bevitelére törekedtünk. A kisebb számú daganatsejt bevitele után az eredmények lényegesen jobbak. Valószínűnek látszik, hogy a műtét közben a daganatsejt-elsodródás sohasem olyan fokú, mint amilyent mi kísérleteinkben alkalmaztunk.

Tisztában kell lennünk azzal, hogy a chemotherapiás szereknek a metastasisok preventiojában jelentősége éppen a korai rákok mind gyakoribb felismerésével állandóan emelkedni fog. Mindinkább növekszik a veszély, hogy éppen a műtét közben elsodródott sejtek okoznak hosszabb vagy rövidebb szunnyadás után metastasisokat. A chemotherápiának lehetőségeit éppen ezért ezen vonatkozásban igen gondosan kell tanulmányozni és a kísérleti eredményeket mérlegelni.

Összefoglalás

Huszonhét ismert, vagy az intézet által részletesen vizsgált cytostatikum hatását tanulmányozták i. v. transplantált Guerin patkányrákon; a leghatékonyabb anyagokat ezenkívül Yoshida és Walker tumorokon is.

Legkifejezettebb hatást mustárszármazékokkal, (Degranol, Endoxan) és alkyláló anyagokkal (Dibromdulcit) értek el; ezekkel optimális dozírozás esetén az állatok élettartama meghosszabbítható, 20—30%-ban pedig gyógyulás érhető el.

A még meg nem telepedett daganatsejtek chemotherápiás szerekkel szemben érzékenyek, ezért indokoltnak látszik a prae-, és postoperatív cytostatikus kezelés szélesebb körben való alkalmazása.

IRODALOM

Cliffton, E. E. és *Agostino, D.:* Cancer **15,** 276 (1962).
Humphreis, S. R. és *Karrer, K.:* Cancer Chem. Abstr. **54,** 379 (1970).
Kellner, B.: Die Ausbreitung des Krebses. Invasion und Metastasierung. Akad. Kiad. Budapest (1971).
Kellner, B. és *Németh, L.:* Z. Krebsforsch. **68,** 250 (1966).
Lapis, K. és *Németh, L.:* Klin. Wschr. **34,** 864 (1956).
Németh, L.: Neoplasma **16,** 137 (1969).
Németh, L.: Neoplasma **18,** 533 (1971).
Németh, L., Lapis, K., Bihari, Ö.: Strahlentherapie **108,** 317 (1959).
Rosso, R., Donelli, M. G. és *Garattini, S.:* Cancer Res. **27,** 1924 (1967).
Schmähl, D.: Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren. Ed. Cantor, Aulendorf (1970).
Shats, V.: Vop. Onkol. **12,** 113 (1966).

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója
Műszaki szerkesztő: Helle Mária
A kézirat nyomdába érkezett: 1972. V. 3. — Terjedelem: 11,9 (A/5) ív.
72.73509 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

Ára: 26,— Ft

TARTALOM

Varga Bertalan, Stark Ervin és *Horváth Edit:* Az ACTH hatása az ovárium ösztrogén és progeszteron szekréciójára HCG-vel előkezelt kutyákban 3

Gyurkó György, Bornemisza György, Furka István és *Czehelnik Rózsa:* Ragasztásos éregyesítési kísérleteink tapasztalatai 13

Somogyi Endre: Új szempontok és eredmények az elektropathológiai kutatásban 27

Ralovich Béla, Emődy Levente, Barna Kornél, Brasch György, Márton Erzsébet és *Ternák Gábor:* Orálisan adott élő bélbaktériumok ürítése embereknél 45

Fenyvesi Tamás: Béta adrenerg receptor mechanizmusok vizsgálata 53

Knoll József, és *Magyar Kálmán:* A monoaminooxidáz-bénítók farmakológiájának néhány aktuális problémája 87

Knoll József Magyar Kálmán, Vízi E. Szilveszter, Knoll Berta, Török Tamás és *Jóna Gabriella:* Az agyi szerotonin szerepe a para-bróm-metamfetamin (V-111) farmakológiai hatásaiban 99

Kellner Béla és *Németh László:* Intravénásan transzplantált daganatok chemotherapiás befolyásolására vonatkozó vizsgálatok 121

Megjelent 1972. X. 20.

Index : 26.615

ORVOSTUDOMÁNY

SZERKESZTI: KNOLL JÓZSEF

23
KÖTET

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

1828

AKADÉMIAI KIADÓ, 1972

2
SZÁM

ORVOSTUDOMÁNY

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztályának Közleményei

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

BABICS ANTAL, ERNST JENŐ, GEGESI KISS PÁL, GÖMÖRI PÁL, HAYNAL IMRE, MISKOLCZY DEZSŐ, ZSEBŐK ZOLTÁN

FŐSZERKESZTŐ

KNOLL JÓZSEF

TECHNIKAI SZERKESZTŐ

KNOLL BERTA

SZERKESZTŐSÉG: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 26.
KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V., ALKOTMÁNY UTCA 21.

Az Orvostudomány változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Négy füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

*Az Orvostudomány*ban 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:

Orvostudomány
Budapest VIII., Üllői út 26.

A közlésre el nem fogadott kéziratokat a szerkesztőség lehetőleg visszajuttatja a szerzőhöz, de felelősséget a beküldött kéziratok megőrzéséért vagy továbbításáért nem vállal.

Az Orvostudomány előfizetési ára kötetenként 60 forint. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest V., Alkotmány u. 21. Pénzforgalmi jelzőszámunk 215—11488.), külföldre a „KULTÚRA" Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32. Pénzforgalmi jelzőszám: 218-10990 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 XI., Bókay J. u. 53.
Acta Physiologica szerkesztősége, Pécs, Rákóczi u. 80, Élettani Intézet.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikája, Budapest

MEGEMLÉKEZÉS FARKAS GÉZÁRÓL*

GÖMÖRI PÁL akadémikus

Közlésre érkezett: 1972. VI. 13.

Dr. Farkas Géza 1872. június 9-én született Budapesten, majdnem pontosan 100 évvel ezelőtt. 1934. szeptember 13-án, 62 éves korában halt meg.

Orvosi tanulmányait Budapesten és Bécsben végezte. 1897-ben avatták Budapesten orvos-doktorrá. Már medikus évei alatt felébredt érdeklődése az élettani tudományok iránt és 1898-tól kezdve a budapesti Orvosi Kar Élettani Intézetében dolgozott, eleinte *Klug Nándor*, majd később *Tangl Ferenc* professzorok vezetése alatt. Tehetségét, kiváló képességeit Tangl Ferenc ismerte fel. A budapesti Élettani Intézetben 1901-ig maradt, ahonnan ugyancsak tanársegédi minőségben az Állatorvosi Főiskola Élettani Intézetébe került. 1903-ban Tangl Ferencet az Állatorvosi Főiskoláról a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem Élettani Intézetébe egyetemi tanárnak nevezték ki. Farkas Géza lett az Állatorvosi Főiskola Élettani Intézetének vezetője, ahol 1904-ben, 32 éves korában nyilvános rendes tanárrá nevezték ki. Tangl Ferenc halála után, 1919-ben a Tudományegyetem Orvosi Karán az Élattani Tanszék vezetésével bízták meg, ahová 1922-ben nyert nyilvános rendes tanári kinevezést, mint Tangl Ferenc utóda. 1929-től 1931-ig a budapesti egyetem Orvosi Karának dékánja volt. A „Kis Akadémia" egyik alapítója.

A „Kis Akadémia" alapjában véve baráti kör volt, amelyet 1899 decemberében az egyetemi adjunctusok ún. vacsora-társasága alapított. Csak 1907 óta nevezték egyesületüket Kis Akadémiának, 1941-ig a 280 akkori rendes tag ezer előadást tartott. A Kis Akadémia rendszeresen adott ki tudományos könyveket is, nem egyszer „mecénások" anyagi támogatásával. Az alapító adjunctusokból később jó hírű professzorok lettek, az alapítók között szerepel *Eötvös Lóránd* is. A Kis Akadémia két serleget alapított, egyet Eötvös Lóránd és egyet Farkas Géza egyetemi tanárok emlékére. 3 emléktáblát helyeztek el: *Farkas Géza*, *Buchböck Gusztáv* és *Winkler Lajos* professzorok emlékére. Az elsőt az egyetem Élettani, az utóbbiakat az Egyetem Kémiai Intézetében helyezték el. *Förster Rezső* 1941-ben jelentette meg „A Kis Akadémia 42 esztendeje az ezredik előadásig" című monographiáját a Kis Akadémia kiadásában. 1900-tól kezdve minden hó első hétfőjén tartották előadásaikat. 1924-től Farkas Géza a vezetőség tagja volt. Farkas Géza egyébként a Kis Akadémia igen tevékeny tagja volt, aki évente átlag 4—5 előadást tartott. Alapszabálya a társaságnak mindvégig nem volt, anélkül működött. Tagjai közül igen sok kiváló tudós került ki. A Magyar Tudományos Akadémiával hivatalos kapcsolata nem volt. A társaság a II. világháború alatt szűnt meg. Farkas Géza emléktáblája és a serleg eltűnt.

* Az előadás elhangzott 1972. május 31-én a Magyar Élettani Társaság és a Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Osztályával együttesen rendezett 38-ik Vándorgyűlésen.

Farkas Géza *tudományos munkássága* rendkívül sokoldalú volt. Fiatal korában ő is fizikokémiával foglalkozott, mint ahogy abban az időben *Korányi Sándor* is. Ismeretes, hogy Korányi Sándor a századforduló táján ismerte fel a fizikális kémia nagy fontosságát az orvostudományban. A veseműködés vizsgálatának kidolgozásában, ami döntően a vese hígító és koncentráló képességének a vizsgálatán alapul, Korányi Sándor a fagyáspontcsökkenés módszerét alkalmazta, hogy a vizelet molekuláris koncentrációját meghatározza. Mint ismeretes, ez lett végső fokon a modern vesefunkciós vizsgálatok alapja és ha ma már nem is a fagyáspontcsökkenést használjuk a vese hígító és koncentráló képességének mérésére, hanem megelégszünk *Volhard* ajánlatára a sokkal egyszerűbb és technikailag kevésbé igényes fajsúlyméréssel — lényegében bizonyos hibákkal, alapvetően a vizelet koncentrációját, ill. a vese hígító és koncentráló képességét határozzuk meg ma is. Farkas Géza, *Scipiades Elemér*rel együtt 1903-ban foglalkozott a terhesek, szülőnők és gyermekágyasok vérsavójának és magzatvizének molekuláris koncentrációs viszonyaival. 1903-ban Farkas Géza egyike világviszonylatban a legelsőknek, akik a vérsavó hydrogenion koncentrációját meghatározták. Ezek voltak azok a vizsgálatok, amelyekkel Farkas Géza a nála 6 évvel idősebb Korányi Sándorral együtt a fizikális kémiának az alkalmazását az orvostudományba bevezette.

De széles körű érdeklődése messze túllépett a szigorúan tudományos területeken és számos olyan kérdéssel foglalkozott, amelyeket ma lényegében az *ismeretterjesztés* körébe sorolnánk. 1908-ban jelent meg a Természettudományi Közlönyben (a mai „Természet Világa" elődje) a színes „fotográfozás"-ról egy előadása. Nem érdektelen az 1909-ben a budapesti Állatorvosi Főiskola tanévnyitó ünnepélyén tartott előadása, amelyben az állati lélek kérdésével foglalkozott. Legyen szabad ebből a tanulmányból néhány szót idézni. Ebben az előadásában többek között az alábbiakat mondja: „Nem hiszem, hogy volna közöttünk valaki, akit az állati lélek kérdése ne érdekelne. Ha hosszabb távollét után kutyánk bennünket a viszontlátás örömének minden látható jelével elhalmoz, ha egy csíny elkövetése után bűnbánó pillantással, mintegy bocsánatért könyörögve, félig a földre lapulva közeledik felénk, bizonyára valamennyien gondoltunk már arra, vajjon négylábú barátaink éreznek, gondolkodnak-e és úgy éreznek, gondolkodnak-e, mint mi. Tehát van-e olyan szuggesztív lelkiéletük, intelligenciájuk, mint nekünk, embereknek?"

E mondatok nemcsak Farkas Géza széles érdeklődési köre mellett tesznek tanúságot, hanem mélységes humánumát is tükrözik. De természetesen pszichológiai szemlélete mögött ott van a természettudományos bázis. Előadásának befejező mondatai világosan mutatják ezt. Idézem: „. . . fő célom csak annak kimutatása volt, hogy az állatpsychologia modern alapjával éppen olyan tapasztalati természettudomány, mint a fizika és határai éppen olyan szabadok, mint ezeké, csak ne kívánjunk tőle többet, mint amennyit egyáltalán a természettudománytól elvárni lehet."

De érdeklődési köre a művészetekre is kiterjedt. A Természettudományi Közlönyben írt munkájában a művészeti távlat törvényeivel, a festmények nézőpontjának helyes megválasztásának kérdésével foglalkozott. Foglalkozott az ének és hang élettanával, erről a Zeneművészeti Főiskolán előadásokat is tartott; ő alapította meg a Magyar Fonetikai Társaságot a beszéd és hang élettanának művelésére. A társaság első elnöke ő volt. *Kelen Béla* írja róla, hogy folyékonyan beszélt és írt 8 élő nyelven: magyarul, németül, franciául, angolul, olaszul, spanyolul, új-görögül és törökül; a klasszikus ó-görögöt és a latin nyelvet is kifogástalanul tudta. Képzett zenész volt, konzervatóriumot végzett; kiválóan zongorázott, de több más hangszeren is játszott.

A háború alatt kezdett foglalkozni a táplálkozástudománnyal. Foglalkozott az éhezés, a táplálék szükséglet kérdéseivel, a hadsereg táplálkozási problémáival, a háborús éhezéssel és kórházaink akkori élelmezési viszonyaival.

Érdekes egy 1918-ban megjelent közleménye, amelyet *Berrár Mihállyal* együtt írt. Kutyán pankreatektomiát végeztek. Mint ismeretes, az ilyen kutyákon cukorvizelés és cachexia jön létre és az állatok általában 2—3 hét alatt elpusztulnak. Saját kísérleteikben a pankreas eltávolítást részletekben végezték úgy, hogy az egyes műtétek közötti zavarok kiegyenlítődésére elegendő idő maradjon. Majd az állatokat ugyanolyan étrenden tartották, mint ahogy akkoriban, amikor insulin még természetesen nem volt, a cukorbajos embereket is tartották. Az acidosis leküzdése céljából az állatok alkaliát kaptak és így az állatok a súlyos glykosuria mellett sem lettek acidotikusak. Az állatokat általában növényi táplálékon tartották, amelyet kevés sajttal ízesítettek. Az állatok táplálékfelvétele óriási volt: a 13 kg súlyú állat naponként 2 kg főzeléket, 170 g sajtot, és 500 g pacalt fogyasztott. Az állat természetesen polyuriás és polydypsiás volt. Az állat a pankreatektomia ellenére ezen étrenden tartva nem pusztult el és 6 és fél hónapi kísérleti idő után az állatot elvéreztették. Ezen kísérletek világosan mutatták az akkori cukorbajos étrend hatásosságának lehetőségét.

Fő munkássága az energiafogyasztás a mezőgazdasági munkában. Ez a munkásság tulajdonképpen jelentős lépés volt a magyarországi munkaegészségügyi vizsgálatok terén. Ez volt az első alkalom, hogy magyar élettanászok munkaegészségügyi kérdésekkel intenzíven foglalkoztak. A munkában az intézet tagjai szinte teljes egészében részt vettek és több éven át ez volt az intézet döntő profilja. Farkas Géza munkásságának is ez a periódus a legjelentősebb, legtartalmasabb és volumenében is legnagyobb szakasza.

A vizsgálatok többirányúak voltak. Eleinte kiterjedtek az ipari munkára, az orgonajátékra, a táncolásra, a lovaglásra. A munka legjelentősebb része azonban a mezőgazdasági munkásokon végzett vizsgálatok voltak. A mezőgazdasági munkásokon végzett vizsgálatok két módszerrel történtek. Az egyik az ismert Haldane—Douglas módszer, a másik a felvett táplálék kalóriatartalmának mérése. Ez utóbbi egyúttal a népélelmezési kérdésekre is felvilágosítást adott. A Haldane—Douglas módszer lényege az, hogy a vizsgálandó egyén a Douglas-zsákba lélegzik és a kilégzett levegő oxygentartlmát Haldane készüléken vizsgáljuk, gázórával az ürített levegő mennyiségét pontosan meghatározzuk. Vannak modernebb eljárások is, amelyeknek lényege, hogy nem a zsákba lélegzik a kísérleti alany, hanem egy különleges gázórába, amely mialatt méri a kilehelt levegőt, a levegőből ugyanakkor periodikusan

mintákat is vesz analízis céljára. Az eljárás a kísérleti alanyt nem terheli meg, hiszen a hátán elhelyezett Douglas-zsák nem jelent terhet. Maga a légvétel a szabad levegőből történik és egy megfelelő szelep biztosítja, hogy a kilégzett levegő a zsákba, ill. a gázórába kerüljön. Világos, hogy minden esetben meg kell határozni az alapanyagforgalmat is, és majd a munka végzésekor az összes oxygenfogyasztást. Meglepő volt Farkas és mtsai vizsgálataiban, hogy az aratómunkások alapanyagforgalma az aratási periódusban az aratás előtti mértéknek kb. 20%-ával megnövekedett. Nyilvánvalóan arról van itt szó, hogy a megfeszített munka, a nagyon rövidre szabott pihenés következtében nincs „valódi" alapanyagforgalom, hanem állandóan egy bizonyos izgalmi vagy készenléti állapotról van szó.

Ezen gázanalízissel mért energiaforgalom mellett értékes adatokat szolgáltatott a bevitt táplálékkal felvett energiamennyiség meghatározására is. Ezt kétféle módon végezték. Az egyik, hogy az aratómunkásokat hagyták szabadon étkezni és meghatározták, hogy ilyen módon a táplálékkal milyen mennyiségű kalóriát vesznek fel. A másik út az volt, hogy pontosan adagoltak ismert kalóriatartalmú ételeket. Nem kétséges, hogy ha a munka végzésekor felhasznált energiamennyiség nagyobb volt, mint a táplálékkal bevitt energia, akkor a kísérleti egyénnek fogynia kellett. Világos tehát, hogy ha a munkavégzési periódusban a testsúly állandó volt, akkor a bevitt energiának pontosan ugyanannyinak kellett lenni, mint amennyit az illető a munka végzésekor felhasznált: amennyiben a táplálékkal bevitt energia fedezte a szükségletet, a kísérleti egyén se nem fogyott, se nem hízott. Amennyiben ez a szám megegyezett a Haldane—Douglas módszerrel kapott értékekkel, akkor mintegy kontrollját adták meg a két módszer pontosságának. Megfelelő egyezés esetén világos, hogy a két módszernek jól kellett tükröznie a valódi energiaforgalmat.

A Haldane—Douglas módszerrel általában 2—5 percig gyűjtik a kilehelt levegőt, aszerint, hogy a végzett munka milyen légzésterheléssel jár. A kísérlet befejeztével a gumizsákot lezárjuk, majd a benne levő levegő mennyiségét a kísérleti gázórán áthajtjuk. A mezőgazdasági munkásokon végzett vizsgálatok a szajoli és a mezőhegyesi gazdaságokban történtek. Az aratás mellett a csépelés munkaélettanával is foglalkoztak. Kaszáláskor az oxygenfogyasztás aszerint változott, hogy búza, árpa vagy zab aratásáról volt-e szó. Legnagyobb volt az oxygenfogyasztás búza, legkevesebb zab kaszálásakor. Az aratómunka önmagában rendkívül nehéz munka, hiszen például a szajoli kísérletekben bebizonyosodott, hogy a napi 24 órából de facto munkában töltött periódus 15 órát tett ki, munkának minősítve az étkezést is.

Így például egy szajoli munkás hajnali 3 órától reggel 7 óráig kaszált, 7-től 8-ig reggelizett, 8-tól 12-ig kévekötést és keresztrakást végzett, 12-től 14 óráig ebédelt és pihent, 14-től 17 óráig ismét kaszált, 17-től 18-ig étkezett, 18-tól 20 óráig kévekötés, 20-tól 22-ig keresztrakás következett. Nagyjából hasonlóak voltak a mezőhegyesi kísérletek is. Az aratási periódus általában 2 hónapig tartott.

A Haldane—Douglas módszerrel nyert eredmények szerint Szajolban a kaszálást végző aratómunkás napi energiaforgalma kb. 5200 kalória volt. A mezőhegyesi csoportban a Haldane—Douglas módszerrel mért energiatermelés 4600 kalória. Végeredményben a *két csoport vizsgálata azt mutatja, hogy az aratómunka egyaránt igen nagy, 4600—5200 kg kalória hőtermeléssel jár.* Az aratómunka nagyságát akkor értékelhetjük igazán, ha összehasonlítjuk egyéb foglalkozási ágakban található energiafogyasztással. A különböző foglalkozások legnagyobb részénél a napi hőtermelés 2500—3500 kalória, ennél magasabb hőtermelés csak a kőfaragó, a fadöntő és az aratómunkásoknál fordul elő. Az aratási munka a maximális munkateljesítményt képviseli valamennyi munka között.

Hasonló eredményre vezettek a táplálék vizsgálatával nyert tapasztalatok. Minthogy a forgalomban levő élelmiszer-tabellák általában átlagot tartalmaznak és ebből az egyedi eredmények nem határozhatók meg, szükséges volt, hogy a munkások táplálékának összetételét minden esetben külön-külön analizálják. Ez két úton történt. Az egyikben a saját maga által választott ételeket ette, a másikban étrendjét úgy állították össze, hogy annak kalóriatartalmát előre tudatosan meghatározták. A megfigyelések szerint az aratók saját tápláléka nagyon egyszerű, egyhangú és kis mennyiségű volt. Tej, szalonna, kenyér és tésztaleves képezte majdnem teljes egészében táplálékukat. Húst a 3 hét alatt egyszer ettek. Az elfogyasztott táplálék kalóriatartalma bár látszólag magas — 3800—4000 kg kalória — volt, mégis a fentiek szerint nem lehetett elegendő a munkavégzéshez szükséges energiafogyasztáshoz. Ennek megfelelően a saját táplálékon élő munkásokon testsúlycsökkenést lehetett észlelni. Egy 13 tagú csoport testsúlycsökkenése átlagban 6,9 kg-ot tett ki az aratási periódus alatt. Cséplési időszakban további testsúlycsökkenés már nem következett be. A mesterségesen összeállított táplálék esetén ahhoz, hogy a testsúly állandó maradjon, kb. 6000 kg kalória értékű táplálékot kellett adni az aratómunkásoknak. Nagyon világosan következik mindebből, hogy a Haldane—Douglas módszerrel mért energiaforgalom adatai és a táplálékbevitelnek azon mennyisége, amely mellett a testsúly állandó volt, összefüggésben állnak. *Tehát nyugodtan mondhatjuk, hogy mindkét módszerrel kb. 5000—6000 kg kalóriára kell becsülnünk az aratómunkások napi energiafogyasztását.* Világosan következik mindebből, hogy az *aratómunka az aratási periódusban a legnehezebb, a legnagyobb energiaigénnyel járó munkát jelenti.*

Farkas Géza és intézete ezen vizsgálatokkal úttörő munkát végzett. (A munkásságról *Láng Sándor* cikke ad összefoglaló képet.) Maga az a tény, hogy az ország akkori legszegényebb, legnehezebb körülmények között élő rétegének munkaviszonyaira hívták fel a figyelmet, társadalmi szempontból is feltétlenül haladó jellegű munka volt. Annál is inkább, mert az irodalomban Farkas Géza és csoportja előtt egyetlen egy közlemény jelent meg Davosban, amelyben *Loewy* és *Schrötter egy* személyen határozták meg az energiaforgalmat fűkaszálás és szénahordás közben. Az ipari munkásokon, lovaglásban,

táncolásban, orgonajátékban nyert értékek önmagukban szintén érdekesek, de lényegében inkább csak arra valók, hogy kiemeljék a mezőgazdasági munkások más munkához viszonyított rendkívüli megterhelését.

Farkas Géza intézetében természetesen — bár az intézetnek az utolsó években a profilja a munkaélettan volt — más irányú munkák is folytak. Nem érdektelen feljegyezni, hogy a *só- és vízforgalom* vizsgálata ebben az intézetben indult el hazánkban és az első közlemények a budapesti Élettani Intézetből láttak napvilágot. Akkoriban közölte Léon *Blum* vizsgálatait, amelyekben azon téves felfogását ismertetett, hogy bizonyos uraemia fajtákban a hypochloraemia kompenzáló jelenség, hogy az azotaemia által fokozottnak vélt osmotikus nyomásemelkedést kompenzálja. Ezen tévedésnek első cáfolatának alapjai a budapesti Élettani Intézetből indultak el és a megindítója lett egy hosszú vizsgálatsorozatnak, amely számos eredményre és közleményre vezetett, és a magyar orvosi irodalomnak külföldön is nagy elismerést szerzett. Végül pedig egy közel 700 oldalas nagy monographia zárta le eme nagy eredményekre és elismerésre vezető vizsgálatsorozatot.

Bár az intézetben *veseélettannal* rendszeresen nem foglalkoztak, az experimentalis vesekutatásoknak bizonyos fokig Farkas Géza volt a megindítója. Nem kétséges, hogy Magyarországon ma is jelentős nephrologiai kutatások folynak, hiszen az Élettani Társaság vándorgyűléseinek is nem egyszer volt témája a nephrologia különböző területe. Hogy ezeknek Magyarországon, de világviszonylatban is megindítója *Korányi Sándor* volt, az nem vitás. De Farkas Gézának is szerepe volt abban, hogy a magyar vesekutatások a legmodernebb, legkorszerűbb szemlélet irányába haladjanak. Jól ismert, hogy a filtratiós-resorptiós elmélet végső kialakítása és elismerése tulajdonképpen *Cushny* nevéhez fűződik. Azt is jól tudjuk, hogy ennek igazolását *Richards* és *Wearn* adták meg, amikor sikerült a glomerulusokat megpungálni és kimutatni, hogy a glomerulusokban levő folyadék azonos a plasma ultrafiltratumával. Világos, hogy ez már bizonyította, hogy a *Ludwig*, majd később *Cushny* által valószínűnek tartott glomerulus filtratio, tubularis resorptio és secretio a veseműködés alapja. Farkas Géza érdeme, hogy a filtratiós elmélet igazolására a magyar kutatók figyelmét felhívta. Az 1930-as évek elején (pontos dátum sajnos nem áll rendelkezésemre) az Orvosegyesületben tartott előadásában beszélt a veseműködés modern filtratiós-resorptiós elméletéről. Sajnos ezt az előadását, éppen úgy, mint sok mást, soha sem közölte és az előadás csak emlékezetünkben maradt meg, írásos dokumentum nincs róla. De mindannyian, akik jelen voltunk, Farkas Géza hatása alá kerültünk és tulajdonképpen ez indította el Magyarországon a modern experimentalis vesefiziológia iránti érdeklődést, ami a későbbi periódusokban már a modern magyar nephrologiai kutatásoknak a bázisa lett. Jól ismert, hogy a magyar kutatók munkássága ettől az időtől fogva a filtratiós-resorptiós elméleten alapult és alapszik a mai napig is. Hogy a magyar nephrologia ezen a téren jelentős eredményeket ért el, amelyek

nemzetközi elismerést is nyertek, nem kell itt külön hangsúlyozni. De hangsúlyozandó, hogy a szellemi őse ezeknek a kutatásoknak Farkas Gézának eme, immár elveszettnek tekinthető előadása volt.

Egy másik kérdés, hogy mindezek után beszélhetünk-e ma *Farkas-iskoláról?*

A képzőművészetekben az iskolák fogalma mindennapos; hiszen bármely képtárba megyünk, nem egyszer olvassuk, hogy melyik mester műhelyéből vagy iskolájából származik a mű. Ezt mindenki természetesnek tartja, hiszen egy nagy festő vagy szobrász műhelye — ahol a mester, miközben velük együtt dolgozott, fiatalokat képezett ki — valóban iskola, zárt egység volt, ahol megvolt a tanító mester és megvoltak a munkatárs-tanítványok egyaránt.

A tudományok területén is szokás iskolákról beszélni. De vajon a tudományban, és konkréten az orvostudományban, az iskola fogalma ilyen egyszerű mint a művészetekben? Meggyőződésem, hogy nem. Azt hiszem, hogy a tudományos iskolák soha sem szorítkoznak *egy* műhelyre, csak az egy helyen dolgozó tanítványok összességére, ennél sokkal többről van szó. Ha például felvetem azt a kérdést, hogy van-e Farkas-iskola, akkor semmiképpen sem mondhatom azt, hogy a Farkas-iskolának csak azok a tagjai, akik a mai Puskin utcai intézetben, vagy az Állatorvosi Főiskolán vele együtt dolgoztak. Ha ezt így vennénk, akkor az iskola igazi lényegét eleve kizárnánk. Saját tapasztalataimból — aki Farkas Géza előadásait mint medikus a tanteremben hallgattam, majd akivel mint az Élettani Intézet tanársegédje együtt dolgozhattam, és akit mint a Herzog klinika orvosa betegként is ismerhettem —, állíthatom, hogy az iskola a mi területünkön sokkal szélesebb valami, mint az egy műhelyben, egy intézetben vagy klinikán dolgozók összessége. Azt hiszem, és éppen Farkas Géza, de nem kevésbé Korányi Sándor a példa arra, hogy az iskolák egyik leglényegesebb anyagát a széles körű hallgatóság adja. Mert akár Korányi-iskoláról, akár Farkas-iskoláról beszélünk, ha csak a „műhelyben" együtt dolgozók számát nézzük, akkor ezek az iskolák nem volnának olyan jelentősek, mint amilyen nagy volt a hatásuk. Nem kétséges, hogy a XX. század első felében hazánkban Korányi Sándor és Farkas Géza voltak azok, akik leginkább hatottak és formálták a fiatalok orvosi szemléletét. De ennek módja messze túlhaladta azt, amit általában megtehettek azon a néhány, általában nem több mint 20—30 orvoson keresztül, akik aktuálisan intézetükben vagy klinikájukon dolgoztak. Sokkal nagyobb volt az a hatás, amit a hallgatóságra gyakoroltak, amelynek létszáma akkor is többszáz volt. Nem kétséges, hogy Farkas Géza is és Korányi Sándor is ragyogó előadók voltak, bár mindegyik más típusú előadó volt. Az egész magyar orvostudomány, a fiatal orvos-generáció formálásában, tehát iskola kialakításában döntően akkor hatottak, amikor széles tömegek hallgatták őket és ezen tömegeken át fejtették ki nézeteiket, formálták gondolkodásmódjukat és rakták le orvosi gondolkodásuk alapjait.

Azt hiszem tehát, hogy ha nagy orvosi iskolákról akarunk beszélni, akkor

ne csak a „műhelyben" együtt dolgozókra gondoljunk, hanem vegyük figyelembe azt a tömeget is, amelyet ezen műhely, mint oktató intézmény, a társadalomnak átadott. Ha így vesszük, akkor azt kell mondanunk, hogy hazánkban a XX. század első felének valóban két nagy, széles hatású orvosi iskolája volt: Korányi Sándor és Farkas Géza iskolája. Miben állt ennek a két iskolának a lényege? Azt hiszem, hogy a két iskola, bármennyire is eltértek azok szakmailag egymástól, egy közös vonással rendelkezett, éspedig avval, ami a századforduló táján mindenütt egységesen kezdett kialakulni: a régebbi merev, statikai szemlélet helyébe lépő dinamikus, *funkcionális szemlélet*. Mind a ketten, Farkas Géza és Korányi Sándor is, a századforduló táján visszanyúltak a fizikai kémiához, és *az orvostudomány természettudományos bázisának a fizikai-kémiát tették meg*. Korányi Sándor ezen keresztül teremtette meg a XX. század egyik legnagyobb belgyógyászati vívmányát, a veseműködés vizsgálati módszerének kialakítását. *Mindkét iskolának döntő jellemzője tehát a funkcionális gondolkodásra való nevelés és az orvosi gondolkodásban a természettudományok alapjának hangsúlyozása, alkalmazásának elsajátítása volt.* Azt hiszem, hogy Magyarország ezen a téren az orvosilag élenjáró országok közé került. A funkcionális gondolkodásmódnak a terjedése nem volt izolált jelenség, de hogy abban döntően Korányi Sándor volt az irányító és kezdeményező, és Farkas Géza ebben méltó partnere volt, nem vitatható.

Világviszonylatban a német *Bergmann* és *Lichtwitz*, és az angol *Starling* voltak a funkcionális gondolkodás úttörői, eredményes oktatói és művelői. Farkas Géza nagyságának egyik tényezője a funkcionális gondolkodásmód művelése, annak oktatása, terjesztése; és ha a nagyszámú, általa a funkcionális gondolkodásra nevelt fiatal orvosra gondolunk, akkor azt hiszem nyugodtan beszélhetünk hazánkban a Korányi-iskola mellett Farkas-iskoláról is.

Ezen iskola kialakításában természetesen Farkas Géza egészen különleges előadásmódjának, az előadások hatásosságának is igen nagy szerepe volt. Hogy hogyan adott elő és mi volt előadásaiban a vonzó, erre nehéz felelni, erre tulajdonképpen csak emlékezni lehet. Tény az, hogy előadásait a nagyszámú hallgatóság miatt (az első világháború utáni évekről van szó) az akkori Gólyavár hatalmas előadótermében tartotta, és a terem mindig zsúfolásig megtelt. Előadása alatt soha sem fordult elő, hogy a hallgatókat — miként ma nem egyszer — csendre kellett volna inteni, mindenki feszülten figyelt. Hogy mi volt ennek a feszült figyelemnek az oka, nagyon nehéz megmondani. Biztos, hogy az egyik az volt, hogy megfelelő magyar nyelvű tankönyv nem lévén, a hallgatóság az igen komoly élettani szigorlatra csak úgy tudott kellőképpen felkészülni, ha az előadásokon jegyzetelt. De nem ez volt az egyedüli ok. Figyeltek azok is, akik idegen nyelvtudásuk birtokában idegen nyelvű nagy monographiákból készülhettek. Kétségtelen, hogy az előadásában volt valami ellenállhatatlanul szuggesztív. Hogy mi volt ez, azt nehéz szavakkal leírni. Ehhez legalább olyan jó előadónak kellene lenni, mint amilyen Farkas Géza

volt. Az előadások vonzerejében komoly szerepe volt hangjának kellemessége is, de ez még mindig nem lehetett a kizárólagos ok. Sokkal inkább hatott az a hihetetlen vas-logika, amellyel szinte rákényszerítette a hallgatóira, hogy vele együtt gondolkodjanak. Rendkívül széles körű tudása, műveltsége alkalmassá tette arra, hogy bármikor példákkal tudja illusztrálni, szemléltetővé, színessé tegye az anyagot olyankor is, amikor az anyag nehéz volt és a hallgatóságon a jogos fáradás jelei mutatkoztak. Bámulatos tárgyi tudását jellemezte, hogy úgyszólván minden név mellé rögtön felírta a táblára a megfelelő évszámot is; az előadás végére a tábla a nevektől és évszámoktól hemzsegett. Másrészről kitűnő pedagógiai érzékére vallott, hogy tudta, hogy a nehéz anyagban az órán belül is mely részeket kell ismételten újra és újra összefoglalni. Mindezzel, de főleg azzal, hogy a hallgatóságot szuggerálta, hogy vele együtt gondolkodjék, magával tudta ragadni a hallgatóit. Soha teatrális vagy hatásvadászó eszközöket nem használt, szemben sok más előadóval, akik a hallgatóságot azzal próbálják lekötni, hogy tudatosan, adott helyeken bejelölve anekdotákat vagy tréfákat mesélnek. Másrészről a bonyolult kérdéseket rendkívül egyszerűen, magától értetődően tudta előadni. Példának említhetném a szem élettanának előadását, amely halála után a Kis Akadémia kiadásában nyomtatásban is megjelent, s amelyben a szem élettani optikáját, ill. a bevezetésként szolgáló fizikai optikát rendkívül egyszerűen írta le és magyarázta el.

Gondolkodásmódjában liberális volt. Az emberek közötti különbséget csak képességeik és munkájuk alapján tett. Egyéni vonzóerejét igazában az előadásai adták meg. Ennek tudható be, hogy általában intézetébe olyan fiatalok jelentkeztek, akik későbbi pályafutásukkal bizonyították be rátermettségüket. Nem véletlen, hogy az egykori munkatársak közül 13-an lettek egyetemi tanárok, 29-en főorvos vagy egyéb vezetők, tudományos fokozatot (magántanár, kandidátus vagy tudományok doktora) 17-en nyertek, ketten a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagjai, és hármat tüntettek ki Kossuth-díjjal.

*

Farkas Géza ugyanúgy, mint Korányi Sándor, a magyar orvostudományban új korszakot nyitott. Munkásságának döntő jelentősége az, hogy hazánkban, sok tekintetben világviszonylatban is, elsőnek a régi statikai, merev gondolkodásmód helyébe a funkcionális szemléletet helyezte. Ma már nemcsak élettanászaink és belgyógyászaink azok, akiknek a szemléletében a funkcionális gondolkodásmód dominál, hanem lassanként a többi szakmában, ideértve a sebészetet és a modern anatómiát is, tért hódít a funkcionális szemlélet.

Ezúton mondok köszönetet mindazoknak, elsősorban LÁNG SÁNDORnak és KEMÉNY ARMANDnak, akik az előadáshoz szükséges anyag megszerzésében segítségemre voltak.

IRODALOM

Scipiades, E., és *Farkas, G.*: Orv. Hetil. **47.** 3 (1903).
Farkas, G., és *Scipiades, E.*: MTA III. Oszt. Közl. **21.** 255 (1903).
Farkas, G., és *Scipiades, E.*: Arch. f. Physiol. **98.** 577 (1903).
Farkas, G.: Mathematikai és Természettud. Ért. **21.** (1903).
Farkas, G.: Közlemények az összehasonlító élet-, és kórtan köréből. V. kötet, 6. füzet 1—19. (1904).
Farkas, G., és *Pekár, M.*: Math. és Természettud. Ért. 1—11. (1909).
Farkas, G.: Természettud. Közl. **462.** 3 (1908).
Farkas, G.: Az állati lélek kérdése. Beszéd a budapesti Állatorvosi Főiskola tanévnyitó ünnepélyén. 1909. szeptember 13. (1909).
Farkas, G.: Természettud. Közl. **578.** 1 (1913).
Farkas, G.: Természettud. Közl. **579.** 8 (1913).
Farkas, G.: Természettud. Közl. **599.** 1 (1914).
Farkas, G.: Természettud. Közl. **603.** 1 (1914).
Farkas, G.: Természettud. Közl. **612—613.** 1 (1914).
Farkas, G.: A táplálkozásreformok és a háború. Természettud. Közl. **641—642.** 1 (1916).
Farkas, G.: Pénzintézetek Hadikórházának 1. évkönyve, 697 (1916).
Farkas, G.: Pénzintézetek Hadikórházának 1. évkönyvéből, 745 (1916).
Farkas, G.: Természettud. Közl. **747—750.** 265 (1917).
Farkas, G.: Közlemények az összehasonlító élet, és kórtan köréből. **14.** 1 (1918).
Farkas, G., és *Berrár, M.*: Állatorv. Lapok **8.** 3 (1918).
Farkas, G.: Pénzintézetek Hadikórházának II. évkönyve, 223 (1920).
Farkas, G.: Élettani előadásai. Pesti Lloyd Társaság nyomdája, Budapest. (1922).
Farkas, G., és *Tangl, H.*: Biochem. Ztschr. **1/3.** 95 (1925).
Farkas, G., és *Mosonyi, J.*: Arch. f. Exp. Path. Pharm. **1/2.** 100 (1926).
Farkas, G., és *Tangl, H.*: Biochem. Ztschr. **4/6.** 350 (1926).
Farkas, G., és *Tangl, H.*: Biochem. Ztschr. **5/6.** 399 (1927).
Farkas, G.: Magy. Orv. Arch. **4.** (1928).
Farkas, G., Geldrich, J., és *Szakáll, S.*: Magy. Orv. Arch. **4.** 1 (1928).
Farkas, G., és *Geldrich, J.*: Magy. Orv. Arch. **4.** (1928).
Farkas, G., és *Tangl, H.*: Biochem. Ztschr. **1—6.** 184 (1928).
Farkas, G., és *Geldrich, J.*: Arch. f. Hygiene **97.** 52 (1927).
Farkas, G., és *Geldrich, J.*: Magy. Orv. Arch. **4.** 2 (1928).
Farkas, G., és *Geldrich, J.*: Arch. f. Hygiene **97.** 1 (1928).
Farkas, G.: Am. J. Phys. **90.** 2 (1929).
Farkas, G., Geldrich, J., és *Szakáll, A.*: Arbeitsphysiologie **2.** 97 (1929).
Farkas, G., Geldrich, J., és *Szakáll, A.*: Arbeitsphysiologie **6.** 468 (1930).
Farkas, G.: Biochemiai bevezető előadások. Madách Nyomda. Budapest. (1931).
Farkas, G., Geldrich, J., és *Láng, S.*: Arbeitsphysiologie **4.** 434 (1932).
Farkas, G., Láng, S., és *Leővey, F.*: Arbeitsphysiologie **5.** 569 (1932).
Farkas, G., Gömör, P., és *Than, F.*: Arbeitsphysiologie **5.** 549 (1932).
Farkas, G.: Magy. Orv. Arch. **4.** (1933).
Farkas, G.: Biochem. Ztschr. **264.** 361 (1933).
Farkas, G.: Kis Akadémia kiadása (sajtó alá rendezte Blaskovics László). (1935).
Förster, R.: A Kis Akadémia 42 esztendeje az ezredik előadásig. Kis Akadémia kiadása, Budapest. (1941).
Kelen, B.: Farkas Géza: „A szem optikája"-ban. Kis Akadémia kiadása, 7. old. Budapest. (1935).
Kovács, Gy., és *Fehér, Gy.*: Biographia. Az Állatorvostudományi Egyetem elhunyt tanárainak és előadóinak életrajza. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest. (1967).
Láng, S.: Energetikai szempontok a munkaélettani vizsgálatokban, különös tekintettel a magyar vonatkozásokra. Kézirat. (1972).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Urologiai Klinikája, Budapest

ADATOK AZ ELZÁRT VESE VÉR- ÉS NEDV-KERINGÉSÉHEZ*

BABICS ANTAL, akadémikus és PAPP GYÖRGY

Közlésre érkezett: 1972. VI. 19.

A vesék vérkeringésének és azzal összefüggően a vesékből a szervezetbe került kémiai anyagok keletkezési helyének, módjának, általános hatásainak megismerése igen fontos témája a biokémiának és a fiziológiának.

A klinikai megfigyelésekben is általában nagyon fontos az, hogy a szervek produktumai a szervezet egységes egészére hatnak és ez a hatás hogyan jön létre. Nem közömbös az sem, hogy egy szervi hatásra a szervezetet alkotó valamennyi szerv az idegrendszer ellenőrzése és irányítása mellett a legpontosabban együtt is működik és a hatáshoz való alkalmazkodást megteremti.

Ha mint klinikusok a vese vérkeringésével kapcsolatos problémákat a most említett általános jelenségekre is figyelve próbáljuk analizálni, akkor még azt az elvi megállapítást is szem előtt kell tartani, hogy a különféle megbetegedések sajátságainak szervspecifikusan functionalis alapjuk van. Ezt a szervspecifikus alapot elsősorban az organizmus szerveinek és rendszereinek specifikus struktúrája szolgáltatja.

Tudjuk, hogy minden szervnek sajátos működést biztosító érrendszere, parenchymája és stromája van. Merésznek látszik, de mégis úgy véljük, hogy a stromát — morphologiai rokonvonásai ellenére is — minden szervhez adaptáltnak kell tekinteni. Az interstitium parányi réseit és a szervspecifikus sejteket ugyanis a stroma hálózza össze egységes szervbe, amiből nyilvánvalónak látszik az, hogy egyes szervek nedvkeringésének sajátosságát is részben a stromája szabja meg. Ebben csúcsosodik ki jelentősége és fontossága, különösképpen kóros esetekben.

E néhány általános érvényű jelenség megemlítése után úgy véljük, hogy mindezek észlelhetők és bizonyíthatók a működésben nagyon megzavart, elzáródott vesében is.

Az uréter-elzáródás következményei az elzárt vesében mindig ugyanazon sorrendben követik egymást. Új és kóros jelenségek keletkeznek a vérerek falában, az interstitiumban, majd a vérkeringésben és mindezeket követően

* A Közlemény a MTA Orvosi Tudományok Osztálya által 1972. május 10-én tartott ...mányos ülésén elhangzott előadás nyomán készült.

a parenchyma-sejtek életműködésében. Veseelzáródáskor az egyes betegeknél észlelhető csekély kóros különbségeket legfeljebb a vegetatív idegrendszer individualisan más ingerlékenysége és az egyén immun-biologiai ún. „egyénisége" magyarázhatja.

20 évvel ezelőtt munkatársainkkal (Rényi—Vámos, Magasi—Bálint József) az elzárt vese vérereiben fellépő változásokat a szövettani metszetek analizálása mellett még corrosios methodikával is megnéztük. Ez a módszer ugyan durva eljárás a vesében várható finom érelváltozások vizsgálatához, mégis az ismétlődő megfigyelésekben nyert képeket, főleg összehasonlítva a köztük levő különbségeket, értékelni lehet.

A methodikában nyulak uréterét 1 cm-re a pyelum alatt kötöttük le. Az állatokat 1—8 nap után leöltük. Az arteria renalisba acetonban oldott filmet injiciáltunk és a lágyrészek letisztítása után előttünk voltak a vese erei, melyeket 2—3—4 napig tartó elzárás után összehasonlítás céljából egymás mellé állítva vizsgáltunk és azokat módunk is van bemutatni. (1., 2., 3. ábra).

Az ép vesében jól láthatóan elkülönülnek az arteria renalis, az arteria interlobularisok, illetve ezek mellékágai. Egy napi elzárás után az arteria interlobularisok már sűrűbb hálózatot alkottak. A 3. napon ez a hálózatsűrűség fokozódik és a 4. napon lesz a legkifejezettebb oly mértékben, hogy az arteriás rendszer finomabb hálózata már a vese felszínét is elérni látszik.

Mindezekből annyit érdekes az értékelés érdekében megjegyezni, hogy egy elzárt vesében a vese életműködésében bekövetkezett nagy változás miatt még a szabad szemmel egyébként nem észlelhető nagyon vékony arteria-capillarisok is előtűnnek, mert feltöltődnek vérrel, kitágulnak és ezért sűrűbb hálózatot látszanak alkotni. Ez a normalis körülmények között még nem látszó több capillaris az arteriákban is fellépő pangásra, ezzel együtt a vérkeringés meglassúbbodására és az elzáródás ideje alatt a vese szokásos vérvolumenének megváltozására enged következtetni.

A veseelzáródásnak azonban a vérkeringés meglassúbbodása és az erek kitágulása csupán egy részkövetkezménye, ami nem választható el egyéb jelenségektől, amiket az elzáródáskor egymást követően észlelünk.

Nézzük meg tehát, milyen pathofiziologiai történések játszódnak le a vesében, ha az elzáródik?

Régebben úgy volt ismeretes, hogy elzáródás után a vesemedencében a nyomás addig emelkedik, amíg az a tubulusok secretios, excretios nyomását el nem éri. Ezután a vese beszünteti a müködését.

Ezt a felfogást 1952-ben megcáfoltuk. Állatkísérletekben bizonyítottuk, hogy az elzárt vese medencéjében az i. v. adott inulin vagy indigocarmin akkor is megjelenik, amikor a pyelumbeli nyomás 40—60 Hgmm-re emelkedik, ami két- vagy háromszorosa a tubulusok secretios nyomásának. Ez a váratlan jelenség csak azért következhetett be és a nagy feszüléstől a medence csak azért nem reped meg sohasem, mert a vizelet rediffundál a pyelum-falon, a kehely-

szárakon, a fornixokon stb. a környezetbe. Természetesen a specialis vesemőködés intenzitása és ezzel az üregrendszerben a nyomás is lényegesen csökken az elzáródás tartósságával arányosan.

A vizelet rediffusiot mindig kóros jelenségek követik, elsősorban a vese interstitiumában.

A jelenségek megismerése érdekében histamin jelenlétére mutató vizsgálatokat végeztünk és megállapítottuk, hogy az elzárt vesében (Best és Henry módszere, 1930) a histamin mennyisége megszaporodik. Ezzel magyarázatot kaptunk arra, hogy az interstitium oedemájának az elindítója (az oedema az elzáródás után gyorsan fellép) a vesecapillarisok fokozott és kóros permeabilitása és ezzel vérfehérjék bekerülése az interstitiumba.

Természetes, hogy a veseállomány vizenyője igen nagy fordulatot jelent a veseelzáródást követő pathológiai folyamatokban. Elsősorban megváltozik az interstitiumbeli folyadéknyomás, meglassúbbodik a nedvkeringés, majd a vérkeringés és utána jelentősen megnövekszik a pathologiás viszonyok kompenzálását célzó nyirokkeringés, amit jelez az, hogy a nyirokerek kitágulnak, ill. megjelennek mindenütt, ahol ép viszonyok között nem voltak láthatók. És ezt a sokoldalú és durva változást természetesen követi a parenchymasejtek táplálkozási és működési zavarának a lehetősége. (4., 5., 6. ábra).

A kísérletek akkor igazán hasznosak általában, ha azok az emberi betegségekben is viszontláthatók.

A vesesebészeknek igazán van módjuk arra, hogy a veseelzáródás következményeit a gyakorlatban is megfigyelhessék. Mit észlelünk az emberi vese váratlanul fellépő köves elzáródásakor? Mindenekelőtt a beteg rendkívül heves, görcsös fájdalmat jelez, amit a vegetatív idegrendszer közvetítésével igen sokféle és kellemetlen melléktünet kísér, aminők a hányás, haspuffadás, verejtékezés, pulzus-szaporulat és üres hólyag mellett is fellépő vizelési ingerek, stb.

E tünetek ilyen heves módon 8—10 óráig tartanak — akkor, ha a beteg nem kap segítséget — spontán csökkenni kezdenek és 5—6 nap múlva már csupán tompa és állandó jellegű vesetáji nyomásérzés marad vissza. A görcsös fájdalom után visszamaradó tompa vesetáji fájdalmak mögött az a pathologiai jelenség áll, hogy a nyirokerek kitágulásával kóros nedvkeringési állapot következik be, amely ha változatlanul így marad, évek alatt a veseállomány teljes eltűnésével fejeződik be. Szerencsére a vesekő okozta elzáródáskor hydronephrosis ritkán alakul ki azért, mert a rendkívül heves kezdeti fájdalmak és egyéb tünetek a beteget szakorvoshoz kényszerítik és az ilyenkor végzett műtét minden operatőr számára mindig ugyanazt az érdekes morphologiai képet mutatja.

Ez a kép a következő:

Az elzáródás felett az uréterszakasz és a vesemedence a normalisnak többszörösére, ujj-vastagságnyira kitágul. A faluk elvékonyodik. A vese nagy-

ságban és súlyban általában kétszerese a normálisnak, ezért a hilusához nehezen vagy sokszor nem is lehet sérülésmentesen hozzáférni. A vesetok feszes, a veseállomány törékeny. A vese színe halványabb, foltos, a felszínen eltűntek a vena stellaták, a vese egy injectios tű szúrása nyomán alig vérzik.

Amikor azonban ebben az állapotban a vesemedencét vagy urétert az elzáródás felett megnyitjuk, onnan fecskendezve ürül ki a feszülés alatt álló vizelet. Nem kell többet, csak 10 percet várnunk ezek után, máris hozzáférünk a hilushoz, a vese szemünk láttára kisebbedik meg és felülete színessé válik.

Ilyen situatioban még nem mértük meg sem a vese vérvolumenének a változásait, sem a vérkeringésének a sebességét, sem pl. a renin termelését. Mégis a látottak és logikus gondolkodás alapján azt kell következtetnünk, hogy elzáródáskor a vérkeringés valóban meglassúbbodik, a vese vérvolumene is megváltozik. Az arteria capillarisok látszólagos megszaporodása valószínű azért következik be, mert a nagyfokú oedema által okozott nyomás a rosszul táguló vesetok miatt az oedema tömegénél is aránytalanul nagyobbá válik, tehát a vérerek is igen jelentős nyomás alá kerülnek, és a nyomás a puhafalú vénákban érvényesül elsősorban. Ha ebben az állapotban fokozott renin termelés volna és így renin kerül az interstitiumba, alig képzelhető el, hogy a vese nagyon megváltozott vér- és nedvkeringése mellett a vesének az elzáródáskor s systolés vérnyomásemelkedést a renin okozná.

1970 és 1971-ben 68 (29 nő, 39 férfi) beteget észleltünk, ill. operáltunk meg heveny veseelzáródás miatt. Közülük 5 betegnél az anamnesisükben már régi hypertonia szerepelt. Ezeket figyelmen kívül hagytuk.

A nem teljes elzáródáskor, tehát mérsékeltnek látszó nedvkeringési zavar mellett a betegek 14%-ánál észleltünk 20 Hgmm-t meghaladó és egy napig tartó systoles vérnyomásemelkedést, 86%-nál a systoles vérnyomás.emelkedés a 20 Hgmm-t nem érte el, vagy normalis maradt.

Súlyos melléktünetekkel — alig csillapítható fájdalom, hányás, haspuffadással —, kísért teljes elzáródáskor a betegek 18%-ánál volt tartósabban (2—3 napig) 20 Hgmm-nél magasabb a megszokott systoles vérnyomása, 82%-ban pedig a 20 Hgmm-t nem haladta meg vagy normális maradt, és nem változott a műtét elvégzése után sem.

Úgy véljük, hogy a 20 Hgmm körül mozgó systolés vérnyomásemelkedés nem lehet jellemző a veséből származó renin szaporulatra, sem a vese nedvkeringésében bekövetkező rendkívüli zavarokra. Különösen nem akkor, ha figyelembe vesszük azt, hogy functionalis szempontból egy szerv fogalma több a róla kialakult anatomiai és szövettani fogalomnál. A szervezet reakcióját egy szervben bekövetkezett zavarra, bizonyos mértékig meghatározza a vegetatív idegrendszer is, amely minden esetben nemcsak kapcsol, hanem korrigál is.

Ezek a kapcsolatok és korrekciók azok, amelyek a most elmondott gyakorlati megfigyelések után és azok alapján nagyon megalapozatlanná tennék a klinikus megállapítását, ha a vese elzáródásakor észlelt kisebb-nagyobb

hypertensiót csupán a vesében észlelhető tartósabb vagy átmeneti kóros jelenség megszüntetésével kívánná összefüggésbe hozni és beavatkozásával befolyásolni.

IRODALOM

Babics, A. és *Rényi-Vámos, F.:* Clinical and theoretical pictures of some renal diseases. Akademiai Kiadó, Budapest, p. 313 (1964).
Forgács, I., De Chatel, R., és *Gaál, Katalin:* Acta Physiol. Hung. **39,** 31 (1971).
Forgács, I., és *Gaál, Katalin:* Acta Physiol. Hung. **40,** 139 (1971).

Egészségügyi Minisztérium, Nemzetközi Kapcsolatok Főosztálya

EGÉSZSÉGÜGY ÉS NEMZETKÖZI SZERVEZETEK
EGÉSZSÉGÜGYI NEMZETKÖZI SZERVEZETEK

FELKAI DÉNES

Közlésre érkezett: 1972. V. 8.

A nemzetközi kapcsolatok az elmúlt néhány évtizedben rendkívül gyorsan fejlődtek. Szükségessé vált a kapcsolatok rendszerezése, szervezése, irányítása, a kölcsönös információ biztosítása. Ez a szükséglet hozta létre a nemzetközi szervezeteket. Jelenleg a világon mintegy 2000 szervezetet tartanak nyilván. Ezeknek kb. a fele a II. világháború után jött létre.

A szervezetek, intézményes állandó jellegű vagy legalább viszonylag stabil keretekben működő testületek. Nemzetközinek azokat a szervezeteket mondjuk, amelyekben alapszabály biztosította egyenlő jogok és lehetőségek mellett több, de legalább 3 ország kormányintézményei vagy társadalmi szervezetei, vagy szakemberei vesznek részt.

A múltban a nemzetközi kapcsolatok főleg politikai és gazdasági természetűek voltak, amelyek az államok népeinek kulturális és társadalmi életével egyáltalán nem törődtek. Az imperializmus korában, a XIX. sz. II. felétől, a nemzetközi, s különösen a sokoldalú nemzetközi kapcsolatok fejlesztése válik szükségszerűvé.

Az államok kapcsolatainak fejlődése mind gyakrabban vetett fel olyan kérdéseket, melyek tisztázása nem történhetett meg két állam megegyezése alapján, mert államok egész sorának érdeke fűződött azok megoldásához. Nemzetközi értekezletek, kongresszusok tartása vált szükségessé, hogy a vonatkozó kérdésekben megegyezéseket kössenek. A további fejlődés állandó intézmények létrehozását indokolta, hogy ezek határozzanak a csatlakozott államok tekintetében a területeket érintő tennivalók tárgyában, tervezeteket dolgozzanak ki, intézkedéseket foganatosítsanak a felölelt ügykörökben jelentkező teendők végzésére. Így jöttek létre a nemzetközi szervezetek.

A nemzetközi szervezeteket — a nemzetközileg kialakult osztályozás szerint — lényegében 3 fő csoportba soroljuk:

1. *az ENSZ és szakosított intézményei*

A legáltalánosabb és legfontosabb nemzetközi szervezet, az Egyesült Nemzetek Szervezete, (ENSZ), amely békeszerető államokat összefogó biz-

tosítója a nemzetközi békének és biztonságnak, bár még nem univerzális (a II. világháború óta kettéosztott államok nem tagjai).

Az ENSZ rendszeréhez tartoznak az ún. szakosított intézmények, amelyek mindegyike egy-egy szakterületet (posta, távközlés, munkaügy, egészségügy, stb.) nemzetközileg összefogó szervezet, rendeltetésének megfelelő alapszabályokkal, ügyrenddel, szervezeti felépítéssel stb.

2. *kormányközi szervezetek*

Olyan nemzetközi szervezet, amelynek a kormányok a tagjai és nincsenek bevonva az ENSZ rendszerébe, hanem önállóan működnek és külön nemzetközi megállapodás alapján és értelmében folytatják tevékenységüket. A nemzetközi kormányközi szervezetek jogi helyzetére vonatkozólag, nincs valamennyire nézve érvényes egyezmény, hanem külön megállapodások szabják azt meg. Ilyen megállapodás értelmében bírnak jogi személyiséggel abban az államban, melyben székhelyük van és élveznek bizonyos diplomáciai mentességeket, melyek célkitűzések megvalósítását elősegítik. Alapszabályaik rendelkeznek a csatlakozás, új tagok felvétele, illetőleg a tagok kilépése tárgyában, azok szabják meg más nemzetközi szervekkel való érintkezésük és kapcsolataik rendjét.

3. *nem-kormányközi szervezetek*

Ezekbe a szervezetekbe nem a kormányok küldik ki képviselőiket, hanem a vonatkozó szakterületeken működő társadalmi intézmények, egyesületek megbízottai, sőt egyes személyek (tudósok, művészek, stb.) részvételével igyekeznek ezek a nemzetközi együttműködést fenntartani és fokozni. Eredményeiknek megfelelően jelentőségük eltérő, több esetben az ilyen szervezetekben létrejött elhatározások is lényeges befolyást gyakorolnak a nemzetközi kapcsolatok fejlesztésére.

A fenti szervezetek közül csak azokkal kívánunk röviden foglalkozni, amelyeknek szorosabb kapcsolata van az egészségüggyel és amelyekkel a magyar egészségügy is együttműködik.

Az ENSZ szakosított intézményei

Az ENSZ szakosított intézményei a kormányok közötti megállapodások utján jönnek létre és szabályzatuk értelmében gazdasági, szociális, kulturális — nevelésügyi és egészségügyi téren, valamint ezekkel kapcsolatos területeken jelentős nemzetközi feladatokat látnak el.

Az ENSZ szakosított intézményei:

Nemzetközi Munkaügyi Szervezet (ILO)
Az ENSZ Élelmezési és Mezőgazdasági Szervezete (FAO)
Az ENSZ Oktatási, Tudományos és Kulturális Szervezete (UNESCO)
Egészségügyi Világszervezet (WHO)
Nemzetközi Újjáépítési és Fejlesztési Bank (IBRD)
Nemzetközi Fejlesztési Társulás (IDA)
Nemzetközi Pénzügyi Korporáció (IFC)
Nemzetközi Pénzügyi Alap (IMF)
Nemzetközi Polgári Repülésügyi Szervezet (ICAO)
Egyetemes Postaunió (UPU)
Nemzetközi Távközlési Unió (ITU)
Meteorológiai Világszervezet (WMO)
Kormányközi Tengeri Konzultációs Szervezet (IMCO)
Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (IAEA) (az egyszerűség kedvéért ide soroljuk, bár nem szakosított szervezet).

A szakosított szervezetek ügyrendjüket maguk állapítják meg az ECOSOC határozatainak figyelembevételével és annak rendszeres jelentést adva önállóan folytatják tevékenységüket.

A szervezetek felépítésének elve:

a) Közgyűlés (egészségügyi világértekezlet, nemzetközi munkaügyi értekezlet, stb.)

b) Végrehajtó Tanács (kormányzó tanács stb.)

c) Titkárság (nemzetközi munkaügyi hivatal stb.)

Magyarország részvétele az ENSZ-ben és a szakosított intézményekben:

Az ENSZ-ben és szakosított intézményeiben való részvételnek politikai és szakmai jelentősége van. Tagságunk lehetővé teszi külpolitikai célkitűzéseink megvalósítását; szocialista álláspont képviseletét a nemzetközi fórumokon; a békés egymásmellett élés elveinek érvényesítését; az antiimperialista front kialakítását a III. világgal, az imperialista manőverek leleplezését stb. A szakosított intézmények — bár egyes szocialista országok kirekesztése folytán univerzálisnak nem mondhatók — a nemzetközi életben fontos szerepet töltenek be.

Tagságunk lehetőséget ad újabb szakmai, tudományos eredmények megismerésére, tapasztalatszerzésre:

a) tagságunk lehetővé teszi, hogy szakembereinket néhány évre kiküldjük a külföldi intézményekbe munkára, ahol nemzetközi áttekintést szerezhetnek, szakmailag tovább fejlődhetnek.

b) A szakosított intézmények hazánkban rendezett tanfolyamai, szemináriumai is hozzájárulnak, a kapcsolatok fejlesztéséhez.

Az ENSZ-ben és szakosított szervezeteiben résztvevő, általában magasszintű delegációnk munkáját a szakmailag illetékes tárca és a külügyminiszté-

rium együttesen irányítják. A delegációk kiutazására a Kormány ad engedélyt és a delegációk beszámoló jelentéseit kormányszervek elé kell terjeszteni jóváhagyás végett. (M. T. 2004/1966/II. 23. sz. határozat.)

Az egészségügyet és az orvostudományt érintő ENSZ szakosított szervezete közül a legfontosabb a WHO, de bizonyos kapcsolatokat tartunk az IAEA-val, az UNICEF-el, az UNESCO-val és a FAO-val.

a) *A Nemzetközi Egészségügyi Szervezetek története*

A történelem folyamán egyre inkább felismerték azt a tényt, hogy a súlyos fertőző betegségek legyőzésének elengedhetetlen feltétele a nagyobb területeken, országosan megszervezett védekezés. Első ilyen intézkedés volt a karantén bevezetése. A karantén (vesztegzár) intézkedések eredete bizonytalan. A történészek szerint először Raguzában és Velencében vezették be a vesztegzárat, a karantént. Jelentése quarantenaria, azaz 40 nap. Ez volt a hajó izolálási periódusa, amelyek fertőzőbeteg utasokat, vagy gyanús árut szállítottak. Tapasztalat szerint ugyanis 40 nap alatt az addigi látens fertőzések manifesztekké váltak.

A XV. századtól kezdve bevezetik a Földközi Tenger melléki államok a „lazaretto" fogalmát, azaz az internálási állomásokat.

A termelési eszközök magántulajdona szétválasztja az embereket, individualistává és egoistává teszi őket. Az egyén érdeke szembekerül a közösség érdekével. A kapitalista termelési mód fejlődése létrehozza a nemzeti államokat és a nacionalizmus eszméjét, ami elősegíti az államok egymástól való elszigetelődését. A termelési mód tovább fejlődésével, a XIX. sz. II. felében, elérkezünk az imperializmus, a nagy gyarmati birodalmak korszakához. Az ipar és a technika fejlődésével megjelennek a modern közlekedési eszközök, melyek segítségével szoros kapcsolatok alakulnak ki a legtávolabb fekvő országok között. Így válik szükségessé a gyarmatbirodalmak korában megakadályozni a fertőző betegségek behurcolását az anyaországba.

A szárazföldi- és a vízi közlekedés meggyorsulásáért Európa azzal fizetett, hogy olyan járványos betegségek törtek rá, amelyeket azelőtt csak hírből ismert. 1830-ban rátört az ázsiai kolera, amely Olaszországon áthatolva elérte Lengyelországot, Oroszországot és Ausztriát, a következő évben végig pusztította Magyarországot, ugyanakkor Hamburgból hajón Angliába is behurcolták. A fertőző betegségek elleni harc nemzetközi összefogást tesz szükségessé. Az imperializmus korában tehát szükségszerűvé válik az egészségügyben is a nemzetközi összefogás, a nemzetközi egészségügyi intézmények kialakítása.

Az imperializmus korában a nemzeti eszmékkel szemben a „nemzetközi" fogalom terjed el, amelynek azonban más a jelentősége a kapitalisták és más a proletariátus szempontjából.

A termelőerők fejlődése, az élesedő osztályharc, jelentős változásokat

eredményeznek az egész társadalmi fejlődésre és így az egészségügy területére is. Az egészségügy területén eredetileg a cél az egészség helyreállítása és csak fokozatosan hódít tért a prevenció gondolata, az egészség megvédése a káros környezeti tényezőkkel szemben. A gyógyítás és a prevenció fogalma azonban egymástól külön fejlődnek: az egyén gyógyításának problémája — a világ legtöbb országában mind a mai napig — egyéni feladat marad. A prevenció, a munkásosztály fokozódó harcai következtében, állami feladattá alakult. Ez a folyamat annál könnyebben megy végbe, mert a tőkés a saját egészségét akarja védeni a fertőző betegségekkel szemben, és ezért kénytelen az ország egész lakossága számára rendszabályokat hozni. Sőt, hogy elkerüljék a nemzetközi kereskedelem, az utazások kellemetlen korlátozásait, mindinkább felmerül a nemzetközi méretekben hozandó egészségügyi rendszabályok megalkotásának szükségessége.

Az egészségügy területén az egyén és a társadalom közti egymással szembenállás, előbb-utóbb megváltozik a járványos betegségek elleni küzdelem eredménye következtében. Ez a tény azonban nem csupán azt jelenti, hogy az egészségügy területén új viszony alakul ki az egyén és a közösség között de jelentős változásokat eredményez az egészségügy egész szervezetében. Amíg az egészségügyben az egyén — helyesebben a fizetőképes egyén — a döntő láncszem, addig az egészségügyet a gyógyító munka jellemezte. Amint azonban a hangsúly az egyénről a tömegekre tolódik el, mindinkább előtérbe kerül a preventív intézkedések szükségessége. Könnyebb ugyanis a tömegek betegséggel szemben való megvédése, mint a beteg egyének tömeges gyógykezelése. A tömegek gyógyításának kérdése csak napjainkban kezd állami feladattá válni, az egyes országokban folyó osztályharc eredményeképpen. A kapitalista társadalomban így jelenik meg a prevenció, de a gyógyítás és megelőzés kérdése mindjárt el is szakad egymástól.

Az imperializmus fejlődése parancsoló jelleggel veti fel a jelentős fertőző betegségek elleni harc megszervezése szempontjából a nemzetközi védekezés feladatát. Az első nemzetközi egészségügyi konferenciát a fertőző megbetegedések terjedésének megakadályozására 1851-ben tartották Párizsban. Kétségtelen, hogy ebben az időben a legkiválóbb orvosok is igen keveset tudtak a járványos betegségek okáról és természetéről. Az eddig ismert védekezésről, a vesztegzár hatásosságáról, nagyon eltérőek voltak a vélemények. Akik mellette voltak, azt tartották, hogy a járvány közvetlen érintkezés útján terjed, akár az ember, akár az áruk terjeszthetik a fertőzést. Akik ellene voltak azt gondolták, hogy a járvány oka a légkör megváltozása és ezt nem befolyásolja sem az ember, sem a szállított áru.

A konferencia 6 hónapig tartott, és eredményeképpen létrehoztak egy Nemzetközi Egészségügyi Kódexet, amely 137 cikkelyt tartalmazott a kolera, a pestis és a sárgalázzal kapcsolatban. Az értekezleten 12 állam vett részt, de csupán 3 állam ratifikálta a megállapodást.

A fenti konferenciát számos más követte, az ezeken hozott határozatok kiegészítették az 1851-es értekezlet eredményeit. A század végére már rendelkezésre álltak mindazon tudományos ismeretek, amelyek lehetővé tették, hogy nemzetközi összefogással megakadályozzák a variola, a kolera, a pestis és sárgaláz elterjedését. Az új ismeretek eredménye volt, hogy 1907-ben Rómában új nemzetközi értekezletet tartottak. Ez az értekezlet fontos mérföldkövet jelent a fertőző betegségek elleni harc szempontjából, mert létrehozta a Nemzetközi Közegészségügyi Hivatalt (OIHP), amelynek székhelye Párizs lett. Ez volt az első egészségügyi nemzetközi szervezet és ezzel megkezdődik a reális alapokon nyugvó nemzetközi egészségügyi együttműködés. A Nemzetközi Közegészségügyi Hivatalt azzal a feladattal bízták meg, hogy tanulmányozza a fertőző betegségeket, revideálja és adminisztrálja a nemzetközi egészségügyi megállapodásokat, valamint, hogy elősegítse a járványügyi információt. Ez a szerv 40 évig működött és gondoskodott azoknak a nemzetközi egyezményeknek a végrehajtásáról, amelyek a közlekedéssel kapcsolatos járványvédelemre vonatkoztak. Munkáját a II. világháború után az Egészségügyi Világszervezet vette át.

1923-ban létrehozzák Genfben a Népszövetség Egészségügyi Szervezetét, amely már igen sokrétű munkát végez: járványügyi jelentéseket analizál, megindítja a járványügyi jelentések időszakos közleményeit, szakmai tanulmányokat kezdeményez és szakértői bizottságokat szervez. Kezdeményezésükre alakul meg az ún. technikai segély, a különböző országok megsegítésére. Munkájukat folytatja és módszereiből sokat átvett a WHO.

Ilyen előzmények után alakult meg a WHO.

b) *Egészségügyi Világszervezet (WHO)*

1946-ban alakult, szakosított nemzetközi ENSZ intézmény. Alkotmánya 1948. április 7-én lépett életbe, ettől kezdve április 7-ét ünneplik, mint a Világegészségügy Napját. Elődei: a Nemzetek Szövetségének Egészségügyi Szervezete és a Nemzetközi Közegészségügyi Hivatal. A Pánamerikai Egészségügyi Hivatal 1949-től, mint a WHO Regionális Hivatala működik.

Célkitűzések

1. A nemzetközi egészségügyi munka irányítása és összefogása.
2. Segítségnyújtás a kormányok számára egészségügyi hálózataik és szolgálataik kiépítésében.
3. A járványos betegségek elleni általános küzdelem.
4. Az egészségügyi és orvosi munkára való kiképzés széles körű támogatása.
5. A szabványosítás előmozdítása az orvosi nómenklaturák, a diagnosztikai eljárások és a gyógyszerek gyártása terén.

6. Többoldalú nemzetközi egyezmények létrehozása az egészségügy ellenőrzése és a járványok leküzdése céljából.

7. A lelki egészség védelme, különösen az emberek egymás közötti harmonikus kapcsolatai érdekében.

8. Az egészségügy érdekében dolgozó tudományos és szakmai intézmények közötti együttműködés előmozdítása.

9. A többi szakosított intézménnyel együtt szüntelen törekvés arra, hogy világszerte megjavuljon az emberek táplálkozása, egészségügyi szolgálata, lakásügye, üdültetése, gazdasági és munkakörülményei.

10. Adminisztratív szervek működtetése egészségügyi, járványügyi statisztikák stb. készítése céljából.

Tagság

Az ENSZ tagállamai automatikusan tagjai, ha a Szervezet Alkotmányát elfogadták. Nem-ENSZ-tag országok akkor lesznek tagok, ha a kérésüket egyszerű többséggel a Világegészségügyi Értekezlet megszavazza. Olyan területek vagy területcsoportok, melyek nem önállóan intézik nemzetközi kapcsolataikat, társult tagok lehetnek, ha a nemzetközi kapcsolataikért felelős WHO-tag ország, ezt kéri. 1971-ben a WHO tagjainak száma 129, a társult tagok száma 3.

Felépítés

Világegészségügyi Értekezlet, a tagállamok küldötteiből áll és évente ül össze. Részt vehetnek rajta azoknak a kormányközi és nem-kormányközi szervezeteknek a képviselői is, amelyek hivatalos kapcsolatot tartanak a WHO-val. A Világegészségügyi Értekezlet Főbizottságot, Jelölő- és Mandátumvizsgáló Bizottságokat állít fel. Az Értekezlet meghallgatja a főigazgató beszámolóját az elmúlt év szakmai programjáról és költségvetéséről, és meghatározza a Szervezet általános politikáját, programját és költségvetését a következő évre. A részletes vita a Program- és Költségvetési — illetve az Adminisztratív — Jogi és Pénzügyi Bizottságokban folyik. Külön megbeszélésre kerül a nemzetközi egészségügy egy-egy aktuális problémája — nem hivatalos tárgyalás keretében — ún. technikai vitaként.

A Végrehajtó Tanács 24 személyből áll, akiket a Közgyűlés által megválasztott 24 állam delegál; ezek a munkában, mint magánszemélyek vesznek részt és nem mint a küldő állam képviselői. A Végrehajtó Tanács gondoskodik a Közgyűlés határozatainak végrehajtásáról, sürgős esetekben azonnal intézkedik.

Titkárság

Magában foglalja a főigazgatót és a nagylétszámú szakmai és igazgatási személyzetet. A főigazgatónak van közvetlen alárendelve a külső kapcsolatok és a tájékoztatási osztály. A főigazgató helyettesek a következő osztályokat

ellenőrzik: oktatás- és továbbképzés, egészségvédelem, közegészségügyi szolgálat, biológia- és pharmacologia, fertőző betegségek, maláriafelszámolás, igazgatási, személyzeti, költségvetési és pénzügyi, kiadószolgálat, egészségügyi ellátás, értékelő, kutatástervezés és koordinálás, összekötő osztály az ENSZ-el, jogi, számvevő és gépifeldolgozás.

Az egyes tagállamok képviselőiből álló Szakértő Bizottságok dolgozzák ki a feladatokat. 44 Szakértő Bizottság működik, ezek a következők: fertőző betegségek elleni harc, közegészségügyi szolgálat, humángenetika, sugárzás-egészségügy, cardiovascularis és krónikus degeneratív megbetegedések, ápolónőképzés, táplálkozás, rehabilitáció, stb. 1971-ben az összes szakértők létszáma meghaladja a 2600-at.

A WHO az egész világra kiterjedő kutatási programot hajt végre a referencia központok és a kollaboráló laboratóriumok segítségével ezeknem a WHO, hanem az egyes nemzeti államok intézetei. A WHO tudományos kutatási programját az „Orvosi Kutatások Tanácsadó Bizottsága" irányítja.

A WHO programjának a végrehajtása a Regionális Bizottságok irányítása alatt működő Regionális Irodák feladata. Az Alkotmány értelmében az Egészségügyi Világértekezlet 6 földrajzilag meghatározott regióra osztotta a világot. A Regionális Bizottságok a regióhoz tartozó rendes tagok és társult tagok képviselőiből áll, ezek évente egyszer ülnek össze. A Területi Hivatal élén, a regionális igazgató áll.

A WHO központja Genfben van.

Regionális Irodák:

Afrika: Brazzaville
Amerika: Washington
Kelet-Földközi-Tengeri: Alexandria
Európa: Kopenhága
Délkelet Ázsia: New-Delhi
Nyugat-Csendes-Óceáni: Manila

A Szervezet tisztviselőinek száma 1971-ben kb. 5000 fő, ebbe nincsenek beleszámolva az ún. hosszabb vagy rövidebb ideig működő konzultánsok.

Hivatalos nyelv: a Közgyűlésen és a Végrehajtó Tanácsban: kínai, angol, francia, orosz, spanyol; munkanyelv: az angol és francia.

P é n z ü g y e k

A rendes és társult tagok tagdíjat fizetnek a Közgyűlés által meghatározott arányban. Minthogy a WHO résztvesz az ENSZ Fejlesztési Programjában, bizonyos összegeket bocsátanak rendelkezésre tevékenysége biztosítására mind az ENSZ Speciális Alap, mind a Technikai Segélyprogram. Az egészségügy fejlesztésére szolgáló ún. Önkéntes Alapot, a tagországok kormányai biztosítják. Az 1972. évre jóváhagyott költségvetés több mint 82 millió dollár.

Kormányközi Kapcsolatok (IGO)

1948. július 10-én az I. Világegészségügyi Értekezlet határozatot fogadott el, amelynek értelmében a WHO az ENSZ Szakosított Szervezete lett. A WHO effektív kapcsolatokat hozott létre és szorosan együttműködik az ENSZ más specializált szervezeteivel, mint ILO, FAO, UNESCO stb., ill. kormányközi szervezetekkel, mint a Katonaorvosok és Gyógyszerészek Nemzetközi Bizottságával, az Ipari Tulajdon Védelmének Nemzetközi Egyesületével, az Arab Államok Ligájával stb.

Nem-kormányközi kapcsolatok (NGO)

Az Alkotmány 71. cikkelye értelmében az Egészségügyi Világértekezlet bizonyos kritériumokat határozott meg a WHO-nak a nem-kormányközi szervezetekkel való kapcsolataira. A Végrehajtó Tanács megvizsgálja a kéréseket és dönt, hogy a nem-kormányközi szervezet megfelel-e a felvételhez szükséges feltételeknek. Csupán igen kivételes esetekben lépnek kapcsolatba nemzeti szervezetekkel. A WHO jelenleg (1971) 85 nem-kormányközi szervezettel tart kapcsolatot. A nemzetközi nem-kormányközi szervezetek képviselőt küldhetnek a Közgyűlésre vagy más rendezvényre, szavazati jog nélkül. Ezek a szervezetek nem kapják meg a bizalmas kiadványokat, de memorandummal fordulhatnak a főigazgatóhoz, aki dönt arról, hogy körözteti vagy nem a beadványokat.

A WHO munkájában jelentős eredmények születtek az egészségügyi világstatisztikák összeállítása terén, a biológiai és gyógyszerekre vonatkozó szabványosítás ügyében, az egyes országokban folyó tudományos kutatás támogatása során. A tanácsadói és közvetlen segélynyújtási tevékenység keretében a WHO a fejlett országok egészségügyi eredményeit igyekszik a kevésbé fejlettek számára hasznosítani, szakértőket küld, ösztöndíjakat adományoz, és igyekszik az egészségügyi hálózatot korszerű színvonalra emelni. Tájékoztató és dokumentációs központja a nemzetközi egészségügyi tapasztalatcsere szolgálatában áll. Kiadványai havi és heti, elméleti és gyakorlati folyóiratok. (Bulletin, Chronichle, Weekly Epidemiological Record), amelyek angol és francia, részben kínai, orosz és spanyol nyelven jelennek meg. Különösen fontosak még a járványügyi statisztikák, a tudományos közlemények és az egészségügyi jogszabálygyűjtemények.

Az Egészségügyi Világszervezet más szerve

Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (IÁRC)
Székhelye: Lyon
1965. május 20-án hozták létre.

c) *Együttműködés az ENSZ szakosított szervezetei között*

Az ENSZ szakosított szervezetei között kialakult egy meghatározott munkamegosztás. Az egészségügyi kérdésekért a WHO a felelős, de egy-egy kérdés megoldása gyakran több szakosított szervezetet érint. Ezek tartoznak egymással, ill. végsősoron az egészségügyi problémákért felelős szervezettel, a WHO-val, koordinálni. Így néhány, több ENSZ szakosított szervezetet érintő egészségügyi probléma:

a gyermekek fejlődése, környezet hygiéne, táplálkozás, népesség-dinamika, kábítószer-fogyasztás, védelem a sugárzások ellen, az űr meghódítása, az ENSZ gazdasági és társadalmi programjában való részvétel.

A gyermekek fejlődése

A gyermekek fejlődésének elősegítésére hozzák létre 1946-ban az ENSZ Gyermekalapot (UNICEF).

Az első évek folyamán az UNICEF feladata volt, hogy szervezze és koordinálja a gyermekeknek nyújtandó segítséget főleg Európában, de ugyancsak Afrikában, Ázsiában és máshol. A háborúban sokat szenvedett országok gyermekeiről volt elsősorban szó és az UNICEF tejport és más fontos anyagokat juttatott, amelyek szétosztását az országok jótékony intézményei, ill. nemzeti egészségügyi szolgálataik biztosították.

A WHO és az UNICEF egyesítették erőfeszítéseiket, hogy harcoljanak a legsürgősebb fertőző betegségek ellen, amelyek között a malária, a tuberculosis és a nemibetegségek szerepeltek.

Amilyen mértékben az UNICEF programja megváltozott és a sürgős segítség helyett hosszabb távon nyújtott segélyezésre tért át, a WHO-val az együttműködés szorosabbá vált: a WHO szakértő bizottságai határozták meg az egészségügyi segélyezés elveit, az UNICEF vállalta az anyagi és a személyi feltételek biztosítását. 1950-től, amikor a háborúból eredő problémák már vesztettek jelentőségükből, az anya- és gyermekvédelem, a táplálkozás, a környezethygiéne (városok és falvak vízellátása) és az egészségügyi felvilágosítás nagyobb jelentőséget kaptak az UNICEF programjában. Ettől kezdve a kormányok és az országok helyi hatóságai, amelyek segélyezésben részesültek, aktívabban tudtak résztvenni a feladatokban és az egészségügyi szolgálatok fenntartásában. Ettől kezdve a WHO és az UNICEF közös programja foglalkozhatott az ösztöndíjasokkal és a szakemberképzéssel.

Néhány év óta az UNICEF már kevésbé érdekelt a speciális betegségek felszámolási kampányában. Az UNICEF programjában most előtérbe kerülnek a gyermekekkel való foglalkozásban olyan kérdések, amelyek már nem csupán az egészségre és a táplálkozásra vonatkoznak, hanem a gyermekek oktatásával, szakmai képzésével és szociális problémáikkal.

1967-ben az UNICEF megkezdte programjában a családtervezés megsegítését.

Környezethygiene

A környezetegészségügyi problémák megoldásában, a WHO mindig jelentős szerepet játszik. A környezethygiene kérdései majdnem minden olyan fejlesztési tervben szerepelnek, amelyek a mezőgazdasággal, az iparosítással és a városfejlesztéssel foglalkoznak. Így szoros együttműködés alakult ki a WHO, az UNICEF, az UNDP és az ENSZ között. A WHO 1959 óta segíti a kormányokat az ivóvízellátás biztosításában. Ugyancsak nagy jelentőséget tulajdonít annak, hogy a vízellátást a szemételtávolítással és a szennyvízelvezetéssel egyidőben oldják meg.

A környezethygienének egy fontos problémája a szennyeződések elleni harc, amelynek nő a jelentősége az egész világon a demográfiai és az ipari fejlődéssel. Ezekkel a kérdésekkel is már régóta foglalkoznak a WHO szakemberei. A WHO támogatja a tagállamok ilyen irányú tevékenységét, számos alkalommal hívott össze szakembereket a víz- és levegőszennyeződés kérdésében, jelentős tanulmányokat állítottak össze és számos javaslatot tettek.

1968-ban a WHO jelentést készített az ECOSOC részére — más intézményekkel együttműködve — a környezet-szennyeződésről és az ellene való harc módszereiről. Ezt követte Svédország javaslata, amelynek alapján az ECOSOC javasolta az ENSZ általános közgyűlésnek, hogy az ENSZ szervezzen 1972-ben világértekezletet az emberi környezettel kapcsolatban.

A WHO is aktívan kész részt venni ezen az értekezleten.

1968-ban az UNESCO hívott össze egy kormányközi szakértői értekezletet a bioszféra felhasználásának kérdésében.

A FAO és a WHO közösen kutatják azoknak az egészségügyi problémáknak a megoldását, amelyeket a mezőgazdaság fejlesztése jelent: pl. a mesterséges tavak létesítése a vektorok ellen intézkedéseket tesz szükségessé.

A lakás és az urbanizáció kérdései szintén lényeges helyet foglalnak el az ENSZ és a WHO közös munkáiban: tanulmányokat készítenek a kérdések egészségügyi vonatkozásairól, regionális szemináriumokat hívnak össze az ENSZ közreműködésével, a nemzeti programok tervezésének megsegítésére. Ebbe a kérdéskomplexumba tartozik a WHO egészségügyi mérnökképzési programja. Meg kell jegyezni, hogy a WHO rendszeresen ad szakvéleményt hygienés kérdésekben az ENSZ Regionális Gazdasági Bizottságai részére és egy egészségügyi mérnök állandóan részt vesz az Afrikai Gazdasági Bizottság munkájában.

Táplálkozás

A táplálkozás már a Népszövetségben is több tanulmány tárgya volt és elsőrendű helyet foglal el a FAO programjában is. Az első Egészségügyi Világ

közgyűlés 1948-ban, nagy jelentőséget tulajdonított a kérdésnek és javasolta egy közös FAO—WHO szakértő bizottság létrehozását, amely azóta is szervezi ezeket a munkákat.

1948 előtt különösen nagy jelentősége volt a kérdésnek, miután jelentős élelmiszerkészletek pusztultak el a háborúval sújtott országokban és sürgősen élelmiszert kellett szétosztani. Az UNICEF a FAO-val és a WHO-val jelentős táplálkozási programba kezdett, amelynek célja nem csupán a helyes táplálkozásra való megtanítás, de az is, hogy előmozdítsa a proteinekben gazdag táplálékok termelését is. Ennek a tevékenységnek fontos szektora új, fehérjékben gazdag anyagok létrehozása, amely kérdéssel foglalkozik a FAO, az UNICEF és a WHO közös protein konzultatív csoportja.

Igen jelentős a WHO kutatási programja a peszticideket illetően és az intézkedések kidolgozása a biztonságos használatra. A WHO létrehozott egy konzultatív szolgálatot a peszticidek tárolására, szétosztására és felhasználására. A WHO szorosan összeműködik ezen a területen a FAO-val, a Nemzetközi Munkaügyi Szervezettel és az OMCI-val. A környezet szennyeződése peszticidek által különös jelentőséggel bír és a WHO programok egyik célja olyan peszticidek kikísérletezése, amelyek sokkal érzékenyebbek a biodegradációhoz, de kevésbé toxikusak az emlősökre. Különös érdeklődést fordítottak a DDT-re arra való tekintettel, hogy az ember és a háziállatok hosszabb ideig vannak kitéve a DDT hatásának, mivel ez nagy jelentőséggel bír a malária felszámolási kampányokban.

A FAO és a WHO évek óta együttműködik nemzetközi élelmezési normák kidolgozásában és az élelmiszeradalékok toleranciahatár megállapításában, valamint a peszticidmaradékok egészségre káros hatásainak értékelésével. A Kódex Alimentarius kidolgozása megfelelően haladt.

A táplálkozás- és környezethygiene területén a WHO jelentős segítséget nyújt az ENSZ menekülteket segítő főkomisszárjának.

Népességdinamika

Az utóbbi években igen megnőtt az érdeklődés a népességdinamika iránt. Eleinte az ENSZ számos tanulmányt végzett demográfiai növekedés lehetséges okairól és következményeiről, különösképpen a jövőt illetően. Ezen a területen sok a tennivaló, meg kell javítani a demográfiai statisztikát, tanulmányozni kell bizonyos komplex kérdéseket, mint pl. a vándorlás és az urbanizáció. Tanulmányozni kell a viszonyt, a népességdinamika és a társadalom szociális fejlődése között. Az ECOSOC Populációs Bizottsága — amely minden évben összeül — irányítja ezeket a tényekedéseket és határozatot hoztak arról, hogy segíthesse mindazokat az országokat, amelyek támogatást kérnek nemzeti demográfiás politikájuk kidolgozásához.

Az utolsó tíz évben a WHO néhány tudományos csoportja tanulmányokat végzett az emberi szaporodás egészségügyi vonatkozásaira és ezeket az ENSZ

rendelkezésére bocsátották. A WHO elvi álláspontja, hogy minden ország maga kell meghatározza demográfiai politikáját azokkal a következményekkel, amellyel ez jár és a WHO csak kérésre ad szakmai tanácsokat. 1965-től kezdve számos ország kezdett családtervezési programot és gyakran fordulnak tanácsért a WHO-hoz.

A WHO a családtervezést az általános egészségügyi szolgálaton belül segíti. Alapcélkitűzése a család harmóniája és boldogsága, valamint az anya és gyermeke egészsége és jóléte.

Ami az emberi szaporodást illeti, a családtervezésben, a populációs dinamikában a WHO tanácsokkal szolgál a kormányok számára, elősegíti ezekben a kérdésekben a szakemberképzést, valamint ösztönzi és segíti az alapkutatásokat klinikai és epidemiológiai vonatkozásban.

Jelenleg az ENSZ jelentősen fejleszti a tanácsadást a demográfiai problémákban és a WHO-n kívül más intézmények is részt vesznek ebben: ILO (Orvosi ellátás a társadalombiztosítás keretében), a FAO (háztartási problémák), UNESCO (nevelési kérdések), UNICEF és mások. Számos terv létezik és a fenti nemzetközi szervezetek közös munkacsoportokat hoztak létre.

Kábítószerfogyasztás

A kábítószerfogyasztás elleni harc szintén jó példája a WHO és az ENSZ együttműködésének. Az ECOSOC-nak van egy Kábítószer Bizottsága, amely még a Népszövetség alatt is működött, és jelenleg az ENSZ szervezetének része.

A nemzetközi kábítószerkereskedelem ellenőrzésének első fázisa, meghatározni a kábítószerek orvosi célból szükséges lehetséges mennyiségeit minden államban, saját megítélésük szerint. A kormányok évente jelentést adnak a fogyasztásról, a gyártásról, a behozatalról és az exportról, az illegális kereskedelemről, amelyet felfedeztek, valamint az ellenőrzés módszereiről. Az 1961. évi Egységes Kábítószer Megállapodás helyettesít számos régebbit és célja egyszerűsíteni és hatékonyabbá tenni az ellenőrzés rendszerét.

A WHO szakértő bizottságai felülvizsgálták a speciális orvosi megelőzés módszereit. A kábítószerélvezet gyógyítását és a rehabilitációt. A szakértő bizottságok több oldalról közelítik meg az alkoholizmus és a kábítószerfogyasztás kérdését. Azok a közegészségügyi problémák, amelyeket a csillapítók és kábítószerek, valamint a hallucinogének — mint az LSD játszanak — szintén jelentősek, különösen a fiatalok között. Tanulmányozzák, hogy a közeljövőben kidolgozzanak olyan ellenőrzési módszereket, amelyek új nemzetközi megállapodás alapjai lehetnek.

Az ENSZ, a FAO és a WHO közösen vettek részt néhány technikai segélyprogramban, amelynek célja volt, segíteni a fejlődő országokat és létrehozzák a kábítószer ellenőrző rendszerüket.

Védelem a sugárzások ellen

Igaz, hogy a WHO már létrehozásától foglalkozott a sugárzás elleni védelem kérdésével, valamint a radioizotopok felhasználásával az orvostudományban, mégis csak miután megalakult 1955-ben az atomenergia békés felhasználásával foglalkozó nemzetközi szervezet, a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (IAEA), növekedett meg a WHO jelentősége ezen a területen. A WHO programja a következő kérdéseket foglalja magában: az ionizáló sugárzás specialistáinak a képzése, az atomenergiával kapcsolatos orvosi kutatások, védelem a radioaktivitás veszélye ellen (beleértve a radioaktív hulladékot), a sugárzási- és a radioizotóp egységek normalizálása, amelyeket orvosi célra használnak (ezt a feladatot a sugárzás elleni védelem Nemzetközi Bizottságára és a radiologiai mértékek és egységek nemzetközi bizottságára bízták), és a kutatások általános koordinálása.

A WHO kapcsolatokat létesített azokkal a nem-kormányközi szervezetekkel, amelyek érdekeltek a radiologiában. Jelentést készített az ENSZ Tudományos Bizottsága részére, amely az ionizáló sugárzások hatásával foglalkozik, különös tekintettel a sugárzások hatásáról az emberi öröklődésben. Több intézmény együttműködik, hogy létrehozzanak egy megfelelő rendszert az X sugárzások dózisának nemzetközi összehasonlítására. Kutatásokat kezdtek a radioaktív hulladékokkal kapcsolatban: hulladékok szétszóródása az óceánban levő áramlatok segítségével, a radioaktivitás elnyelése az emberi szervezetek által stb.

1957-ben megalakult a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (IAEA) és ezzel új fejezet kezdődött, 1959-ben a WHO és az IAEA hivatalos kapcsolatba lépett egymással és azóta is együtt dolgoznak.

Az ionizáló sugárzások elleni védelem olyan közegészségügyi probléma, amely közvetlen érinti a kormányokat. A WHO állandóan növeli együttműködését nem csupán az IAEA-val, de a FAO-val és az ENSZ Tudományos Bizottságával is. A WHO támogatásával számításokat végeznek nemzetközi vonatkozásban is.

Néhány év óta részben az IAEA-val való együttműködésben, részben az UNICEF-el, a WHO sokat foglalkozik az ionizáló sugárzások felhasználásával az orvosi radiológiai diagnosztikában, a radiotherápiában és a nukleáris medicinában. Ebből a célból technikai segélyt biztosított a tagállamoknak az ionizáló sugárzások elleni védelem kutatására, valamint készülékeket az egyéni besugárzás mérésére, véleményt nyilvánított az ionizáló sugárzás elleni védelemmel foglalkozó jogi feladatokhoz és létrehozott egy széles laboratóriumi rendszert, ahol stenderdizálják az ionizáló sugárzás mérésének az eszközeit stb.

Az űr meghódítása

Ez a terület is megérdemli, hogy megemlítsük. Az ENSZ 1958 óta érdeklődik a kérdés iránt, főleg jogászi szempontból. Azóta konzultációk folynak más vonatkozásokban is: tudományos, orvosi, meteorológiai stb. 1968-ban a WHO kiadott egy bázisdokumentumot, amely az űrkutatás biológiai, orvosi problémáival foglalkozott.

Együttműködés a különféle ENSZ szakosított szervezetek gazdasági és társadalmi szektorai között

Az ENSZ által kezdeményezett nagy tervekben — jelentős részben gazdasági és társadalmi jellegűek — a WHO közvetlenül érdekelt. Az együttműködésnek sokféle formája van:

ENSZ fejlesztési évtizedei

Az ENSZ fejlesztési évtizedei jelzik a legevidensebb együttműködést a gazdaság és a társadalom területén.

Az ENSZ feladata: a specializált intézményekkel és az egyéb szervezetekkel együtt megtalálni azokat a módszereket, hogyan segítsék a fejlődő országokat saját erőforrásaik felhasználására, hogy meghatározzák az elsőbbségi sorrendet a fejlődésben, hogy kidolgozzák a fejlesztési terveket.

A WHO pontos javaslatokat tett, hogy az egészségügy milyen módon járulhat hozzá az egyes országok fejlesztéséhez és hogy milyen módon gyorsíthatná meg a fejlődő országokban a közegészségügy és a környezethygiene fejlesztését.

Az első fejlesztési évtized (1960—1970) nem tudta elérni az összes célkitűzést, különösképpen nem azt, hogy a fejlődő országoknak nemzeti jövedelme elérje 1970-ben a minimális évi 5% növekedést. Ennek ellenére a WHO az egészségügy vonatkozásában bizonyos sikerekről számolhat be.

Az 1971-el induló II. ENSZ fejlesztési évtized tervei tovább segíti a fejlődő országokat, hogy jobban hasznosítsák saját társadalmi—gazdasági lehetőségeiket.

ENSZ fejlesztési program

A legfontosabb eszköz, hogy megvalósítsák az ENSZ fejlesztési évtizedei terveit, az ENSZ fejlesztési programja (UNDP). Ez a Technikai Segély kiszélesített programja és az ENSZ Speciális Alapja összeolvadásából keletkezett.

Ha rövid pillantást vetünk a Speciális Alap hiteleinek a szétosztására, a következő rangsorolást láthatjuk:

első hely: a mezőgazdasági termelés, a közmunkák, a szállítás, a lakásépítés, a tervezés stb.

második hely: a szakemberképzés, a szakoktatás, az alkalmazott tudományos kutatás
harmadik hely: egészségügy

Főleg a környezethygienére vonatkozó terveket támogatják és céljuk, segíteni a kormányokat az ivóvízellátás és a szemételtávolítás megoldásában. Ugyancsak támogatják a levegőszennyeződés elleni harcot és az ipari hygiene fejlesztését szolgáló terveket. Évről évre újabb terveket támogatnak az egészségügyi tervezés, közegészségügyi intézetek létrehozása, az ápolónőképzés megindítása, ill. továbbfejlesztése, a mezőgazdaság egészségügyi ellátása biztosítására, a gyógyszer minőségi ellenőrzése és a fertőző betegségek elleni harc területén.

A Speciális Alap számára a WHO által végrehajtott feladatok száma állandóan növekszik. 1968-ban pl. elfogadtak egy orvosegyetem építési tervét Kamerunban, a cél, segíteni az orvostanhallgató-képzést, az integrált oktatás megteremtését egy újonnan független afrikai államban.

Biztató tehát, hogy a Speciális Alap mind több egészségügyi tervet finanszíroz függetlenül attól, hogy melyik specializált intézmény a végrehajtó.

Egyéb szociális problémák megoldásában való részvétel

A WHO több év óta résztvesz a „Jelentés a szociális helyzetről a világon" kiadásában. Ebben az ENSZ összefoglalja mi történik a világ országaiban szociális vonatkozásban, és felsorolja a sürgős problémákat. A jelentés I. fejezete az egészségügyi helyzettel foglalkozik és ezt a WHO készíti, azokból az adatokból kiindulva, amelyeket „az egészségügyi helyzet a világon" beszámolóban állított össze. A szociális helyzettel foglalkozó jelentések mellett speciális kérdésekkel is foglalkoznak, pl. a gazdasági helyzet és a társadalmi haladás összefüggése. Ebben a munkában, amely jelentős kutatásokat követel, a helyszínen szemináriumok szervezését stb. a specializált intézmények nagy szerepet játszanak. A WHO ugyancsak tanulmányt állít össze a Szociális Fejlesztési Bizottság számára azokról a társadalmi kérdésekről, amelyek az egészségügyi szolgálat kiterjesztését érinti.

A WHO természetesen érdekelt minden olyan fejlesztési programban a falun és városokban egyaránt, amelyeket az ENSZ szervezetek támogatnak. Az alapelv, hogy koordinálják az együttműködést, hogy elősegítsék a közösségi élet tényezőinek — munka, lakás, táplálkozás, vízellátás, nevelés, egészségügy — egymással összefüggő fejlesztését.

Az ENSZ jelentős munkát folytat, hogy megakadályozza a bűnözést. Ez a munka kutatásból, szakértői összejövetelekből és periodikus konferenciákból áll. Ezekben a munkákban a WHO is részt vesz, különösképpen a fiatal-

korúak bűnözése kérdéseinek tanulmányozásában. 1958-ban a WHO égisze alatt szerveztek egy szemináriumot, amely tanulmányozta a bűnözők elmegyógyászati kezelését az európai országokban. 1961-ben a WHO kiadott egy komoly tanulmányt, amely a bűnözések megelőzéséről és a bűnösök kezeléséről szól.

Nemzetközi nem-kormányközi szervezetek

Az ENSZ meghatározása szerint mindazok a nemzetközi szervezetek, melyeket nem államoknak egymással kötött szerződése hozott létre, nemzetközi nem-kormányközi szerveknek tekinthetők. A nemzetközi nem-kormányközi szervezetek rendkívül széles körű hálózatot alkotnak.

Az ENSZ Gazdasági és Szociális Tanácsa — az Alapokmány 71. cikkében adott felhatalmazás alapján — közvetlen kapcsolatot tart fenn számos nemzetközi nem-kormány szervezettel. A nemzetközi nem-kormányszervezetek az emberi tudás és tevékenység egész területére kiterjednek és a következőképpen csoportosíthatók: *a)* politikai, *b)* társadalmi, *c)* egyházi, *d)* gazdasági, *e)* jogászi, *f)* kulturális, *g)* műszaki, *h)* tudományos, *i)* egészségügyi, *j)* sport.

A WHO, valamint az ENSZ többi szakosított intézményei, sok nem-kormányközi szervezettel folytatnak rendszeres együttműködést.

A nemzetközi nem-kormányközi szervezetek természetesen az ENSZ-től és szakosított intézményeitől függetlenül léteznek és működnek, legtöbbjük csak közvetett érintkezést tart fenn az ENSZ-szel. Közös vonásuk, hogy nevükből rendszerint kitűnik, hogy milyen cél érdekében működnek. Alapszabályaik a nevükön, céljukon és titkárságuk székhelyén kívül meghatározzák fő szerveiket, ezek találkozóinak időszakosságát, a rendszeres vagy rendszertelen időközönként kibocsátott kiadványok címét stb.

A nem-kormányközi szervezetekkel hazánkban többnyire egy-egy minisztérium vagy intézmény foglalkozik. E tevékenység részben az adminisztratív teendőkből (tagdíjfizetés, kiutazók útlevél és egyéb ügyeinek intézése stb.) részben a tartalmi kérdésekkel való foglalkozásból áll.

A nem-kormányközi nemzetközi egészségügyi szervezetek munkája rendkívül sokrétű:

1. meghatározott pénzügyi támogatást adnak nemzeti vagy nemzetközi tudományos feladatok (kutatás, intézetalapítás, műszerbeszerzés, továbbképzés, szakértői tevékenység stb.) végrehajtására.

2. Maguk a szervezetek — általában intézeti formában — végeznek tudományos kutatást.

3. Tudományos adatokat gyűjtenek, rendszereznek és terjesztenek.

4. Szervezik és koordinálják az egészségügy és orvostudományi megmozdulásokat: kongresszusokat, konferenciákat, tanfolyamokat, vitákat rendeznek.

Nemzetközi egészségügyi nem-kormányközi szervezetekkel hazánkban a MOTESZ tartja a kapcsolatot, miután e jogot az Egészségügyi Minisztérium rendeletileg átadta. 1971-ben a MOTESZ tagegyesületei és természetes személyek (a MOTESZ engedélyével) 103 nemzetközi egészségügyi nem-kormányközi szervezetnek voltak tagjai.

A nemzetközi nem-kormányközi egészségügyi és orvostudományi szervezetek szakmai értéke igen különböző, politikai értékük: állandó fórumot biztosítanak eredményeink ismertetésére, tudományos fejlődésünk propagálására. A magyar egészségügy és orvostudomány nemzetközi megbecsülése eredményeképpen több nemzetközi egészségügyi nem-kormányközi szervezet vezető testületébe magyar szakembereket választottak be.

Jelenleg a következő nemzetközi egészségügyi nem-kormányközi szervezettel van kapcsolatunk:

Sorsz.	A szervezet megnevezése	Rövidítés	A kapcsolatot tartó magyar egyesület
1.	Orvostudományi Nemzetközi Szervezetek Tanácsa	CIOMS	MOTESZ
2.	Anatómusok Társasága		MTA
3.	Nemzetközi Agykutató Szervezet	IBRO	Egyéni tagság
4.	Nemzetközi Hisztokémiai és Citokémiai Bizottság		Magyar Anatomusok, Hisztologusok és Embriologusok Társasága
5.	Nemzetközi Anatomus Szövetség		Magyar Anatomusok, Histologusok és Embryologusok Társasága
6.	Anaesthesiologiai Társaságok Világszövetsége	WFSA	Magyar Anaesthesiologiai és Reanimatiós Társaság
7.	Nemzetközi Angiológiai Unió		Magyar Angiologiai Társaság
8.	Nemzetközi Belgyógyász Társaság	ISIM	Egyéni tagság
9.	Dermatologiai Társaságok Nemzetközi Ligája		Magyar Dermatologiai Társulat
10.	Nemibetegségek és Treponémák Elleni Nemzetközi Unió	IUVDT	Egyéni tagság
11.	Nemzetközi Humán és Veteriner Mykologiai Társaság		Egyéni tagság
12.	Nemzetközi Orvosi Társaság az Életfeltételek és Egészség Tanulmányozására		Egészségügyi Szervezők Tudományos Egyesülete
13.	Nemzetközi Endokrinologiai Társaság	ISE	Magyar Endokrinologiai és Anyagcsere Társaság
14.	Nemzetközi Diabetes Szövetség	IDF	Magyar Endokrinologiai és Anyagcsere Társaság Diabetes Sectio-ja
15.	Elektroencephalographiai és Klinikai Neurophysiologiai Társaságok Nemzetközi Szövetsége		Magyar Elektroencephalographiai Társaság
16.	Nemzetközi Chemotherapiás Társaság		Egyéni tagság
17.	Élettani Tudományok Nemzetközi Szövetsége	IUPS	Magyar Élettani Társaság
18.	Nemzetközi Fogorvos Szövetség	FDI	Magyar Fogorvosok Egyesülete
19.	Nemzetközi Farmakologiai Unió	IUPHAR	Magyar Farmakologiai Társaság

Sorsz.	A szervezet megnevezése	Rövidítés	A kapcsolatot tartó magyar egyesület
20.	Caries Kutató Európai Szervezet	ORCA	Egyéni tagság
21.	Nemzetközi Logopédiai és Foniátriai Társaság	IALP	Magyar Fonetikai, Foniátriai és Logopédiai Társaság
22.	Fül-Orr-Gége Társaságok Nemzetközi Szövetsége	IFOS	Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Egyesülete
23.	Gastroenterologiai Világszövetség	OMGE	Magyar Gastroenterologiai Társaság
24.	Nemzeti—Európai és Földközi-tengeri-Gastroenterologiai Társaságok Egyesülése	ASNEMGE	Magyar Gastroenterologiai Társaság
25.	Nemzetközi Gerontologiai Társaság		Magyar Gerontol giai Társaság
26.	Nemzetközi Gyermekgyógyász Társaság		Magyar Gyermekorvosok Társasága
27.	Nemzetközi Gyógyszerész Szövetség	FIP	Magyar Gyógyszerészeti Társaság
28.	Nemzetközi Haematologiai Társaság	ISH	Egyéni tagság
29.	Közegészségügyi Társaságok Világszövetsége		Magyar Higiénikusok Társasága
30.	Neurologiai Világszövetség	FMN	Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társasága
31.	Psychiatriai Világszövetség		Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társasága
32.	Nemzetközi Neuropathologiai Társaság		Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társasága
33.	Idegsebészeti Társaságok Világszövetsége		Magyar Idegsebészeti Társaság
34.	Nemzetközi Törvényszéki és Szociális Orvosi Akadémia		Magyar Igazságügyi Orvosok Társasága
35.	Nemzetközi Iskola- és Egyetemi Egészségügyi Orvosi Unió		Fodor József Iskolaegészségügyi Társaság
36.	Nemzetközi Kardiologiai Társaság	ISC	Magyar Kardiologusok Társasága
37.	Nemzetközi Klinikai Kémiai Szövetség		Laboratoriumi Diagnosztikai Társaság
38.	Mikrobiologiai Társaságok Nemzetközi Szövetsége	IAMS	Magyar Mikrobiologiai Társaság
39.	Poliomyelitis és Rokonbetegségek Elleni Európai Társaság		Magyar Mikrobiologiai Társaság
40.	Munkaegészségügyi Állandó Bizottság és Nemzetközi Szövetség		Egyéni tagság
41.	Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Szövetség	FIGO	Magyar Nőorvos Társaság
42.	Nemzetközi Rákelleni Unió	UICC	Magyar Onkologusok Társasága
43.	Nemzetközi Cytologiai Akadémia		Magyar Onkologusok Társasága
44.	Cytologiai Társaságok Európai Szövetsége		Magyar Onkologusok Társasága, Cytodiagnosztikai Sectio
45.	Nemzetközi Orthopaed és Traumatologus Társaság	SICOT	Magyar Orthopaed Társaság Magyar Traumatologus Társaság
46.	Nemzetközi Orvostörténelmi Társaság		Magyar Orvostörténelmi Társaság
47.	Európai Pathologus Társaság		Egyéni tagság
48.	Nemzetközi Pathologiai Akadémia	IAP	
49.	Nemzetközi Rehabilitációs Társaság	ISRD	Magyar Rehabilitációs Társaság
50.	Európai Rheumaelleni Liga		Magyar Rheumatologusok Egyesülete
51.	Nemzetközi Sebész Társaság	SIC	Egyéni tagság

Sorsz.	A szervezet megnevezése	Rövidítés	A kapcsolatot tartó magyar egyesület
52.	Nemzetközi Sebész Kollégium		Magyar Sebész Társaság Nemzetközi Sebész Kollégiumi Sectio
53.	Sebész Kollégiumok Nemzetközi Szövetsége		Magyar Sebész Társaság
54.	Nemzetközi Sportorvos Szövetség	FIMS	Magyar Sportorvos Társaság
55.	Szemész Társaságok Nemzetközi Szövetsége		Magyar Szemorvos Társaság
56.	Vakság Megelőzését Szolgáló Nemzetközi Szövetség	IAPB	Magyar Szemorvos Társaság
57.	New Yorki Tudományos Akadémia		Egyéni tagság
58.	Nemzetközi Táplálkozástudományi Unio	IUNS	Magyar Táplálkozástudományi Társaság
59.	Nemzetközi TBC Elleni Unió	IUT	Korányi Frigyes TBC és Tüdőgyógyász Társaság
60.	Nemzetközi Urologiai Társaság	SIU	Magyar Urologusok és Nephreologusok Társasága
61.	Nemzetközi Nephrologiai Társaság		Egyéni tagság
62.	Nemzetközi Biometeorologiai Társaság	ISB	Egyéni tagság
63.	Európai Allergiologiai Akadémia		Egyéni tagság
64.	Nemzetközi Allergiologiai Társaság	IAA	Magyar Allergiologiai Társaság
65.	Általános Orvosok Nemzetközi Társaság	IGAM	Magyar Általános Orvosok Tudományos Egyesülete
66.	Nemzetközi Kórház Szövetség	IHF	Egészségügyi Minisztérium Orvosi Műszerügyi Intézete
67.	Egészségnevelés Nemzetközi Uniója		Egészségügyi Minisztérium Egészségügyi Felvilágosítás Központja
68.	Fogtechnikusok Nemzetközi Szövetsége	IFDT	Orvos-Egészségügyi Dolgozók Szakszervezete Fogtechnikus Szakcsoport
69.	Siketek Világszövetsége	WFD	Siketek és Nagyothallók Országos Szövetsége
70.	Röntgenasszisztensek és Röntgentechnikusok Nemzetközi Társasága	ISRRT	Orvos-Egészségügyi Dolgozók Szakszervezete Röntgen Asszisztensek Szakcsoportja
71.	Vakok Jóléti Világtanácsa, ill. Vakok Jóléti Világtanácsának Európai Bizottsága	WCWB	Egyéni tagság
72.	Nemzetközi Balneo-klimatologiai Szövetség	FITEC	Egészségügyi Minisztérium, Országos Gyógyfürdőügyi Igazgatóság
73.	Szövet-Tenyésztési Társaság		Egyéni tagság
74.	Közegészségügyi Továbbképző Intézetek		Testületi tagság
75.	Vese Társaság		Egyéni tagság
76.	Fertőző- és Élősködők Által Okozott Betegségek Tanulmányozásának Nemzetközi Társasága		Fertőző Betegek Orvosainak Társasága
77.	Nemzetközi Audiologiai Társaság	AIDI	Egyéni tagság
78.	Társadalmi Gerontológiai Nemzetközi Központ		Egyéni tagság
79.	Nemzetközi Gyógyszerészet-Történelmi Társaság		Testületi tagság
80.	Nemzetközi Vértransfúziós Társaság	SITS	Testületi tagság (egyéni tagság is létesíthető)

Sorsz.	A szervezet megnevezése	Rövidítése	A kapcsolatot tartó magyar egyesület
81.	Nemzetközi Klinikai Pathologiai Társaság	ISCP	Testületi tagság
82.	Nemzetközi Sejtbiológiai Társaság	ISCB	Egyéni tagság
83.	Nemzetközi Radiologiai Társaság		Testületi tagság (egyéni tagság is lehet)
84.	Csoport-Psychotherapia Nemzetközi Tanácsa		Egyéni tagság, testületi tagság egyaránt
85.	Európai Dializáló és Transplantáló Társaság	EDTA	Egyéni tagság (testületi tagság is létesíthető)
86.	Nemzetközi Neurokémiai Társaság		Egyéni tagság
87.	Az Orvostudomány Társadalomtörténeti Társasága		Egyéni tagság
88.	Európai Belgyógyász Szövetség		Egyéni tagság
89.	Európai Teratologiai Társaság		Egyéni tagság
90.	Európai Száj- és Maxillofacialis Sebészeti Társaság		Egyéni tagság
91.	Nemzetközi Gyermekfogász Szövetség	I.A.D.C.	A Magyar Fogászok Egyesülete Gyermekfogász Sectiójának tagsága
92.	Nemzetközi Népességtudományi Unió		Egyéni tagság
93.	Európai Klinikai Vizsgálati Társaság		Egyéni tagság
94.	Európai Sztereotaktikus és Functionalis Idegsebészeti Társaság		Egyéni tagság
95.	Az emberi alakulás tanulmányozásának és kutatásának egyesülete	FONEME	Egyéni tagság
96.	Európai Ráktársaság		Magyar Onkologusok Társasága
97.	Európai Radiologusok Társasága	EAR	A Magyar Radiologusok Társasága
98.	Nemzetközi Orvosi Rehabilitációs Társaság	IRMA	Egyéni tagság
99.	Európai Kísérletes Sebészeti Társaság		Egyéni tagság
100.	Környezeti tényezőket Kutató és Tanulmányozó Nemzetközi Tanács	CIFA	Egyéni tagság
101.	Nemzetközi Transplantációs Társaság		Egyéni tagság
102.	Nemzetközi Orvosi Aerosol Társaság	IGAeM	A „Korányi Frigyes" TBC és Tüdőgyógyász Társaság Aerosol Sectiójának tagsága
103.	Európai Kardiologiai Társaság		A Magyar Kardiologusok Társasága

IRODALOM

Act. Off. de l'OMS N°196 Project de Programm et de Budget pour 1973. Geneve, (1971).
Basic Documents, 22th Edition. Geneva, (1971).
Buza—Hajdu: Nemzetközi Jog. Budapest, (1961).
Diplomáciai és Nemzetközi Jogi Lexikon. Budapest, (1967).
Felkai, D.: Az Egészségügyi Világszervezet felépítése és működése. Eü. Dolg. Szakszervezete, Budapest, (1964).
Felkai, D.: A WHO és a Fejlődő országok. Budapest, (1967). Kézirat.
Fülöp, T.: Egészségügyi Szervezéstani és Gyakorlati Alapismeretek. Budapest, (1969).
Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság 12—612/3-et. Budapest, (1970).
Simonovits, I.: Társadalom-Egészségtan és Eü. Szervezéstudomány. Budapest, (1966).
Vingt-cinquieme anniversaire de l'Organisation des Nations Unies. Chronique OMS **24.** 11 (1970).
Zorin, V. A.: Amit a diplomáciáról tudni kell. Budapest, (1965).
Yearbook of International Organizations 12th Edition. Brussels, (1969).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Élettani Intézete, Budapest

AZ INTRARENALIS NYOMÁSGRÁDIENS, VALAMINT A SORBA-KAPCSOLT ÉRSZAKASZOK ELLENÁLLÁSÁNAK MEGHATÁROZÁSA NORMÁLIS KUTYAVESÉBEN*

BÁLINT PÉTER, az MTA lev. tagja, SZŐCS ÉVA és TARJÁN ÉVA

Közlésre érkezett: 1972. V. 12.

Az utóbbi évtizedekben egyre nagyobb számban alkalmaznak módszereket, amelyek lehetővé teszik a vesén átáramló vérmennyiség (RBF) ún. direkt (=vizeletelválasztástól független) meghatározását: a venás kifolyás közvetlen meghatározása, elektromagnetikus áramlásmérő, izotóp-francionálásos módszerek stb. Kóros körülmények között gyakran állapítható meg a glomerulus-filtráció (GFR) extrem csökkenése s ugyanakkor az arteriás vérnyomás és az RBF közel normális értékű. A jelenség magyarázatának egyik lehetősége a prae- és postglomerularis erek tónusának megváltozása.

A prae- és postglomerularis értónus viszonyának hozzávetőleges becslése történhet a GFR (inulin-, egyes speciesekben, pl. kutyában a kreatinin-clearance) és az RPF (PAH-clearance) szimultán meghatározása alapján. A két érték hányadosát filtrációs frakciónak (FF; *H. Smith*, 1951) nevezzük:

$$FF = \frac{GFR}{RPF} = \frac{C_{cr}}{C_{PAH}}. \qquad (1)$$

Miután C_{PAH} az ún. effektív plazmaátáramlás mértéke, helyesebb *effektív* filtrációs frakcióról beszélni.

A vesefiziológia egyik alaptétele, hogy bármely anyag clearance-e osztva ugyanazon anyag renalis extractiójával a *valódi* plazmaátáramlás mértéke. Ennek alapján (1) így módosul:

$$FF = \frac{C_{cr}}{C_{cr}/E_{cr}} = E_{cr} \qquad (2)$$

vagyis a GFR-mérésére alkalmas „clearance-anyagok" renalis extractiója egyben az FF mértéke, tehát megadja, hogy a vesén átáramló plazmamennyiség mekkora hányada kerül a glomerulusokban filtrációra.

* A dolgozat Bálint Péter az MTA Orvosi Tudományok Osztálya által 1972. május 10-én tartott tudományos ülésen elhangzott előadásának I. részlete.

Az FF, ill. E_{cr} normálértéke kutyában $0{,}20 \pm 0{,}01$; változásából bizonyos *qualitatív* jellegű következtetések vonhatók le a praeglomerularis (afferens) és postglomerularis (efferens+venulás) ellenállás viszonylagos értékére. *Quantitatív* következtetésekhez csak akkor juthatunk, ha megoldjuk a következő egyenletet:

$$R_{ren} = \frac{P_{art} - P_{gl}}{RBF} + \frac{P_{gl} - P_{ir}}{RBF} + \frac{P_{ir} - P_{ven}}{RBF} = \frac{P_{art} - P_{ven}}{RBF}, \qquad (3)$$

ahol RBF a direkt úton meghatározott véráramlás, p_{art}, ill. p_{gl}, ill. p_{ir}, ill. p_{ven} az a. renalisban, ill. a glomerulus-capillarisokban, ill. a peritubularis capillarisokban, ill. a v. renalisban uralkodó nyomás. A p_{art} (= a systemás arteriás vérnyomás) és p_{ven} mérése nem okoz problémát. A peritubularis capillarisokban uralkodó nyomás (p_{ir}) kutyában, ill. emberben megközelítő pontossággal meghatározható a v. renalison keresztül felvezetett katéterben észlelhető ún. wedged-pressure mérése alapján.

A probléma a glomeruluscapillaris-nyomás (p_{gl}) meghatározása; közvetlen mérése emlősben eddig nem valósult meg. Alábbi kísérleteink *Gertz* és mtsai (1966) megfigyeléséből indultak ki: patkányban végzett punctiós kísérletek során megállapították, hogy ureterelzárás után, kb. 90 Hgmm arteriás vérnyomás-szint alatt a glomeruluscapillaris-nyomás gyakorlatilag megegyezik az arteriás nyomással, vagyis az autoregulatiós-sáv alatt (kb. 90 Hgmm) a nyomásesés az afferens arteriolában elhanyagolható. Alapvető összefüggés értelmében:

$$GFR = k\,(p_{gl} - p_{ir} - p_{co}) = k \cdot p_{eff}, \qquad (4)$$

ahol p_{ir} a Bowman-tokban uralkodó nyomást, p_{co} a plazmafehérjék kolloid-ozmotikus nyomását jelenti. A p_{ir} irodalmi adatok szerint (l. a discussiós részben) azonosnak vehető a wedged pressure-rel, a GFR akut kísérletben a direkt meghatározott RPF és E_{cr} alapján számítható. A (4) tehát két, közvetlen meghatározással nem mérhető adatot tartalmaz: p_{gl}-t és a k-arányossági tényezőt, amely utóbbi azt fejezi ki, hogy az adott vesében 1 Hgmm effektív filtrációs nyomás (p_{eff}) hány ml/min filtrátumot produkál.

A *Gertz*-hypothesis szerint 90 Hgmm alatt $p_{gl} \sim p_{art}$, vagyis k a többi adat birtokában kiszámítható. A további (és kísérleteink során bizonyított) feltételezésünk az volt, hogy egyugyanazon kísérletben k értékét az aktuális arteriás nyomás free flowban sem befolyásolja. Ha tehát a hypotoniás periodusokban free flowban k-t meghatároztuk, úgy módunkban van bármely arteriás nyomásszinten (4) alapján p_{gl} kiszámítására. Ebben a dolgozatban normális kutyák normohydrált és mannittal-terhelt állapotában talált adatainkat közöljük.

Módszerek

Kísérleteinket mindkét nemű korcs kutyákon végeztük. Az állatok a kísérlet előtt 16 órával kaptak utoljára enni; vizet mindvégig szabadon fogyaszthattak: *normohydrált* állapotról beszélünk. Pentobarbital (0,03 g/kg) narkózisban, madianlaparotomiás metszésből hatolunk be, majd kívülről szabályozható szorítót helyezünk az aorta veseerek eredése *fölötti* szakaszára; a bal v. renalist plasztikcsővel a v. jugularis externával kötjük össze. A plasztikcsőbe 3 T-elágazást iktatunk: (1) az egyik leágazás fiziológiás sóoldattal töltött bürettával van összekötve: a folyadékszint magassága a v. renalisban uralkodó nyomás (p_{ven}) mértéke; (2) a második leágazáson keresztül vékony (nr. 5) katétert vezetünk be és azt a vesében óvatosan addig toljuk előre, amíg vége valamelyik mélyvenában akad el; ha a katéter vége megfelelő helyen van (v. arcuata, ill. v. interlobularis) a nyomás 15—20 Hgmm-rel haladja meg a v. renalisban uralkodó nyomást; a katéter külső végét Elema—Schönander elctromanometerrel kötjük össze; az így mért nyomást „intrarenalis nyomás"-nak nevezzük és p_{ir}-rel jelöljük; (3) a plasztikcső harmadik leágazása a vese véráramlásának direkt meghatározását, valamint vesevenás vérpróbák vételét teszi lehetővé.

Az arteriás vérnyomást az a. femoralisba kötött higanyos vérnyomásmérővel mérjük (p_{art}). A vérvételek, ill. infúziók céljára a megfelelő arteriákat, ill. venákat kanülözzük. A plazmában a szokásos kreatinin-koncentrációt előadag, majd folyamatos infúzió formájában biztosítjuk. A vizeletet a vesemedencébe felvezetett ureterkatéterrel gyűjtjük. A véralvadást kb. 3 mg/kg heparin iv. bevitelével gátoljuk. A vizelet és az arteriás, ill. vesevenás plazma kreatinin-koncentrációját *Bálint* és *Visy* (1965) szerint határozzuk meg. (Kísérleteink során inulin- és PAH-infúziót is adtunk; az ezekkel kapcsolatos eredményeket ebben a dolgozatban nem értékeljük.)

A plazmafehérjék kolloid-ozmotikus nyomására (p_{co}) a plazmafehérje-szint alapján következtetünk: 4%, ill. 5%, ill. 6% plazmafehérje 15, ill. 18, ill. 21 Hgmm p_{co}-nak felel meg; a kapott értéket (tekintettel a glomerulusokban történő „plazmakoncentrálódásra") 1,06-dal (ha $E_{cr} \sim 0{,}10$), ill. 1,13-dal (ha $E_{cr} \sim 0{,}20$), ill. 1,22-dal (ha $E_{cr} \sim 0{,}30$) szorozzuk.

Az összes nyomásértékeket a vesehilus szintjére vonatkoztatjuk. A statisztikai értékelés („t"-próba, variantia-analízis, regressiós összefüggések stb.) *Cavalli-Sforza* (1965) könyvében megadott módszerek alapján történt.

A kísérlet egyes fázisai: valamennyi fázisban a vizelet elfolyás szabad, ún. free-flow-körülmények állnak fenn; csak az utolsó fázisban (V) dolgozunk stop flow-körülmények között.

I. *Normotensiv fázis.* A vizeletet 10—15 percig gyűjtjük. E periódus alatt 2-ízben veszünk arteriás és vesevenás vérpróbákat és közben *direkt* módszerrel mérjük RBF-et. A nyomásértékeket (p_{art}, p_{ir}, p_{ven}) ismételten leolvassuk.

II. *Hypotensiv fázis.* Az aortára helyezett szorítóval az alsó testfél arteriás nyomását (1) 70—80, majd (2) 50—60 Hgmm-re állítjuk be. Az egyes hypotensiv fázisokat 5—10 percig tartjuk fenn. Mindegyik nyomásszinten leolvassuk a megfelelő nyomásokat, meghatározzuk RBF-t és arteriás, ill. vesevenás vért veszünk analízisre.

Az aorta-szorítót felengedjük, a megfelelő intenzitású mannitdiuresist 20%-os, fiziológiás sóoldatban oldott mannit iv. infúziójával biztosítjuk: 8 ml/kg előadag után 0,08 ml/kg/min folyamatos infúziót adunk.

III. *Mannitos normotensiv fázis.* Pontosan ugyanazokat a beavatkozásokat végezzük, mint a kísérlet I. fázisában.

IV. *Mannitos hypotensiv fázis.* Pontosan ugyanazokat a beavatkozásokat végezzük, mint a kísérlet II. fázisában.

Ezek után az aorta-szorítót felengedjük, majd az ureterkatéter külső végét az electromanometerrel kötjük össze, vagyis az uretert zárjuk (stop flow). Az ureter- (pyelon-) nyomás gyorsan emelkedik és kb. 10—15 perc alatt stabilizálódik.

V. *Mannitos normotensiv stop flow fázis.* Ugyanazokat a beavatkozásokat végezzük, mint a kísérlet I., ill. III. fázisában. A stabilizálódott ureternyomást (p_{ur}) is leolvassuk. Ebben a fázisban a már stabilizálódott ureternyomás követi az arteriás nyomás esetleges ingadozásait.

Nem minden esetben volt módunkban, ill. állt szándékunkban a „komplett" kísérlet (I—V. fázis) elvégzése. Egyes esetekben elhagytuk az aorta-szorító felhelyezését (elmarad a II. és a IV. fázis), máskor csak a mannit-terheléses periódusokra voltunk kíváncsiak (elmarad az I. és II. fázis) stb.

VI. *Ún. águlekötéses fázis.* Egyes kísérletekben (összesen 8 eset) a kísérlet I. és II. fázisa után az a. renalis egyik főága köré előzetesen vezetett fonalat meghúztuk és ezzel mintegy „funkcionális parciális nephrectomiát" végzünk. A kísérletet néhány perc múlva az I. fázisnak megfelelő módon folytattuk, majd az aorta-szorító alkalmazásával a II. fázis egyes lépéseit ismételtük.

A GFR, ill. RBF, ill. perc-diuresis (V/min) értékeket 100 g vesesúlyra számítottuk át *k*-értékeink tehát ugyancsak 100 g vesére vonatkoznak. Az ellenállást R-egységekben fejezzük ki: az adott érszakaszra eső Hgmm-ben kifejezett nyomáskülönbséget osztjuk az 1 kg vese 1 *másodpercre* átszámított véráramlásával. Ellenállásértékeink dimenziója tehát Hgmm · s · · cm^{-3} per kg-vese.

Kísérleti eredmények. Az aorta-leszorításos kísérletek értékelése

A glomeruluscapillaris-nyomás, ill. a *k* permeabilitási konstáns szimultán meghatározása a kísérletek II., ill., IV. fázisában (hypotensiv periodusok) nyert adatok alapján történik. A meghatározás alapegyenlete:

$$GFR = k\,(p_{gl} - p_{ir} - p_{co}) = k \cdot p_{eff}. \qquad (4)$$

Az értékelés előfeltétele: (1) a normotensiv állapotban az érellenállás $\left(R_{ren} = \frac{p_{art} - p_{ven}}{RBF}\right)$ ne térjen el lényegesen a normál-átlagtól (l. III. táblázat R_{total} értékeit); (2) a hypotensiv fázisban R_{ren} legyen *kisebb*, mint a normotensiv fázisban; (3) a két hypotensiv-lépcsőben R_{ren} csak lényegtelenül különbözzék. Ilyen előfeltételek mellett 34 normohydrált és 23 mannittal terhelt kutya adatait értékeljük. A meghatározás és a számítás menetét a normohydrált sorozat adatainak alapján vezetjük le; a mannit-terheléses periódusok értékelése kapcsán csak az eltéréseket emeljük ki.

A *Gertz*-hypothesis szerint hypotoniában stop flowban az arteriás és a glomeruluscapillaris-nyomás patkányban gyakorlatilag megegyezik. E tétel érvényességét *kutyában* free flow-körülmények között bizonyítanunk kell. Ezért kétféle hypotensiv vérnyomásszinten (70—80, ill. 50—60 Hgmm) határoztuk meg a paramétereket és *feltételezzük*, hogy p_{gl} minden hypotensiv szinten adott értékkel (*a* Hgmm) kisebb, mint p_{art}, vagyis $p_{gl} = p_{art}$-*a*. Ennek megfelelően két, 2 ismeretlent tartalmazó egyenletet állítunk fel (*Bálint* és mtsai, 1971):

$$\left.\begin{aligned} GFR_1 &= k\,(p_{art_1} - a - p_{ir_1} - p_{co_1}) \\ GFR_2 &= k\,(p_{art_2} - a - p_{ir_2} - p_{co_2}). \end{aligned}\right\} \qquad (5)$$

Az 1, ill. 2 alsó index a magasabb, ill. alacsonyabb hypotensiv szinten mért adatokat jelenti. Számítástechnikailag kétféle módon jártunk el: (1) Minden egyes kísérletben (5) alapján számítjuk *k*-t és *a*-t: a 34 kísérlet alapján meghatározott adatok középértékét (±SD) az I. táblázat alsó részében k_{sum} és a_{sum} jelzéssel jelöljük: $a_{sum} \sim 0$. (2) Minden kísérletben a limine feltételezzük, hogy $a = 0$, vagyis $p_{gl} = p_{art}$. A 68 kísérlet (a magasabb, ill. alacsonyabb hypotenzív szinten 34—34 megfigyelés) alapján számítjuk, GFR (ordináta) és $p_{eff} = p_{art} - p_{ir} - p_{co}$ (abszcissza) regressiós összefüggését. A regressiós egyenletet l. a II. táblázat 2. sorában; a regressiós coefficiens

I. táblázat

A glomerulus permeabilitási konstansának (k) értéke különböző kísérleti körülmények között

$\bar{x} \pm s$

Normotensiv sorozat			
$k = GFR\ (p_{gl} - p_{ir} - p_{co})$	normohydrált	mannittal terhelt	a különbség szignifikanciája
	n=34	n=23	
k_{sum}	1,14±0,37*	0,91±0,29	++++
k_{regr}	1,18±0,12	0,92±0,10	neg
a_{regr}	+2 Hgmm	−3 Hgmm	
$k_{manit-stop}$	—	0,88±0,35*	neg
Hypotensiv sorozat			
$k = GFR\ (p_{art} - a - p_{ir} - p_{co})$	normohydrált	mannittal terhelt	a különbség szignifikanciája
	n=34	n=23	
k_{sum}	1,14±0,37	0,91±0,29	++++
a_{sum} Hgmm	+0,4±12	−0,4±9	neg
$k' = GFR/(p_{art} - p_{ir} - p_{co})$	n=68	n=46	
k'_{sum}	1,08±0,55	0,91±0,33	neg
k'_{regr}	0,90±0,13	0,77±0,09	neg
a'_{regr}	−5 Hgmm	−3 Hgmm	

Szignifikancia-jelzések: $p < 0{,}001$: ++++; $p > 0{,}05$: neg.

A *-gal jelzett középértékek között: $p < 0{,}01$; az azonos függélyes oszlopban levő k, ill. k′ értékek közt nincs szignifikáns különbség.

Az *a* Hgmm jelzi azt a pontot, ahol a regressiós egyenes az x-tengelyt metszi.

II. táblázat

Regressiós összefüggések GFR és p_{eff} között

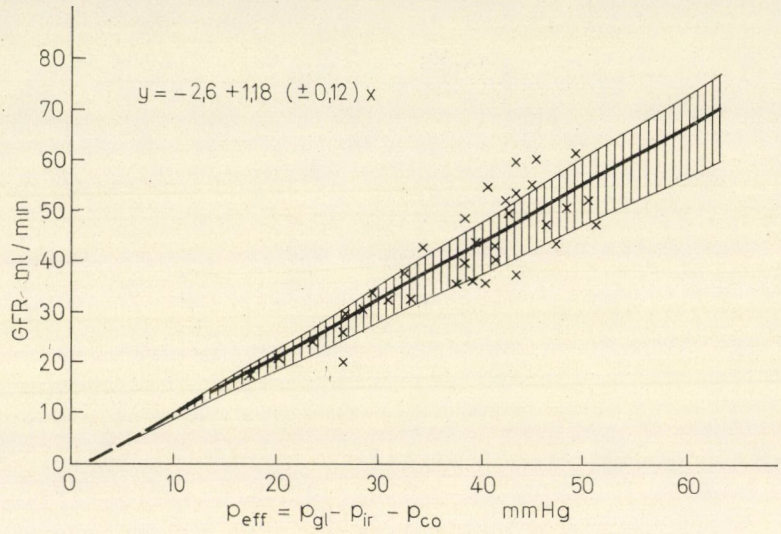
Kísérlet fázisa	n	$Y = a + b(\pm s_b)\,x$	y	x
Normotensiv, normohydrált	34	$Y = -2{,}6 + 1{,}18\ (\pm 0{,}12)\,x$	GFR	$p_{gl} - p_{ir} - p_{co}$
Hypotensiv, normohydrált	68	$Y = 4{,}5 + 0{,}90\ (\pm 0{,}13)\,x$	GFR	$p_{art} - p_{ir} - p_{co}$
Normotensiv, mannit	23	$Y = 2{,}8 + 0{,}92\ (\pm 0{,}10)\,x$	GFR	$p_{gl} - p_{ir} - p_{co}$
Hypotensiv, mannit	46	$Y = 2{,}4 + 0{,}77\ (\pm 0{,}09)\,x$	GFR	$p_{art} - p_{ir} - p_{co}$

(k'_{regr}; I. táblázat) nem különbözik szignifikánsan a 68 k′-érték középértékétől (k'_{sum}); a regressiós egyenes a nyomás- (x-) tengelyt −5 Hgmm-nél metszi. Figyelembe véve a kísérleti adatok meghatározása, valamint a regressiós számítás által adódó hibalehetőségeket, megállapíthatjuk, hogy *Gertz* feltételezése, amelynek értelmében stop flowban a hypotensiv fázisokban $p_{gl} = p_{art}$, kutyában free flowban is érvényes.

A továbbiakban az I. (normotensiv) fázisban (4) alapján számítjuk p_{gl}-t, amennyiben minden egyes kísérletben a hypotenziv fázisokban meghatározott k-értéket helyettesítjük be. (Az I. táblázat felső és alsó részének 1. sora

definíciószerűen azonos!) Az egyes pontokat, valamint az azok alapján számított regressiós egyenest ($b \pm s_b$) az 1. ábra, ill. II. táblázat mutatja. A regressiós coefficiens (k_{regr}) megegyezik a hypotenziv fázisok alapján számított középértékkel (k_{sum}) és a regressiós egyenes az x-tengelyt +2 Hgmm-nél metszi, vagyis $a \sim 0$.

Teljesen azonos módon és azonos számítástechnikával határozzuk meg a mannittal terhelt kutya veséjének *k*- és *a*-értékeit. A hypotenziv, ill. normoten-



1. ábra. GFR és effektív filtrációs nyomás regressziós összefüggése normotensiv, normohydrált kutya veséjében. A sraffozott terület a regressiós coefficiens szórása alapján számítva.

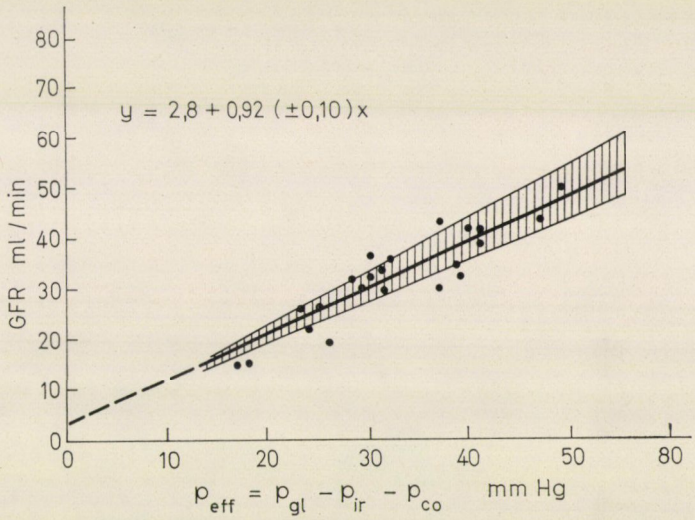
ziv periódusokra vonatkozó középértékeket, valamint a megfelelő regressiós egyenleteket az I. táblázat 2. oszlopa, ill. a II. táblázat megfelelő sorai mutatják. A hypotenziv periódusban nyert egyes k-értékek alapján számítjuk a normotensiv p_{gl}-értékeket és megállapítjuk, hogy k_{sum} és k_{regr} értéke megegyezik (2. ábra); a regressiós egyenes az x-tengelyt −3 Hgmm-nél metszi, tehát $a \sim 0$.

A mannit stop flow-periodusok értékelhetősége. Winton (1937) közlése óta számos szerző (*Hinshaw* és mtsai, 1960; *Schirmeister* és mtsai, 1962; *Selkurt* és mtsai, 1965; *Gertz* és mtsai, 1966) erősítette meg a felfogást, amely szerint ureter-elzárás után a már stabilizálódott ureternyomás és a kolloidozmotikus nyomás összege megfelel a glomeruluscapillaris-nyomásnak ($p_{gl} = p_{ur} + p_{co}$). E megállapítás előfeltétele, hogy az adott időpontban már ne legyen glomerulus-filtráció; ez a feltétel gyakorlatilag csak erélyes ozmotikus diuresissel biztosítható.

Ha *feltételezzük* (*Gertz* és mtsai, 1966), hogy az ureter-elzárás *nem* befolyásolja az eredetileg fennálló glomeruluscapillaris-nyomást, akkor a mannit-terhelés után a free flow állapotra jellemző permeabilitási konstans (k) kiszámítható:

$$GFR = k\,(p_{ur}+p_{co}-p_{ir}-p_{co}) = k\,(p_{ur}-p_{ir}), \qquad (6)$$

ahol a GFR a free flowban mért filtráció, p_{ir} a free flowban mért intrarenalis



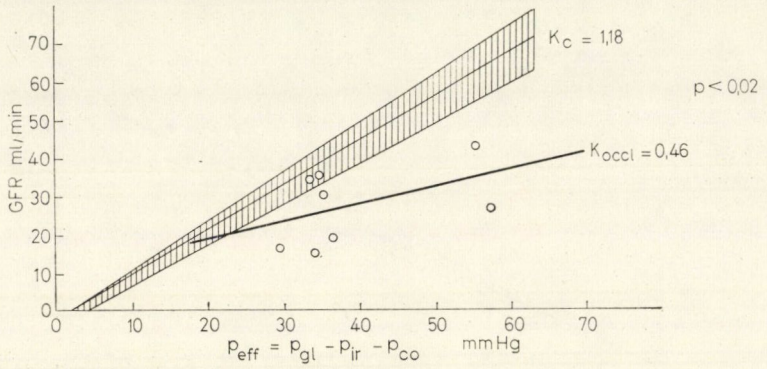
2. ábra. GFR és effektív filtrációs nyomás regressiós összefüggése normotensiv, mannittal terhelt kutya veséjében. A sraffozott terület a regressiós coefficiens szórása alapján számítva

nyomás és p_{ur} a stop flow alatt stabilizálódott ureter-nyomás. A (6) alapján számított permeabilitási konstáns ($k_{mannit-stop}$) középértéke ($\pm$SD) 0,88$\pm$0,35, ami azonos a leszorításos technika alapján nyert k-értékkel. Az eljárás kétségtelen előnye egyszerű kivitelezhetősége: mannit-terhelés után 1—1 free flow, ill. stop flow periodus alapján az adott kísérleti körülmények között fennálló permeabilitási konstans, valamint a glomeruluscapillaris-nyomás kiszámítható.

A $k_{mannit-stop}$ értéke szignifikánsan különbözik a normohydrált sorozatban meghatározott *k* értékektől, tehát a mannit-terhelés alapján nyert eredményekből csak nagyon is megközelíthető jelleggel következtethetünk a normohydrált, free flow körülmények közt fennálló glomeruluscapillaris-nyomásra: elemi matematikai meggondolásokból következik, hogy a reálisnál kisebb számértékű k-értékek alapján a glomeruluscapillaris-nyomás a ténylegesnél magasabbnak adódik. Mindazonáltal kóros körülmények között, je-

lentősen csökkent GFR mellett, a mannit-free, ill. -stop alapján meghatározott *k* alapján a normohydrált állat veséjének *k* értékét viszonylagos pontossággal közelíthetjük meg.

Az „áglekötéses" kísérletek értékelése. A permeabilitási konstans (k) voltaképpen *két* tényező szorzata, amennyiben értékét a glomerulusmembrán permeabilitása (P-faktor) és a filtráló felület nagysága, ill. a filtráló glomerulusok száma (S-faktor) egyaránt befolyásolja. Az a. renalis egyik főágának lekötése akut kísérletben kétségtelenül csökkenti a funkcionáló glomerulusok számát, tehát a filtráló felület nagyságát (S-faktor).



3. ábra. GFR és effektív filtrációs nyomás regressiós összefüggése az a. renalis egyik főágának lekötése után. A halványan sraffozott terület a normálvese adatainak szórását jelzi

A „leszorításos" technika alapján nyert k-értékek (regressiós számítás) középértéke ($\pm$SD) az ágleköteses periodusban $0{,}46 \pm 0{,}36$, ami szignifikánsan különbözik az intakt vérellátású normális vesék $1{,}18 \pm 0{,}12$-es k-értékétől ($p < 0{,}02$). A regressiós egyenest a 3. ábra mutatja.

Az eredmények megbeszélése

Kísérletsorozatunk célja normohydrált, ill. mannittal terhelt kutya veséjében az intrarenalis (glomeruluscapillaris- és peritubulariscapillaris-) nyomásértékek, valamint a glomerulus permeabilitási konstansának ($k = P \cdot S$) meghatározása.

I. *A glomeruluscapillaris-nyomás. Winton* (1937; 1956) izolált, majd in situ kutyavesében végzett vizsgálatok alapján a normális glomeruluscapillarisnyomást az arteriás nyomás kb. $^2/_3$-ának megfelelő értékre (normálisan 70—80 Hgmm) becsüli. *Gertz* és mtsai (1966, 1969) patkányban 88 Hgmm-t, ill. 76 Hgmm-t talált. *Abe* és mtsai (1970) ugyancsak a *Gertz*-hypothesis alapján dolgoznak és az általunk használtaktól eltérő paraméterek, ill. formulák alapján a mienkéhez hasonló következtetésekhez jutnak.

A *Gertz*-hypothesis alkalmazhatóságát a kutyavesére kísérleteink hypotensiv-fázisai alapján bizonyítjuk: a *két* egyenlet alkalmazása (5) lehetővé teszi minden egyes kísérletben *k* és *a* értékének számítását. Az a ~ 0 az egyes értékek szummálása és a regressziós egyenesen origón való áthaladása alapján egyértelműen bizonyított.

További feltételezésünk, amelynek értelmében az egyes kísérletek hypotensiv fázisában számított *k* egyugyanazon kísérletben az arteriás nyomás aktuális értékétől független, úgyszintén bizonyított: a megfelelő *k*-értékek behelyettesítése és p_{gl} kiszámítása után (4) az egyes GFR és p_{eff} ($= p_{gl} - p_{ir} - p_{co}$) értékek alapján számított regressiós coefficiens (=k) azonos a szummált középértékekkel és az egyenes az origón halad át, vagyis ha $p_{eff} = 0$, akkor GFR = 0. Az elmondottak egyaránt vonatkoznak a normohydrált (1. ábra) és a mannittal terhelt (2. ábra) kutya veséjére.

A mannit stop- és free-flow kísérletek alapján (tehát a „leszorítás" mellőzésével) számított p_{gl}-értékek azonosak a „leszorításos" technika alapján nyert adatokkal. Munka-hypothesisünk második része, amelynek értelmében az ureter leszorítása a free-flowban fennálló p_{gl}-t nem befolyásolja, ugyancsak bizonyított. Normohydrált körülmények között a filtráció ureterelzárás után *nem* szűnik meg, ún. reabsorption-replacement áll fenn, aminek logikus következménye, hogy $p_{gl} > p_{ur} + p_{co}$-val, vagyis az „egyszerűsített eljárás" csak mannit diuresisben használható p_{gl} mérésére (*Omachi* és *Macy*, 1959; *Taylor* és *Ullmann*, 1961; *Schirmeister* és mtsai, 1962; *Bálint* és *Forgács*, 1964; *Selkurt* és mtsai, 1965; *Papadopoulou* és mtsai, 1969; stb.).

A (4) alapján következik, hogy a p_{gl}-meghatározásnak egy további lehetősége is van: ha GFR = 0, akkor $p_{gl} = p_{ir} + p_{co}$, mert az egyenlet jobb oldalának 2 tényezője közül *k* sohasem lehet zérus, hanem mindig (esetleg nagyon kicsi) pozitív szám. Fiziológiás körülmények közt GFR mindig nagyobb zérusnál; kóros vesékben gyakran élünk a p_{gl}-számítás e lehetőségével.

II. *A permeabilitási konstans.* Számértéke azt fejezi ki, hogy az adott vesében 1 Hgmm filtrációs nyomás (p_{eff}) hány ml/min GFR-t produkál. A különböző egyenletekből (4 és 5) egyértelműen következik, hogy *k* értéke adott p_{eff} mellett a GFR függvénye. Magunk részéről a kreatinin-clearance-t, ill. az RPF · E_{cr} szorzatot fogadjuk el a GFR mértékéül. Az inulin-clearance, ill. RPF · E_{in} normális vesében kb. 20%-kal nagyobb, mint a kreatinin-clearance. Sokszoros tapasztalatunk szerint hypotensiv, ill. kóros körülmények közt oly nagy mértékű a veseszövetben történő inulin-tárolás, ill. a nyirokutakon át történő inulin-transport, hogy a RBF · E_{in} szorzatot nem tartjuk a GFR korrekt mértékének (*Bálint* és mtsai, 1964). *Abe* és mtsai (1970) a GFR-t iothalamat-^{125}J-dal határozzák meg; GFR-értékeik, s ezzel kapcsolatban *k*-értékeik valamivel nagyobbak (1,96), mint saját adataink. Ha az *Abe*-féle számításmódot saját adatainkra alkalmazzuk, úgy k = 1,41±0,15, ami nem különbözik szignifikánsan a saját 1,14±0,37 adatainktól. *Pappenheimer* (1955) a

Poiseuille-egyenlet alkalmazása alapján *számol* és *k* értékét 1,9—4,5-nek adja meg.

III. *A k felbontása* P- *és* S-*faktorokra.* Akut kísérletben a glomerulusmembrán permeabilitását (P-faktor) befolyásolni nem tudjuk. Az a. renalis egyik főágának lekötésével megkíséreltük az S-faktort (működő glomerulusok száma, ill. filtráló felület nagysága) csökkenteni. Kísérleti és számítási technikánk helyességét bizonyítja, hogy ezzel a beavatkozással *k*-értékét 0,46±0,36-ra tehát a normális érték kb. felére sikerül csökkenteni.

A capillaris-falon keresztül történő, ultrafiltráció-jellegű transportfolyamatokat, amelyeknek hajtóereje az effektív filtrációs nyomás, az átáramló vérmennyiség adott alsó határ fölött nem befolyásolja. *Renkin* (1969) szerint az időegységenként képződött filtrátum (a mi esetünkben GFR ml/min) mindaddig független az átáramló vérmennyiségtől (a mi esetünkben RBF-től), amíg RBF/k>250. Fiziológiás körülmények között RBF/k≫ 250, és súlyosan kóros körülmények között is csak ritkán csökken 250 alá. A glomerulus-capillarisokban történő plazma-koncentrálódást p_{co} számításánál figyelembe vettük (l. fenn).

IV. *Az intrarenalis nyomás (wedged pressure). Swann* és mtsai (1952) majd *Thurau* és *Henne* (1964) mutatták ki, hogy kutyában a v. renalison keresztül felvezetett katéterben mért ún. wedged pressure a kísérleti körülmények széles körű változtatása (mannit-terhelés, ureterelzárás stb.) esetén is azonos a szimultán mért intrarenalis (interstitialis) tű-nyomással. *Gottschalk* (1952), *Gottschalk* és *Mylle* (1956, 1957), *Wirz* (1955), *Thurau* és *Wober* (1962) stb. punctiós kísérletekkel igazolták, hogy a proximalis tubulusban és a peritubularis capillarisokban a hydrostatikus nyomás a kísérleti körülmények széles körű változtatása (mannitdiuresis, ureterelzárás stb.) esetén is azonos és csak minimálisan nagyobb, mint a vese-interstitiumban mért tű-nyomás. *Gottschalk* és *Mylle* (1956) szerint a proximalis tubuluson belül nem mutatható ki érdemleges nyomásesés. Mindezeknek az adatoknak alapján az általunk mért és p_{ir}rel jelölt mély-venás nyomást (wedged pressure) elfogadjuk a peritubularisokban, valamint a proximalis tubulusban, ill. a Bowman-tok űrterében uralkodó nyomás mértékéül.

Selkurt és mtsai (1965) punctiós kísérletei szerint mannitterhelés után az ureter-elzárást követő 15—45 perc folyamán az ureternyomás megegyezik a proximalis tubulusban mért nyomással. (Mannit-terhelés nélkül a proximalis tubulusnyomás valamivel nagyobb, ami a maradék-filtráció következménye.) Ezeknek az adatoknak alapján a mannit-stop flow-periodusokban a stabilizált ureternyomást elfogadjuk (1) a proximalis tubulusban, ill. Bowman-tok űrterében, valamint (2) a peritubularis capillarisokban uralkodó nyomás mértékéül. A megfelelő egyenletekben (3,4) a p_{ir} *helyébe* a p_{ur}-t (= stabilizált ureternyomás) írjuk.

IV. *Az intrarenalis nyomásgrádiens és érellenállás normohydrált és mannit-*

tal terhelt kutyavesében. A középértékeket (±SE) a normohydrált, és mannittal terhelt sorozatban, valamint a különbség szignifikanciáját a III. táblázatban állítottuk össze. A számértékek a részben eltérő kísérleti technika számításmód miatt valamelyest eltérnek előzőleg közölt adatainktól (*Bálint* és mtsai, 1971, 1972). Az intrarenalis nyomásgrádienst a 4. ábra szemlélteti Módszerünk lehetőséget ad a preglomerularis (afferens) és postglomerularis

III. táblázat

A veseműködés paraméterei a normohydrált és a mannittal-terhelt sorozatban

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

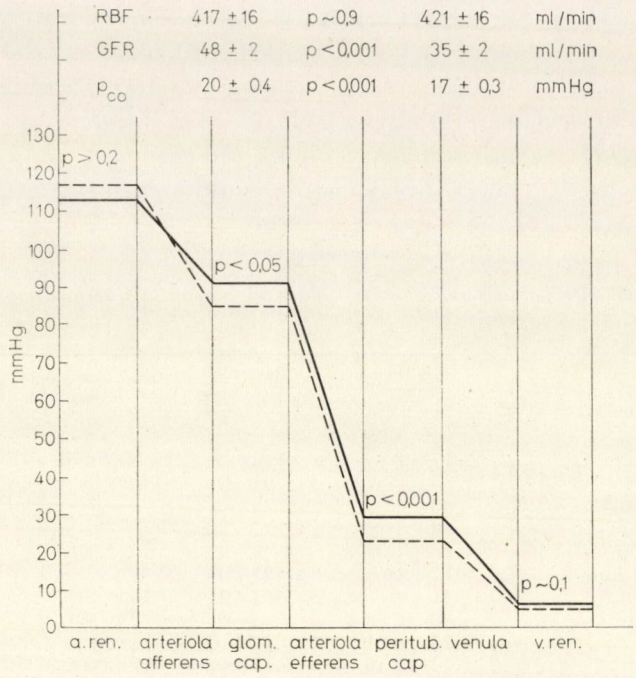
	Normohydrált sorozat n = 56	Mannittal-terhelt sorozat n = 45	A különbség szignifikanciája
p_{art} Hgmm	117±2	113±3	neg
p_{gl} Hgmm	85±2	91±2	+
p_{ir} Hgmm	23±1	29±2	++++
p_{co} Hgmm	20±1	17±1	neg
p_{ven} Hgmm	5±1	6±1	neg
RBF ml/min	417±16	421±16	neg
Haematokrit %	41±1	34±1	++++
C_{cr} ml/min	48±2	35±2	++++
E_{cr}	0,20±0,01	0,12±0,01	++++
V ml/min	1,02±0,13	5,12±0,51	++++
R_{total}	1,73±0,06	1,63±0,07	neg
R_{aff}	0,50±0,04	0,34±0,03	+++
R_{eff}	0,95±0,04	0,94±0,05	neg
R_{ven}	0,27±0,02	0,36±0,02	+++
R_{aff} %	29±2	20±1	++++
R_{eff} %	56±2	58±2	neg
R_{ven} %	15±1	22±1	++++

A szignifikancia fokának jelölése: $p < 0{,}001$: ++++; $p < 0{,}01$: +++; $p < 0{,}02$: ++; $p < 0{,}05$: +; $p > 0{,}05$: neg.

(efferens venulás) ellenállás számszerű meghatározására, valamint a teljes érellenállás egyes érszakokra eső százalékos megoszlásának kiszámítására.

Smith (1951) szerint a filtrációs frakció (FF = E_{cr}) *emelkedése* az efferens ellenállás növekedésére és/vagy az afferens ellenállás csökkenésére enged következtetni; hasonló gondolatmenet alapján FF *csökkenése* csökkent efferens és/vagy fokozott afferens ellenállásra mutat. Ezek a *qualitativ* jellegű következtetések csak akkor jogosultak, ha a veseműködés egyéb paraméterei (teljes érellenállás, venulás ellenállás, intrarenalis nyomás stb.) változatlanok. A III. táblázat szerint a mannit-terhelés E_{cr}-t (= FF) szignifikánsan csökkenti. A sorba kapcsolt ellenállások *quantitativ* analízise a preglomerularis (afferens) ellenállás csökkenését és a postglomerularis (elsősorban venulás) ellenállás emelkedését mutatja.

A kifogástalan technikai segítségért Szalay Elemérnének és Juszkó Juditnak mondunk hálás köszönetet.



4. ábra. Az intrarenalis nyomásgrádiens normohydrált (szaggatott vonal), valamint mannittal terhelt (kihúzott vonal) kutya veséjében. A középértékek szórását l. a III. táblázatban

Összefoglalás

Kidolgoztuk a kutyavese intrarenalis nyomásgrádiensének meghatározási módszerét. A meghatározás egyes fázisai:

1. *Gertz* hypothesise alapján feltételeztük, ill. bizonyítottuk, hogy az aorta leszorításával létrehozott alsótestfél-hypotensio alatt a glomeruluscapillaris- és az arteriás nyomás gyakorlatilag egyenlő.

2. Meghatároztuk a hypotensiv periodusokban a glomerulus permeabilitási konstansának ($k = P \cdot S$) értékét.

3. Feltételeztük és bizonyítottuk, hogy *k*-értékét egyugyanazon kísérletben az arteriás nyomásszint nem befolyásolja. Meghatároztuk normohydrált és mannittal terhelt kutyában a GFR és az effektív filtrációs nyomás regressiós összefüggését.

4. Összefoglaltuk és értékeltük a normohydrált, valamint mannittal terhelt kutya veséjének intrarenalis nyomásgrádiensét és a sorba kapcsolt érellenállások értékét.

IRODALOM

Abe, Y., Dixon, F. és *McNay, J. L.:* Am. J. Physiol. **219,** 986 (1970).
Bálint, P., Fekete, Ágnes és *Forgács, I.:* Clin. Sci. **26,** 345 (1964).
Bálint, P., Fekete, Ágnes, Molnár, L. és *Szőcs, É.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **327,** 274 (1971).
Bálint, P., Fekete, Ágnes, Molnár, L. és *Szőcs, É.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. Közlés alatt (1972).
Bálint, P. és *Forgács, I.:* Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **246,** 517 (1964).
Bálint, P. és *Visy, M.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **28,** 265 (1965).
Cavalli-Sforza, L.: Grundbegriffe der Biometrie. G. Fischer Verlag, Jena pp. 1—209. (1965).
Gertz, K. H., Brandis, M., Braun-Schubert, G. és *Boylan, J. W.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **310,** 193 (1969).
Gertz, K. H., Mangos, J. A., Braun, G. és *Pagel, H. D.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **288,** 369 (1966).
Gottschalk, C. W.: Am. J. Physiol. **169,** 180 (1952).
Gottschalk, C. W. és *Mylle, M.:* Am. J. Physiol. **185,** 430 (1956).
Gottschalk, C. W. és *Mylle, M.:* Am. J. Physiol. **189,** 323 (1957).
Hinshaw, L. B., Flaig, R. D., Carlson, C. H. és *Thuong, N. K.:* Am. J. Physiol. **199,** 923 (1960).
Omachi, A. és *Macey, R. I.:* Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.) **101,** 386 (1959).
Papadopoulou, Z. L., Slotkoff, L. M., Eisner, G. M. és *Lilienfield, L. S.:* Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.) **130,** 1206 (1969).
Pappenheimer, J. R.: Klin. Wschr. **33,** 362 (1955).
Renkin, E. M.: Exchange of substances trough capillary walls. In: Ciba Found Symp. on Circulatory and respiratory mass transport, edts: *G. E. W. Wolstenholme* és *J. Knight.* Churchill, London, pp. 50—64 (1969).
Schirmeister, J., Schmidt, L., Söling, H. D.: Klin. Wschr. **40,** 993 (1962).
Selkurt, E. E., Deetjen, P. és *Brechtelsbauer, H.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **286,** 19 (1965).
Smith, H. W.: The kidney. Structure and function in health and disease. Oxford University Press, New York pp. 1—1049 (1951).
Swann, H. G., Hink, B. W., Koester, H., Moore, V. és *Prine, J. M.:* Science **115,** 64 (1952).
Taylor, M. G. és *Ullmann, E.:* J. Physiol. (London) **157,** 38 (1961).
Thurau, K. és *Henne, G.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **279,** 156 (1964).
Thurau, K. és *Wober, E.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **274,** 553 (1962).
Winton, F. R.: Physiol. Rev. **17,** 408 (1937).
Winton, F. R.: Pressures and flows in the kidney. In: Modern views on the secretion of urine, ed. *F. R. Winton.* Churchill, London pp. 61—75 (1956).
Wirz, H.: Helv. physiol. pharmacol. Acta **13,** 42 (1955).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Élettani Intézete, Budapest

AZ INTRARENALIS NYOMÁSGRÁDIENS, VALAMINT AZ INTRARENALIS ÉRSZAKASZOK ELLENÁLLÁSA DEHYDRATIÓS AZOTAEMIÁBAN*

BÁLINT PÉTER, az MTA lev. tagja, SZŐCS ÉVA és LÁSZLÓ KATALIN

Közlésre érkezett: 1972. V. 12.

A dehydratióval kapcsolatos azotaemia az akut veseelégtelenség „prerenalis" (= „extrarenalis") formái közé tartozik. Erre a csoportra általában jellemző, hogy a vesefunkció romlása morfológiailag kimutatható vese-laesio *nélkül* következik be; az esetek többségében az alapbetegség (= dehydratio) rendezése, ill. megszüntetése maga után vonja a vesefunkció normalizálódását; máskor az uraemiás halál morfológiailag „ép" vese mellett következik be. A határ a „prerenalis" és „renalis" forma között nem éles: elnyújtott dehydratio tubulus-necrosisra, tehát az akut veseelégtelenség (shock-vese) típusos morfológiai elváltozására vezethet.

Kerpel-Fronius (1936) volt az első, aki kísérletileg elválasztotta a „primaer vízhiányon" és „primaer sóhiányon" alapuló dehydratio formáit. Számos speciesben (patkány, nyúl, macska, kutya, ember) mutatták ki, hogy a primaer vízhiány a veseműködést alig befolyásolja, de a primaer sóveszteség a vesefunkció súlyos és gyakran irreversibilis csökkenésére, ill. megszűnésére vezet (*McCance* és mtsai, 1937—38, 1944; *Kerpel—Fronius* és *Vönöczky* 1951, 1958; *Bálint* és *Fekete*, 1960; *Gömöri* és mtsai, 1965 stb.).

Az elsősorban primaer sóveszteségen alapuló dehydratio gyakran alkalmazott kísérleti modellje a pylorus lekötését követő súlyos dehydratio; emberben a pylorus-elzáródás hasonló tünetcsoportra vezet. A clearance-technika „klasszikus" módszerének alkalmazása alapján számos szerző jutott arra a következtetésre, hogy a dehydratiós azotaemia pathogenesisében a döntő tényező a csaknem teljes vese-ischaemia (irodalmat l. *Bálint* és *Fekete*, 1960 és *Bálint* és *Forgács*, 1965 munkáiban).

Az arteriás vérnyomás, a perctérfogat és a vese véráramlásának *direkt* meghatározása alapján munkacsoportunk a következő megállapításokra jutott: (1) Az arteriás vérnyomás mérsékelt csökkenése a perctérfogat jelentős csökkenésével jár együtt; a teljes perifériás ellenállás tehát fokozott; (2) a vese véráramlása (RBF) a vérnyomással csaknem arányosan csökken; a vese érellenállása csak minimális mértékben emelkedik; (3) a direkt mért glomerulus-filt-

* A dolgozat Bálint Péter az MTA Orvosi Tudományok Osztálya által 1972. május 10-én tartott tudományos ülésen elhangzott előadásának II. részlete.

ráció (GFR = RPF · E_{cr}, ill. RPF · E_{in}) igen alacsony értékekre csökken (*Bálint* és *Sturcz*, 1959; *Bálint* és *Fekete*, 1960; *Bálint* és *Forgács*, 1965; *Bálint* és mtsai, 1969).

A GFR-meghatározás eredménye az egész vesére vonatkozó átlagos filtrációt adja meg. Lényegében megtartott arteriás vérnyomás és véráramlás mellett a GFR-csökkenés kétféle mechanizmus, ill. azok kombinációja útján jöhet létre: (1) a pre- és postglomerularis érszakaszok tónusának változása révén az összes glomerulusokban csökken az effektív filtrációs nyomás és / vagy (2) az átáramló vér bizonyos hányada a normális glomerulo-peritubularis capillaris érpálya megkerülésével, ún. arterio-venosus shuntökön keresztül jut az a. renalisból a v. renalisba. *Gömöri* és mtsai (1962), ill. *Munkácsi* és mtsai (1963) mikrocorrosiós vizsgálatok alapján az utóbbi mechanizmust tartják valószínűnek.

Munkacsoportunk az utóbbi években kidolgozta az intrarenalis nyomásgrádiens (glomeruluscapillaris- és peritubulariscapillaris-nyomás) meghatározásának módszerét (*Bálint* és mtsai, 1971, 1972). Jelen munkánkban a pylorusleködést követő azotaemiás állapotban az intrarenalis nyomásgrádienst, ill. a sorba-kapcsolt intrarenalis érszakaszok ellenállását kívántuk meghatározni.

A *Sapirstein*-elven (1958) alapuló, az egyes veserétegek (kéreg, külső, ill. belső velő) capillaris (szokásos kifejezéssel „nutritív") véráramlásának meghatározására *Deutsch* és *Dreichlinger* (1963) által alkalmazott ^{86}Rb-frakcionálásos módszer ad lehetőséget. Munkánk második célja előzetes ez irányú vizsgálataink (*Bálint* és mtsai, 1969) kiegészítése és értékelése.

Módszerek

I. *A dehydratiós azotaemia létrehozása.* Kísérleteinket mindkét nemű korcs kutyákon végeztük. Az állatok a műtét előtt 16 órával kaptak utoljára enni; vizet mindvégig szabadon fogyaszthattak. Pentbarbital (0,03 g/kg iv.) narkózisban, steril műtéti feltételek közt megnyitjuk a hasat és a pylorust lekötjük. A hasfalat rétegesen zárjuk, majd Retardillint injiciálunk. A veseműködést 3 nappal a pylorus lekötése után „akut" kísérletben vizsgáljuk.

II. *A „nyomásméréses" kísérlet kivitele.* A műtéti beavatkozás, valamint a kísérlet lefolyása mindenben azonos a normális veséjű kutyákon végzett és általunk részletesen ismertetett kísérletekkel (*Bálint* és mtsai, 1972). A kísérlet tehát 5 fázisból áll, amelyek közül 1—1 az adott feltételek szerint elhagyható. Az egyes fázisok: I. Normotensiv; II. Hypotensiv; III. Mannitos normotensiv; IV. Mannitos hypotensiv; V. Mannitos normotensiv stop flow. Egyes esetekben csak az I—II., más esetekben csak az I—III—V. fázist volt módunkban elvégezni.

A plazma, ill. vizelet kreatinin-koncentrációját *Bálint* és *Visy* (1965), inulin-koncentrációját *Little* (1949), PAH-koncentrációját *Smith* és mtsai (1945), a plazma maradéknitrogén-koncentrációját (NPN) *Jendrassik* és *Cleghorn* (1934) módszerével határoztuk meg. Az arteriás és vesevenás vérpróbák oxygen-tartalmát Doppeloxymeterrel (Atlas) állapítjuk meg; a kapott értéket *Bálint* és *Forgács* (1963) szerint korrigáljuk.

III. *A „vérmegoszlásos" kísérlet kivitele.* A *Sapirstein*-elven (1958) alapuló eljárás kivitelezésében *Hársing* és *Pelley* (1965), valamint *Takács* és mtsai (1964) előírásait követtük. A részleteket illetően előző munkánkra (*Bálint* és mtsai, 1969/a) hivatkozunk.

A ^{86}Rb-frakcionálásos módszer elvéből következik, hogy az adott szervből, ill. szervrészletből kimetszett és lemért „szövetdarab" analízise alapján az adott szerv, ill. szervrészlet súlyegységére vonatkoztatott capillaris- (nutritiv-) véráramlást kapjuk. Kísérleteink során a vesekéregből (cort), a külsővelőből (om=outer medulla) és a belsővelőből (im=inner medulla)

metszünk ki szövetdarabokat, azokat pontosan lemérjük és a Rb-frakcionálás alapján 100 g kéreg, ill. külsővelő, ill. belsővelő capillaris (nutritív) véráramlását határozzuk meg.

A teljes vese capillaris (nutritív) véráramlásának számítása annak a feltételezésnek az alapján történik, hogy a vese 70% kéreg-, 20% külsővelő- és 10% belsővelő-szövetből áll. A 100 g szövetre eső nutritiv véráramlást a kéreg esetében 0,7-del a külsővelő esetében 0,2-del, a belsővelő esetében 0,1-del szorozva kapjuk 100 g *vesére* vonatkoztatva az egyes részlegekre eső nutritív véráramlást. Elemi meggondolásokból következik, hogy

$$RBF_{cort} + RBF_{om} + RBF_{im} = RBF_{nutr}, \quad (1)$$

vagyis az egyes rétegek nutritiv véráramlásának összege egyenlő a teljes vese nutritiv véráramlásával. Minden egyes kísérletben kiszámítottuk (1) alapján RBF_{nutr}-t, majd az utóbbit kivonva a teljes (direkt úton mért) véráramlásból, a különbséget „nem-nutritiv"-nek nevezzük:

$$RBF_{non\text{-}nutr} = RBF_{total} - RBF_{nutr}. \quad (2)$$

Az egyes veserétegek súlymegoszlásával kapcsolatos feltételezésünket bizonyítja, hogy a fenti módon számított RBF_{nutr} messzemenően egyezik az egész vese nutritiv véráramlásának meghatározása kapcsán nyert értékkel (RBF_{NUTR}).

A statisztikai értékelés a szokásos eljárások („t"-próba, variantia-analízis, regressiós-összefüggések stb.) szerint történt (*Cavalli-Sforza*, 1965).

Kísérleti eredmények

Az intrarenalis keringés egyrészt *sorba kapcsolt*, másrészt *párhuzamosan kapcsolt* ellenállású érszakaszokból áll.

I. *A sorba kapcsolt érszakaszok.* A vese teljes érellenállása az afferens (preglomerularis), efferens és venulás (postglomerularis) érszakaszok sorba kapcsolt ellenállásának összege:

$$R_{ren} = \frac{p_{art} - p_{gl}}{RBF} + \frac{p_{gl} - p_{ir}}{RBF} + \frac{p_{ir} - p_{ven}}{RBF} = \frac{p_{art} - p_{ven}}{RBF}, \quad (3)$$

ahol p_{art}, ill. p_{gl}, ill. p_{ir}, ill. p_{ven} az a. renalisban (systemás arteriás nyomás), ill. glomerulus capillarisokban, ill. peritubularis capillarisokban, ill. v. renalisban fennálló nyomás; RBF a direkt mért vérátáramlás. Az arteriás (p_{art}) és vesevénás (p_{ven}) nyomás meghatározása nem okoz problémát. Irodalmi adatok alapján az általunk mért mélyvenás-nyomást (wedged pressure) azonosnak vesszük a peritubulariscapillaris-nyomással (p_{ir}). A glomerulus-capillaris-nyomást (p_{gl}) különböző módon határozzuk meg, ill. számítjuk. E meghatározások menetét előző dolgozatunkban részleteztük (*Bálint* és mtsai, 1972). Itt csak annak leszögezésére szorítkozunk, hogy kóros körülmények közt viszonylag ritkán van lehetőségünk az ún. „leszorításos" technika alkalmazására, mert a veseerek a hypotensióra nem mindig reagálnak vasodilatatióval. Ezért sok esetben kénytelenek vagyunk a mannit stop- és free-úton nyert, kevésbé pontos adatokkal megelégedni. Ezzel szemben gyakran áll fenn a GFR = 0 feltétel, mikor is $p_{gl} = p_{ir} + p_{co}$, vagyis a glomeruluscapillaris-nyomás egyenlő a mélyvenás és kolloidozmotikus nyomások összegével.

I. táblázat

A veseműködés paraméterei dehydratiós azotaemiában

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

	Dehydrált sorozat	p	Kontroll-sorozat
n	26		56
NPN mg/100 ml	107±13	++++	32±1
p_{cr} mg/100 ml	2,1±0,3	++++	0,9±0,02
p_{art} Hgmm	96±4	++++	117±2
p_{gl} Hgmm	58±4	++++	85±2
p_{ir} Hgmm	20±1	++	23±1
p_{eo} Hgmm	26±1	++++	20±1
p_{ven} Hgmm	5±1	neg	5±1
RBF ml/min	311±27	++++	417±16
Ht %	49±2	++++	41±1
GFR = C_{cr} ml/min	15±3	++++	48±2
$E_{cr} \cdot 100$	9±1	++++	20±1
$E_{PAH} \cdot 100$	60±4	+++	74±1
V ml/min	0,18±0,05	++++	1,02±0,13
R_{total}	1,99±0,15	neg	1,73±0,06
R_{aff}	0,83±0,12	++++	0,50±0,04
R_{eff}	0,88±0,08	neg	0,95±0,04
R_{ven}	0,28±0,03	neg	0,27±0,02
R_{aff} %	42±4	+++	29±2
R_{eff} %	44±3	++++	56±2
R_{ven} %	14±1	neg	15±1

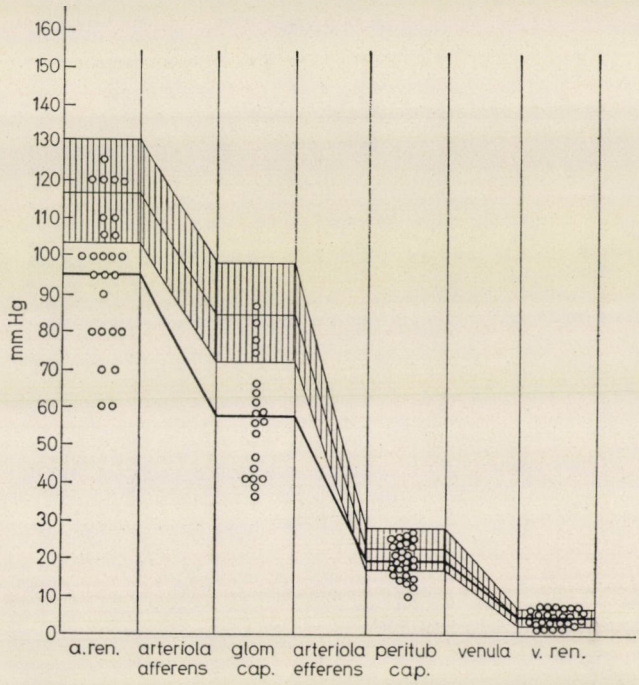
$p < 0{,}001$: ++++; $p < 0{,}01$: +++; $p < 0{,}02$: ++; $p < 0{,}05$: +; $p > 0{,}05$: neg.
Ellenállások R = Hgmm/ml/s/kg-vese egységekben.

A dehydrált és a kontroll sorozat veseparamétereinek középértékeit (szórásukkal) az I. táblázatban állítottuk össze. Lényegesnek tartjuk a következők kiemelését:

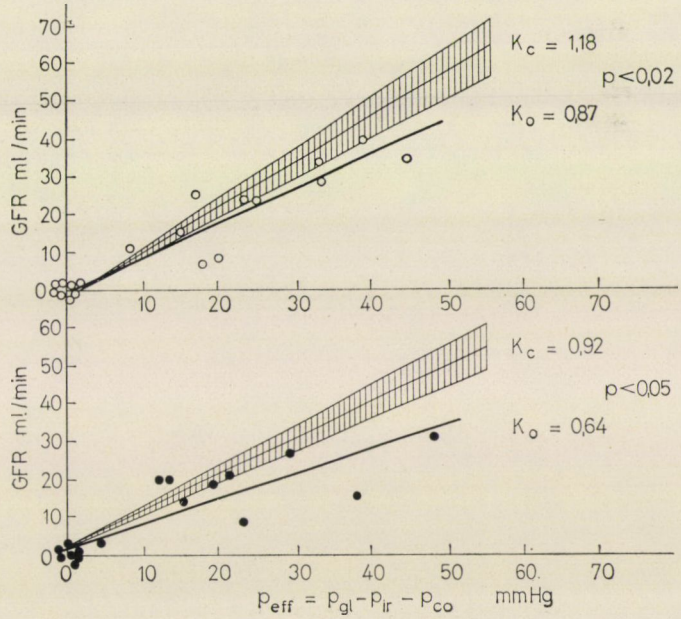
1. A dehydrált sorozatban az arteriás vérnyomás és RBF közel arányosan csökken; a teljes érellenállás ($R_{ren} = R_{total}$) csak kis mértékben (nemszignifikánsan) emelkedik.

2. Jelentősen változik a sorba kapcsolt ellenállások értéke, ill. százalékos részesedése: az *afferens ellenállás* szignifikánsan nagyobb a dehydrált sorozatban, aminek a glomeruluscapillaris-nyomás csökkenése a *következménye;* az afferens ellenállás százalékos részesedése a teljes ellenállásban nagyobb, az efferens ellenállásé kisebb, mint a kontroll sorozatban. A dehydrált és a kontroll sorozat intrarenalis nyomásgrádiensét az 1. ábra mutatja.

3. A GFR és az effektív filtrációs nyomás ($p_{eff} = p_{gl} - p_{ir} - p_{co}$) regressiós összefüggését a 2. ábra mutatja. A regressiós coefficiens a glomerulus ún. permeabilitási konstansa (*k*-val jelöljük), amely megmondja, hogy 1 Hgmm effektív filtrációs nyomás 100 g vesében hány ml filtrátumot produkál. A dehydrált sorozatban mannit-terhelés előtt és után *k* értéke szignifikánsan kisebb, mint a kontrollsorozatban.



1. ábra. **Az intrarenalis nyomásértékek (üres kör), valamint középértékük (kihúzott vonal) dehydrált kutya veséjében. A sraffozott terület a normális vesék középértékét (±SD) mutatja**



2. ábra. **A GFR és az effektív filtrációs nyomás regressiós összefüggése dehydrált kutyavesében mannit-terhelés előtt (fenn: üres körök) és után (lenn: kitöltött körök). A sraffozott terület a kontrollsorozat regressiós egyenese ($\pm s_b$)**

II. táblázat

Mannit-infusio hatása a veseműködésre dehydratiós azotaemiában

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

	Dehydratiós azotaemia	p	Ugyanez a sorozat mannit terhelés alatt
n	26		24
p_{art} Hgmm	96±4	neg	88±4
p_{gl} Hgmm	58±4	neg	61±3
p_{ir} Hgmm	20±1	++++	28±2
p_{co} Hgmm	26±1	++++	23±1
p_{ven} Hgmm	5±1	neg	6±1
RBF ml/min	311±27	+	407±34
Ht %	49±2	++++	41±2
GFR ml/min	15±3	++	11±3
$E_{cr} \cdot 100$	9±1	+++	4±1
V ml/min	0,18±0,05	++++	1,56±0,29
R_{total}	1,99±0,15	+++	1,37±0,12
R_{aff}	0,83±0,12	++	0,47±0,07
R_{eff}	0,88±0,08	+++	0,53±0,06
R_{ven}	0,28±0,03	neg	0,37±0,04
R_{aff} %	42±4	neg	33±3
R_{eff} %	44±3	neg	40±3
R_{ven} %	14±1	++++	27±2

A „p" jelzéseket l. az I. táblázat alján.

A dehydrált sorozat veseparamétereinek változását mannit-terhelés hatására a II. táblázat mutatja. Kiemeljük a teljes érellenállás szignifikáns csökkenését: az afferens *és* efferens ellenállás csökkent, amit a venulás ellenállás mérsékelt emelkedése nem kompenzál.

II. *A párhuzamosan kapcsolt érszakaszok.* A vese érrendszerének anatómiai adottságai alapján a kéreg, valamint a külső és belső velő erei párhuzamosan kapcsolt érszakaszoknak tekinthetők. A párhuzamosan kapcsolt érszakaszok

III. táblázat

A véráramlás intrarenalis

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

RBF ml/min	per 100 g vese			R_{kg}	
	dehydr.	P	kontr.	dehydr.	kontr.
n	12		22		
RBF_{total}	408±12	neg	466±28	1,65	1,44
RBF_{nutr}	286±33	+++	422±25	2,34	1,59
RBF_{cort}	259±32	++	344±19	2,60	1,95
RBF_{om}	23±3	++++	65±6	29,2	10,3
RBF_{im}	3±1	++++	13±1	224	51,6
$RBF_{non\text{-}nutr}$	122±18	++++	43±12	5,50	15,6
RBF_{NUTR}	263±34	+++	428±24		
$E_{PAH} \cdot 100$	74±1	neg	74±1		

Significantia-jeleket l. az I. táblázat végén.

reciprok ellenállásának (= conductantiájának) összege a teljes érellenállás reciprok értékével (= conductantiájával) egyenlő. A rubidium-frakcionálásos módszer (*Sapirstein*, 1958) lehetőséget ad az egyes veserétegek, ill. a teljes vese nutritiv (= capillaris) véráramlásának meghatározására. Normális vesében RBF_{total} és RBF_{nutr} különbsége *nem* tekinthető biológiailag szignifikánsnak (*Bálint* és mtsai, 1969a; *Gömöri* és mtsai, 1969), vagyis a teljes és a capillaris véráramlás gyakorlatilag megegyezik. Folyamatosan kiegészített kontroll sorozatunk megfelelő értékeit a III. táblázat „kontr." jelzésű oszlopai tüntetik fel. A párhuzamosan kapcsolt érszakaszok ellenállására felállítható a következő egyenlet:

$$\frac{1}{R_{nutr}} = \frac{1}{R_{cort}} + \frac{1}{R_{om}} \frac{1}{R_{im}} \qquad (4)$$

A dehydrált sorozat Rb-frakcionálásos adatait előző munkánkban (*Bálint* és mtsai, 1969b) közöltük. *Bencsáth* és mtsai (1969) a mienkéhez hasonló adatokat közölnek. Adatainkat a III. táblázat „dehydr." jelzésű oszlopai tartalmazzák; ezek közül a következők kiemelését tartjuk szükségesnek:

1. A dehydrált sorozatban RBF_{nutr} kb. 30%-kal kisebb, mint RBF_{total}; ezek szerint jelentős vérmennyiség „nem-nutritív" jelleggel áramlik át a vesén.

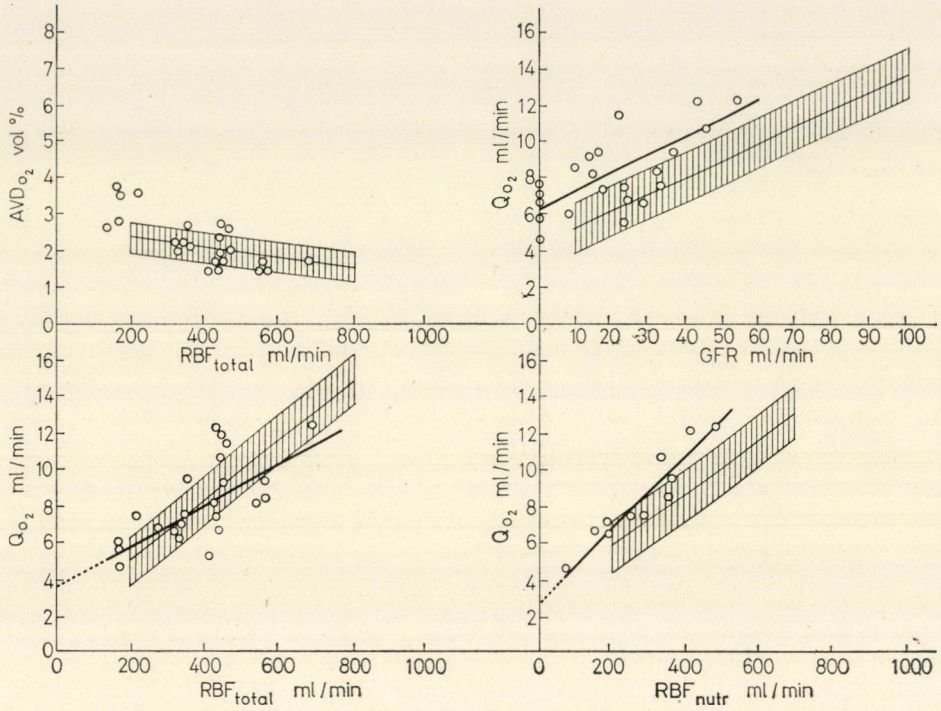
2. Mivel az *egyes* veserétegek totalis véráramlását külön nem mérjük, a Rb-frakcionálásos módszer nem ad lehetőséget annak eldöntésére, hogy a nem-nutritiv frakció melyik veseréteget „terheli." Adataink alapján csak azt állapíthatjuk meg, hogy a totalis véráramlás mekkora részlege „nem-nutritív" jellegű. Ha *feltételezzük*, hogy a nem-nutritiv részleg (1) a glomerulo-peritubulariscapillaris-érpálya mellőzésével, vagyis arterio-venosus shunt útján áramlik át a vesén, akkor a nem-nutritív véráramlás reciprok értékét a (4) egyenletbe kell „bevennünk"; (2) amennyiben a kéreg és / vagy külsővelő és / vagy belső-

megoszlása dehydratiós azotaemiában

per 100 ml RBF_{dir}			per 100 ml RBF_{nutr}		
dehydr.	P	kontr.	dehydr.	P	kontr.
100		100	—		—
69,2	++++	91,4	100		100
61,9	+++	74,8	89,0	+++	81,9
6,4	++++	14,0	9,5	+++	15,2
0,9	++++	2,6	1,5	+++	2,9
30,8	++++	8,6	—		—

velő átáramlás részben nem-nutritív jellegű; a (4) egyenlet a nem-nutritív-ellenállást is magába foglalja.

Elemi meggondolásokból következik, hogy az egyes rétegek nutritív, valamint a vese nem-nutritív véráramlásának százalékos részesedése a totalis



3. ábra. Az arterio-venosus oxygen-különbség (A), valamint az oxygen-fogyasztás viszonya RBF_{total}-hoz (B), GFR-hez (C) és RBF_{nutr}-hoz (D). Az egyes körök, ill. kihúzott vonalak a dehydrált állat veséjére vonatkoznak. A sraffozott terület a kontrollsorozat regressiós egyenese (±SD)

ellenállásban, egyben az egyes érszakaszok conductantiájának (= reciprok ellenállás) %-os megoszlását is jelenti. Dehydratióban a nutritív conductantia csökken, a nem-nutritiv pedig emelkedik (III. táblázat).

3. Ha az egyes rétegek nutritív átáramlását RBF_{nutr} (tehát nem RBF_{total}) %-ában fejezzük ki (III. táblázat utolsó 3 oszlopa), bizonyos következtetések vonhatók le a nem-nutritív részleg lokalizációjával kapcsolatban: a nutritív átáramlás viszonylag nagyobb mértékben csökken a külső- és a belső-velő állományában, mint a kéregben.

III. *A vese oxygen-fogyasztása.* A dehydrált, valamint a kontrollsorozat veséinek oxygen-extractiójának, ill. oxygen-fogyasztásának viszonyát az egyes veseparaméterekhez a 3. ábra mutatja. A normális veséhez hasonlóan, a dehydrált állat egyes veséinek nagyobb oxygen-extractiója a kisebb véráram-

lás következménye (A). Az oxygen-fogyasztás viszonya az RBF_{total}-hoz (B), ill. az RBF_{nutr}-hoz (D), ill. a GFR-hez (C) a normális „sávba" esik: a felsorolt veseparaméterek egységére átszámított oxygen-fogyasztás mindkét sorozatban azonos. Ugyancsak megállapítható, hogy a fenti veseparaméterek 0-értékére extrapolált, ún. basalis oxygen-fogyasztás sem különbözik szignifikánsan a 2 sorozatban.

Az eredmények megbeszélése

I. *Az intrarenalis nyomásgrádiens és a sorba kapcsolt ellenállások.* Adatainkból (I. táblázat; 1. ábra) egyértelműen kitűnik, hogy a dehydrált állatban az arteriás-, a glomeruluscapillaris- és peritubulariscapillaris-nyomás szignifikánsan kisebb, mint a kontrollsorozatban. RBF_{total} közel arányosan csökken az arterio-venosus nyomáskülönbséggel, vagyis a teljes veseellenállás csak lényegtelenül változik. Irodalmi adatok, valamint saját régebbi eredményeink alapján tudjuk, hogy a dehydrált állatban teljes periferiás ellenállás szignifikánsan emelkedik; a veseellenállás százalékos emelkedése elmarad a teljes periferiás ellenállás emelkedése mögött. Ugyanakkor megállapíthatjuk, hogy az afferens (preglomerularis) érszakasz ellenállása szignifikánsan nő. A vese tehát a dehydratio „stressére" az afferens ellenállás emelkedésével válaszol.

Az afferens ellenállás emelkedésének, ill. az efferens ellenállás viszonylagos csökkenésének következménye a glomeruluscapillaris-nyomás jelentős csökkenése. A dehydratióval kapcsolatos haemoconcentratio révén emelkedik a plazmafehérjék koncentrációja és kolloid-ozmotikus nyomása s e folyamatok eredőjeképpen az effektív filtrációs nyomás, ill. a GFR alacsony értékre csökken.

Az intrarenalis nyomásmérések természetesen az összes (corticalis és juxtamedullaris) nephronokra vonatkozó középértéket adják meg. *Horster* és *Thurau* (1968) patkányvesében mikropunctiós vizsgálatokkal kimutatta, hogy az összes glomerulusok kb. 80%-a a kéregben, kb. 20%-a a juxtamedullaris régióban helyezkedik el; az *egyes* glomerulusok filtrációja juxtamedullárisan kb. 2,5-szer annyi, mint a kéregben. Ha feltételezzük, hogy kutyában hasonlóak a viszonyok, elemi matematikai meggondolásokból következik, hogy a normális kutyavese 100 g-jában a 48 ml/min filtrátum 30 ml/min-je a kéregben, 18 ml/min-je a juxtamedullarisan elhelyezkedő glomerulusokban képződik ($48 = 0{,}8\ x + 2{,}5 \cdot 0{,}2\ x;\ x = 37$).

Figyelembe véve adatainkat (III. táblázat), amelynek értelmében a nutritív véráramlás a velőben viszonylag erősebben csökken, mint a kéregben, kézenfekvőnek látszik az elképzelés, amely szerint a GFR-csökkenésben a juxtamedullaris nephronok filtráció-csökkenése jelentős szerepet játszik. A viszonylag zavartalan kéregműködés mellett szól, hogy a PAH-extractio (normálértéke $0{,}74 \pm 0{,}01$) a dehydratiós kísérletek egy részében (nyomásméréses sorozat;

I. táblázat) 0,60±0,04, más részében (rubidiumos sorozat; III. táblázat) 0,74±0,01.

A k permeabilitási konstans meghatározása a

$$GFR = k\,(p_{gl} - p_{ir} - p_{co}) = k \cdot p_{eff} \qquad (5)$$

egyenlet alapján, a GFR és p_{eff} regressiós összefüggésének meghatározása alapján történt (2. ábra). A dehydrált sorozatban mannit-terhelés előtt és után a k szignifikánsan kisebb, mint a megfelelő kontrollsorozatokban. A k-érték csökkenése egyaránt jelentheti a glomerulus-membrán permeabilitásának (P) csökkenését, és/vagy a filtráló felület, ill. a működő glomerulusok számának (S) csökkenését. E két alternatíva között kísérleti adataink alapján egyértelműen választani nem tudunk. Mindazonáltal úgy véljük, hogy a juxtamedullaris nephronok csökkent működése révén elsősorban a filtráló felület kisebbedésével kell számolnunk.

Az inulin extractio normális vesében 15—20%-kal nagyobb, mint a kreatinin-extractio. Kóros körülmények között az inulin-extractio sokkal kisebb mértékben csökken, mint a szimultán mért kreatinin-extractio. Mindazonáltal a direkt mért inulin-clearance ($RPF \cdot E_{in}$) oligo-anuriában az inulin veseszövetben való lerakódása miatt, mannit-diuresisben a nyirokutakon keresztül *is* folyó inulin-transport miatt a GFR-meghatározás szempontjából nem értékelhető (*Bálint* és mtsai, 1964).

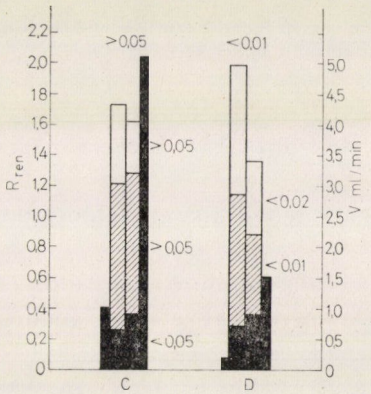
Felmerül a lehetőség, hogy a dehydrált vesében a kreatinin-extractio az esetleges kóros rediffusio miatt a reálisnál kisebb GFR-re mutat. A micropunctiós vizsgálatok zöme oda konkludál, hogy a primaer folyamat mindenképpen a tényleges filtráció csökkenése és a kóros rediffusio csak másodlagos szerepet játszhat.

II. *A mannit „terápiás" hatása dehydratiós azotaemiában.* A mannit-terhelés hatását az intrarenalis ellenállásra, valamint a diuresisre normális (C) és dehydrált (D) vesében a 4. ábra mutatja. A kontrollcsoportban a vizeletelválasztás sokszorosára nő, miközben a teljes és az egyes érszakaszokkal kapcsolatos ellenállás nem változik szignifikánsan. Ezzel szemben a dehydrált állat veséjében mannit-terhelés után a diuresis mérsékelt emelkedése a teljes, valamint afferens és efferens ellenállás igen jelentős csökkenésével jár együtt. A mannit tehát kétségtelenül „feloldja" a dehydrált állat veséjében fennálló afferens spazmust, sőt az efferens ellenállást is a normális érték alá csökkenti. Ez utóbbi körülménynek tudható be, hogy az E_{cr} (= filtrációs frakció), ill. a GFR a mannit-terhelés után tovább csökken.

III. *Az intrarenalis vérmegoszlás és a párhuzamosan kapcsolt ellenállások.* Az egyes veserétegek súlymegoszlásával kapcsolatos felfogásunk helyes voltát adataink a dehydratiós sorozatban is bizonyítják ($RBF_{nutr} \sim RBF_{NUTR}$). Kétségtelen, hogy a teljes véráramlás kb. 30%-a nem-nutritív jelleggel jut

a vesén keresztül. A jelenséget *Bencsáth* és mtsai (1969) arterio-venosus anastomosisok megnyílásával, ill. képződésével magyarázzák.

Jelen munkánknak nem célja a vese-shuntökkel kapcsolatos morfológiai adatok részletes analízise. Mindazonáltal leszögezzük, hogy *histologiai* módszerrel senkinek sem sikerült a vesében olyan típusú arterio-venosus anastomosisokat kimutatni, amelyről feltételezhető, hogy a teljes véráramlás kb. 30%-ának transportjára képesek (*Clara*, 1956; *v. Kügelgen* és mtsai, 1959; stb.).



4. ábra. A sorba kapcsolt intrarenalis érszakaszok (vastagabb oszlopok), valamint a percdiuresis (keskeny oszlopok) normális kutyában (C) és dehydrált kutyában (D). A jobbfelé eső oszlopok a mannit-terhelés hatását mutatják

Véleményünk szerint a nem-nutritív frakció a mindenki által elfogadott renalis vasoarchitektura alapján is megmagyarázható. RBF_{nutr} és RBF_{total} különbsége végső soron *csak* azt bizonyítja, hogy a veseszövetben, ill. az egyes veserétegekben a rubidium-extractio hiányzik, ill. a normálisnál kisebb. Ha pl. adott szakaszokban a laedált tubulus-sejtek a Rb-extractio szempontjából csökkent értékűek, annak a teljes vesében a nutritív véráramlás csökkenése lesz a következménye. *Smith* (1951) „impotensnek" nevezi azokat a nephronokat, amelyeknek tubulussejtjei részben vagy teljesen „működésképtelenek"; ha ugyanabban a nephronban a nyomásviszonyok megváltozása révén a filtráció sem történik, jogosultnak látszik *funkcionális shunt*ről beszélni: a vér adott hányada funkcionáló veseszövet mellőzésével, tehát változatlan összetételben kerül az arteriás oldalról a venás oldalra.

A rubidium-extractio teljes vagy részleges hiánya még működő tubulussejtek mellett is magyarázható a capillaris-keringés (= mikrocirculatio) „átrendeződésével". A Rb-extractio (az egyéb extractiós folyamatokhoz hasonlóan) attól függ, hogy adott idő alatt a Rb kidiffundál-e a capillaris űrteréből. A különböző anyagok (Rb, PAH, oxygen) „extractiója" jelentős mértékben függ a diffúziótól, a véráramlás sebességétől, az adott capillarisok átmérőjétől stb. (vö. *Renkin* — 1969 — összefoglaló értékelésével).

Feltételezzük, de megfelelő morfológiai adatok hiányában bizonyítani nem tudjuk, hogy a peritubullaris capillarisok „rendszere" számos más szövethez (mesenterium, izom, bélnyálkahártya stb.) hasonlóan arterio-venosus capillarisból és abból leágazó *valódi* capillarisokból áll (*Zweifach*, 1939; *Wiedeman*, 1963). Feltételezzük, hogy a kóros (dehydrált) vesében a precapillaris sphincterek zárulnak és a vér a Rb-extractióban szerepet játszó valódi capillarisok mellőzésével áramlik a mikrocirculatiós rendszeren keresztül.

A kifogástalan technikai segítségért Szalay Elemérnének, Alexander Gábornénak és Juszkó Juditnak ezúton is kifejezzük hálás köszönetünket.

ÖSSZEFOGLALÁS

Pylorus-lekötés útján dehydrált kutyában vizsgáltuk a veseműködés paramétereit.

1. Az arteriás-, glomeruluscapillaris-, peritubulariscapillaris- és vesevenás nyomás, valamint a direkt mért RBF alapján meghatároztuk az egyes sorba kapcsolt érszakaszok ellenállását.

2. Dehydratióban a vese teljes érellenállása csak nagyon kis mértékben emelkedik; ezzel szemben jelentősen nő az afferens ellenállás, ami az efferens ellenállás csökkenésével jár együtt. A következmény az effektív filtrációs nyomás, ill. a GFR jelentős csökkenése.

3. Mannit-terhelés az afferens és efferens ellenállást a normálérték alá csökkenti.

4. A ^{86}Rb-frakcionálásos technikával a nutritív (= capillaris) keringés kb. 30%-os csökkenését állapítottuk meg; e csökkenés feltehetően elsősorban a velőkeringésben érvényesül. Feltételezzük, hogy ez a jelenség a vese mikrocirculatiós rendszerének átrendeződésével kapcsolatos.

5. A veseparaméterek egységére átszámított oxygen fogyasztás a dehydrált vesében nem változik.

IRODALOM

Bálint, P., Bartha, J. és *Fekete Ágnes:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **36,** 1 (1969/a).
Bálint, P., Bartha, J. és *Fekete, Ágnes:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **36,** 27 (1969/b).
Bálint, P. és *Fekete, Ágnes:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **17,** 277 (1960).
Bálint, P., Fekete, Ágnes és *Forgács, I.:* Clin. Sci. **26,** 435 (1964).
Bálint, P., Fekete, Ágnes, Molnár, L. és *Szőcs, Éva:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **327,** 274 (1971).
Bálint, P. és *Forgács, I.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **277,** 558 (1963).
Bálint, P. és *Forgács, I.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **27,** 74 (1965).
Bálint, P. és *Sturcz, J.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **13,** 9 (1959).
Bálint, P., Szőcs, Éva és *Tarján, Éva:* Orvostudomány, **23,** 175 (1972).
Bálint, P. és *Visy, M.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **28,** 265 (1965).

Bencsáth, P., Nagy, Z., Tornyai, K. és *Vaslaky, L.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **36,** 239 (1969).
Cavalli-Sforza, L.: Grundbegriffe der Biometrie. G. Fischer Verlag, Jena p. 1—209 (1965).
Clara, M.: Die anteriovenösen Anastomosen. 2. Aufl. Springer, Wien 1—224 (1956).
Cleghorn, R. A. és *Jendrassik, L.:* Biochem. Z. **274,** 189 (1934).
Deutsch, G. és *Dreichlinger, O.:* Studdi şi cercetari ştiinţe medicale **10,** 59 (1963).
Gömöri, P., Gáti, T., Juhász, I., Roger, M. és *Takácsi-Nagy, L.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **21,** 175 (1965).
Gömöri, P., Hársing, L., Kállay, K., Bartha, J. és *Debreczeni, L.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **35,** 201 (1969).
Gömöri, P., Munkácsi, S., Nagy, Z., Takács, L. és *Kállay, K.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **18,** 119 (1962).
Hársing, L. és *Pelley, K.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **185,** 302 (1965).
Horster, M. és *Thurau, K.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **301,** 162 (1968).
Kerpel-Fronius, Ed.: Z. ges. exp. Med. **97,** 773 (1936).
Kerpel-Fronius, E. és *Vönöczky, J.:* Z. Vit. Hormon **4,** 149 (1951).
Kerpel-Fronius, E., Vönöczky, J.: Mschr, Kinderh. **106,** 99 (1958).
Kügelgen, A. V., Kuhlo, B., Kuhlo, W. és *Otto, J.:* Die Gefässarchitektur der Niere. Thieme, Stuttgart p. 1—111 (1959).
Little, J. M.: J. biol. Chem. **180,** 747 (1949).
McCance, R. A. és *Widdowson, E. M.:* J. Physiol. **91,** 222—231 (1937—38).
McCance, R. A. és *Young, W. F.:* J. Physiol. **102,** 415—424 (1944).
Munkácsi, I., Nagy, Z., Takács, L., Kállay, K. és *Gömöri, P.:* Rev. Can. Biol. **22,** 353 (1963).
Renkin, E. M.: Exchange of substances through capillary walls. In: Ciba Found. Symp. on circulatory and respiratory mass transport, ed. *C. E. W. Wolstenholme* és *J. Knight,* Churchill, London pp. 50—64 (1969).
Sapirstein, L. A.: Am. J. Physiol. **193,** 161 (1958).
Smith, H, W.: The kidney. Structure and function in health and disease. Oxford Univ. Press, New York p. 1—1049 (1951).
Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. és *Graber, M.:* J. clin. Invest. **24,** 388 (1945).
Takács, L., Kállay, K. és *Karsai, A.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **25,** 389 (1964).
Wiedeman, M. P.: Patterns of the arteriovenous pathways. In: Handbook of Physiology, sect. 2, vol. II, ed. *W. F. Hamilton.* Amer. Physiol. Soc., Washington pp 891—933 (1963).
Zweifach, B. W.: Anat. Rec. **73,** 475 (1939).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Élettani Intézete, Budapest

SUBLIMAT-MÉRGEZÉS HATÁSA AZ INTRARENALIS NYOMÁSGRÁDIENSRE ÉS AZ EGYES INTRARENALIS ÉRSZAKASZOK ELLENÁLLÁSÁRA*

BÁLINT PÉTER, az MTA lev. tagja, SZŐCS ÉVA és LÁSZLÓ KATALIN

Közlésre érkezett: 1972. V. 12.

A sublimat ($HgCl_2$) a nephrotoxikus anyagok közé tartozik: megfelelő adagban alkalmazva akut anuriára és uraemiás halálra vezet. A kórképet a *tubularis necrotikus-obstructiós vesebajok* közé soroljuk; morfológiailag jellemző a proximalis tubulus sejtjeinek necrosisa, a tubulus-lument sok helyen eltömeszelő sejt-törmelék, valamint a viszonylag kevéssé sérült glomerularis apparatus. A régebbi felfogás a tubulusok eltömeszelődését és/vagy a tubulusokat comprimáló interstitialis oedemát és/vagy a tubularis vizelet sérült tubulusfalon keresztül történő passiv rediffusióját tekintette az anuria okának.

Az utóbbi években a mikropunctiós technika segítségével számos szerző mutatta ki e nézetek revíziójának szükségességét. A tubulusok eltömeszelődése sohasem teljes; a sejt-törmelék nem oka, hanem következménye az oligo-anuriának; a vese interstitialis nyomása nem emelkedett sublimat-nephropathiában; a glomerulusokban filtrált inulin zöme nem rediffundál, hanem a tubulusokon keresztül a vizeletbe kerül (*Flanigan* és *Oken*, 1965; *Ruiz-Guiñazú* és mtsai, 1967; *Barenberg* és mtsai, 1968; *DiBona* és mtsai, 1971; *Flamenbaum* és mtsai, 1971; stb.). Ugyanilyen következtetésekre jutottak egyéb, hasonló morfológiai elváltozásokkal és akut veseelégtelenséggel járó modellkísérletekben, mikoris kórokozó ágensként im. glycerin- vagy iv. globin- vagy sc. kaliumbichromatinjekció szerepelt (*Oken* és mtsai, 1966; *Henry* és mtsai, 1968). E szerzők szerint a veseelégtelenség létrejöttének döntő tényezője a glomerulus-filtráció csökkenése, aminek genesisében a pre- és postglomerularis erek tónusváltozásának tulajdonítanak szerepet. A glomerularis és tubularis tényezők együttes szerepére mutatnak *Gömöri* és mtsai (1965) adatai. A tubularis passiv rediffusio domináló szerepét (mikropunctiós eredmények alapján) *Bank* és mtsai (1967), valamint *Steinhausen* és mtsai (1969) hangsúlyozzák.

Előző munkáinkban (*Bálint*, 1968; *Bálint* és mtsai, 1969) közöltük, hogy kutyában 2 mg/kg sublimat iv. bevitele után az esetek többségében 10—12 napon belül uraemiás halál következik be. Eredményeink lényege:

* A dolgozat Bálint Péter az MTA Orvosi Tudományok Osztálya által 1972. május 10-én tartott tudományos ülésen elhangzott előadásának III. részlete.

1. Az oligo-anuria minden esetben a *direkt* mért kreatinin- és/vagy inulin-clearance ($RPF \cdot E_{cr}$; $RPF \cdot E_{in}$) extrem csökkenésével kapcsolatos.

2. Az arteriás vérnyomás még a súlyos esetekben is csaknem normális. A direkt-mért (venás kiáramlás) vese-vérátáramlás (RBF) lehet normális, kissé csökkent, vagy fokozott; a vese teljes érellenállása tehát lehet változatlan vagy emelkedett vagy csökkent.

3. A ^{86}Rb-frakcionálásos módszer (*Sapirstein*, 1958) segítségével megállapítottuk, hogy a sublimat-bevitelt követő 3. napon a teljes véráramlás jelentős hányada „nem-nutritív" jellegű.

4. A megtartott arteriás vérnyomás és véráramlás ellenére csökkent, ill. megszűnt filtrációt (1) az effektív filtrációs nyomás csökkenésével és/vagy (2) a permeabilitási tényezők változásával és/vagy (3) a glomerulo-peritubularis-capillaris érpályát elkerülő, ill. az „impotens" nephronokat ellátó váráramlással hozzuk kapcsolatba.

A közelmúltban kidolgoztuk (*Bálint* és mtsai, 1972b) az intrarenalis nyomásgrádiens (glomeruluscapillaris- és peritubulariscapillaris-nyomás) meghatározásának módszerét. Ezeknek a módszereknek az alapján lehetőségünk nyílt sublimat-vesében a sorba kapcsolt érszakaszok (afferens, efferens, venula) ellenállásának számítására. Emellett kiegészítettük és újra értékeltük Rb-frakcionálásos kísérletsorozatunkat (*Bálint* és mtsai, 1969); ezek az adatok a párhuzamosan kapcsolt veseerek (kéreg, külsővelő, belsővelő) ellenállásának számítására adnak lehetőséget.

Módszerek

Kísérleteinket mindkét nemű korcs kutyákon végeztük. A „sublimat-mérgezést" 2 mg/kg, 20 ml fiziológiás sóoldatban oldott $HgCl_2$ iv. injekciójával hoztuk létre. Az injekciót követő periódusban az állatoknak szokásos táplálékukat nyújtottuk; vizet szabadon fogyaszthattak. Tapasztalatunk szerint az injekciót követő 24—48 óra eltelte után az állatok alig ettek, sokat hánytak és jelentős mennyiségű vizet fogyasztottak.

Az akut kísérletet az injekciót követő 12 vagy 24 vagy 48 vagy 72 óra múlva végeztük. E kísérletek jellegéből következik, hogy 1—1 kutyán csak *egy* akut kísérlet végezhető; a végzendő kísérlet időpontját akaratlagosan tűztük ki; az állatok a 3. napot döntő többségükben megélték. Néhány esetben az állat keringési elégtelenségben került kísérletre; ilyen esetekben a kísérletet nem folytattuk és az eredményeket nem értékeltük.

Valamennyi akut kísérletet pentobarbital (0,03 g/kg) narkózisban végeztük. Teljes anyagunk kétféle kísérlet-típusból tevődik össze:

I. „*Nyomásméréses*" kísérletek, amelyekben free flowban, mannit-terheléssel kombinált free flowban, majd mannit-terheléssel kombinált stop flowban mértük az arteriás (p_{art}), glomerulus-capillaris (p_{gl}), mélyvenás (ún. wedged pressure; p_{ir}) és vesevenás (p_{ven}) nyomást. A stop flow-kísérletekben a már stabilizálódott ureter-nyomást (p_{ur}) *is* mértük. Meghatározásra került a direkt mért RBF, a haematokrit-érték, a perc-diuresis, valamint a kreatinin-, inulin- és PAH-extractio. A kísérlet kivitelezésével és az eredmények számolásával kapcsolatos részleteket l. előző dolgozatainkban (*Bálint* és mtsai, 1972/a, 1972/b).

II. „*Vérmegoszlásos*" kísérletek, amelyekben ^{86}Rb-frakcionálás, ill. -extractio alapján a kéreg (RBF_{cort}), külsővelő (RBF_{om}) és a belsővelő (RBF_{im}) „nutritív" véráramlását határozzuk meg; a direkt mért teljes véráramlás (RBF_{total}) és az egyes nutritiv véráramlások összegének (RBF_{nutr}) különbségét nem-nutritívnak ($RBF_{non\text{-}nutr}$) nevezzük. A kísérletek kivitelezésével és az eredmények számolásával kapcsolatos részleteket l. előző dolgozatunkban (*Bálint* és mtsai, 1972/a).

Kísérleti eredmények

A sublimattal mérgezett kutyák veseműködésének paramétereit az injekciót követő 12., ill. 24., ill. 48., ill. 72 órában határoztuk meg. A középértékeket (szórásukkal) az I. táblázatban állítottuk össze; a kontrollal szemben mutatkozó, ill. hiányzó szignifikáns különbséget jelezzük (2-mintás „t"-próba alapján számítva).

I. táblázat

A veseműködés paraméterei sublimat-mérgezett kutyában

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

	Kontroll-sorozat	2 mg/kg sublimat iv. bevitele után eltelt idő			
		12 óra	24 óra	48 óra	72 óra
n	56	6	17	13	10
NPN mg/100 ml	32±1	38±6$^-$	55±5^d	141±18^d	226±23^d
p_{cr} mg/100 ml	0,9±0,02	1,3±0,2$^-$	2,0±^{d}	5,2±1,0^d	8,2±0,7^d
p_{art} Hgmm	117±2	142±6$^-$	124±4$^-$	121±3$^-$	116±5$^-$
p_{gl} Hgmm	85±2	70±4^a	53±4^d	46±2^d	45±3^d
p_{ir} Hgmm	23±1	19±1$^-$	21±1$^-$	24±2$^-$	22±3$^-$
p_{co} Hgmm	20±1	19±2$^-$	20±1$^-$	22±1$^-$	22±1$^-$
p_{ven} Hgmm	5±1	4±1$^-$	5±1$^-$	7±1$^-$	8±1$^-$
RBF ml/min	417±16	318±32$^-$	353±20$^-$	583±66^c	601±95^c
GFR = C_{cr} ml/min	48±2	24±5^b	9±2^d	3±3^d	0
$E_{cr} \cdot 100$	20±1	14±2^b	5±1^d	3±2^d	0
$E_{PAH} \cdot 100$	74±1	60±5$^-$	24±6^d	12±6^d	3±2^d
V ml/min	1,02±0,13	0,72±0,15$^-$	1,17±0,42$^-$	0,06±0,03^d	0,03±0,02^d
R_{total}	1,73±0,06	2,75±0,31^c	2,21±0,18^c	1,23±0,16^c	1,38±0,23$^-$
R_{aff}	0,50±0,04	1,44±0,22^d	1,34±0,14^d	0,81±0,10^c	0,92±0,17^c
R_{eff}	0,95±0,04	1,00±0,11$^-$	0,59±0,09^d	0,23±0,03^d	0,30±0,05^d
R_{ven}	0,27±0,02	0,31±0,04$^-$	0,28±0,01$^-$	0,19±0,01$^-$	0,16±0,02$^-$
R_{aff} %	29±2	51±4^c	60±3^d	65±1^d	64±3^d
R_{eff} %	56±2	38±4^b	27±3^d	19±1^d	21±1^d
R_{ven} %	15±1	11±1$^-$	13±1$^-$	16±1$^-$	15±3$^-$

Az egyes középértékek kontrollal szemben fennálló szignifikáns különbségét a szórás mellé írt felső index-betű, a szign. különbség hiányát $^-$-jel jelzi.
$p < 0{,}001$: *d*; $p < 0{,}01$: *c*; $p < 0{,}02$: *b*; $p < 0{,}05$: *a*; $p > 0{,}05$: $^-$

A maradéknitrogen- (NPN), ill. a plazmakreatinin-koncentráció (p_{cr}) progresszíve emelkedik; a vizeletürítés (ml/min) 12, ill. 24 óra múlva normális, de a 48., ill. 72. órában az anuria gyakorlatilag teljes. Az arteriás vérnyomás alig változik; RBF_{total} az első napon kissé csökken, de a 2., ill. 3. napon szignifikánsan emelkedik. A vese teljes érellenállása 12, ill. 24 óra múlva fokozott, 48, ill. 72 óra múlva csökkent.

Az általunk a GFR mértékéül elfogadott kreatinin-clearance ($C_{cr} = RPF \cdot E_{cr}$) fokozatosan csökken zérusra, ami az egyre kisebb kreatinin-extractio (E_{cr}) következménye. Az inulin-extractio alapján számított inulin-clearance a kontrollsorozatban, valamint a 12- és 24-órás sorozatban 12 ml/min-mal, ill. 6—8 ml/min-mal nagyobb, mint a szimultán meghatározott kreatinin-

clearance. A 48 órás sorozatban a különbség 3 ml/min, a 72 órás sorozatban mindkét érték zérusra csökkent. Előzőleg (*Bálint* és mtsai, 1964) kimutattuk, hogy a veseszövetben létrejövő inulin-tárolás, ill. a nyirok utakon keresztül történő inulin-transzport miatt az RPF · E_{in} szorzat (vagyis az ún. direkt inulin-clearance) nem tekinthető a GFR mértékének. Ezért a továbbiakban az inulin-clearance-szel nem foglalkozunk.

A PAH-extractio progresszív csökkenése a proximalis tubulussejtek necrosisának következménye.

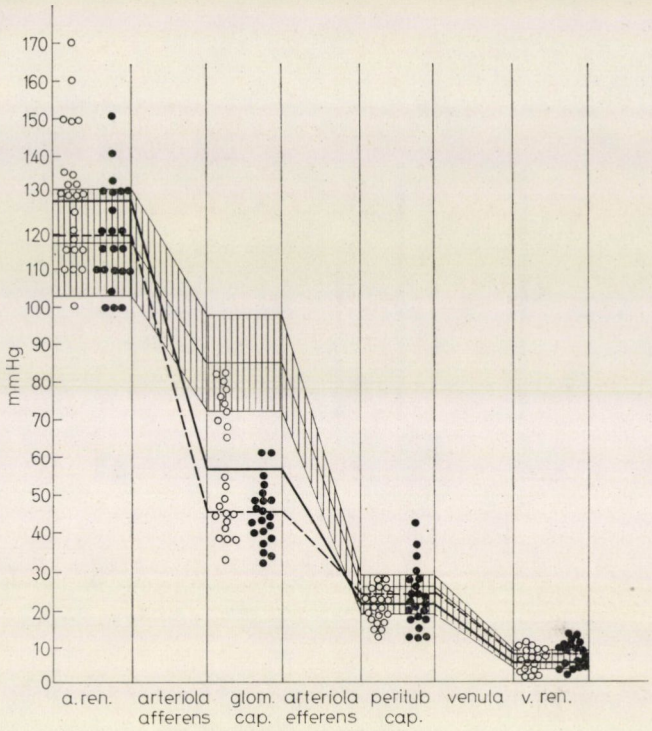
I. *A sorba kapcsolt érszakaszok ellenállása* a sublimattal mérgezett kutyában jellegzetesen változik. Ez a változás egyaránt kitűnik az egyes érszakaszok ellenállásának abszolút értékéből és a teljes ellenállás százalékos megoszlásából (I. táblázat). A sorba kapcsolt ellenállások számítása a következő képlet alapján történik:

$$R_{ren} = \frac{P_{art} - P_{gl}}{RBF} + \frac{P_{gl} - P_{ir}}{RBF} + \frac{P_{ir} - P_{ven}}{RBF}, \qquad (1)$$

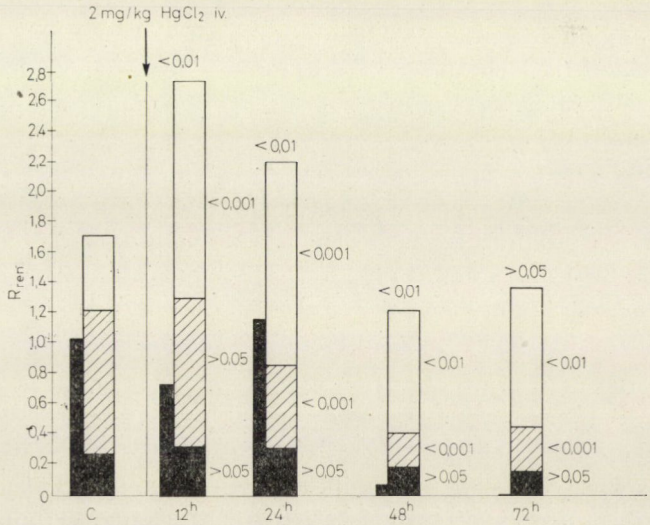
ahol p_{art}, p_{gl}, p_{ir} és p_{ven} az arteriás, glomeruluscapillaris-, peritubulariscapillaris- és vesevenás nyomás, RBF a direkt mért véráramlás. Az arteriás, peritubulariscapillaris és vesevenás nyomás az egyes sorozatokban gyakorlatilag változatlan. A döntő változás a glomeruluscapillaris-nyomást érinti: értéke progresszíve csökken a 12. órától a 72. óráig. Az intrarenalis nyomásgrádiens viszonyait az 1. ábra szemlélteti.

Az injekciót követő 12. és 24. órában a vese érellenállása fokozott: az emelkedés kizárólag az afferens arteriola területén fellépő ellenállásemelkedés következménye. A 48. és 72. órában az afferens ellenállás még mindig szignifikánsan nagyobb, mint a kontrollcsoportban, de az efferens-ellenállás éles csökkenése ezt több, mint kompenzálja, aminek a vese teljes érellenállásának csökkenése és az átáramló vérmennyiség emelkedése (vese-hyperaemia!) a következménye (2. ábra). Az ok-okozati összefüggésre a discussiós részben térünk vissza.

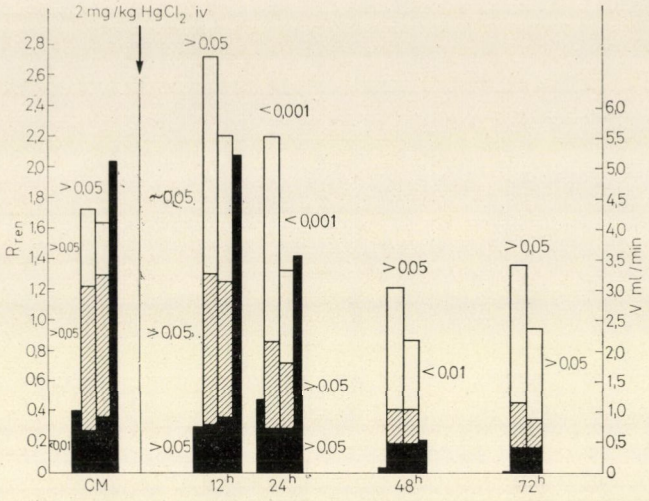
II. *Mannit-terhelés hatása az intrarenalis ellenállásra.* Jelentős mannit-terhelés (20%-os mannit-oldatból 8 ml/kg előadag, majd 0,08 ml/kg/min folyamatos infusió) hatását az egyes érszakaszok ellenállására, valamint a percdiuresisre a 3. ábra mutatja. A kontrollsorozatban (C) a mannit-terhe-fokozza a diuresist, de az ellenállást alig befolyásolja (M). A sublimat-bevitelt követő napokban a mannit a fokozott afferens ellenállást csökkenti (a különbség csak a 24- és 48-órás csoportban szignifikáns). A diuresis a 12-, ill. 24-órás csoportban jelentősen emelkedik; 48 óra múlva a mannit-diuresisban kisebb a vizeletürítés, mint a kontrollcsoportban mannit-terhelés nélkül; 72 óra múlva a már teljes anuriát a mannit nem függeszti fel. Az efferens- és venulás-ellenállást a mannit egyik csoportban sem befolyásolja.



1. ábra. **Az intrarenalis nyomásgrádiens sublimattal mérgezett kutyában. Az üres körök, ill. kihúzott vonal a 12—24 órás, a kitöltött körök és szaggatott vonal a 48—72 órás kísérletek adatait tüntetik fel. A sraffozott terület a normál középérték (±SD)**



2. ábra. **Az intrarenalis érszakaszok ellenállása, valamint a percdiuresis a kontrollsorozatban (C), ill. 12., ill. 24., ill. 48., ill. 72 órával 2 mg/kg sublimat iv. bevitele után. A keskeny oszlopok a percdiuresist jelentik; a széles oszlopok fehér része az afferens, vonalkázott része az efferens, fekete része a venulás ellenállást mutatja**



3. ábra. Mannit-terhelés hatása sublimattal mérgezett kutya intrarenalis érellenállására és a perc-diuresisre. A páros oszlopok bal oldalán a mannit-terhelés előtti, jobb oldalán a mannit-terhelés utáni helyzet. A keskeny oszlopok a perc-diuresist mutatják. Egyebekben l. a 2. ábra magyarázatát

III. *A glomerulus-permeabilitási konstans ($k = P \cdot S$) változása sublimat-mérgezésben.* A glomerulus-permeabilitási konstans a

$$GFR = k\,(p_{gl} - p_{ir} - p_{co}) = k \cdot p_{eff} \qquad (2)$$

összefüggés alapján számítható. A glomerulus-filtráció (GFR) az effektív filtrációs nyomással (p_{eff}) arányos; az arányossági tényező (k) azt fejezi ki, az adott vese 100 g-jában 1 Hgmm filtrációs nyomás hány ml/min glomerulus-filtrátumot produkál.

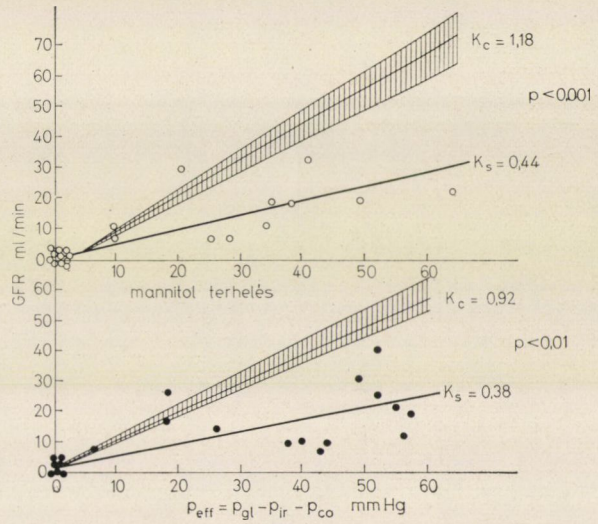
A GFR és a p_{eff} regressziós összefüggését mannit-terhelés előtt és után a 4. ábra tünteti fel. A regressiós coefficiens a permeabilitási konstans (k), amelynek értéke szignifikánsan kisebb a sublimattal mérgezett állatokban, mint a kontroll sorozatban.

IV. *A párhuzamosan kapcsolt érszakaszok ellenállása* a következő egyenlet alapján számítható:

$$\frac{1}{R_{nutr}} = \frac{1}{R_{cort}} + \frac{1}{R_{om}} + \frac{1}{R_{im}}. \qquad (3)$$

Az alsó indexek a teljes vese (nutr), ill. a kéreg (cort), ill. a külsővelő (om), ill. a belsővelő (im) nutritív véráramlását jelentik. Szokásos definíciónk értelmében:

$$RBF_{non\text{-}nutr} = RBF_{total} - RBF_{nutr}. \qquad (4)$$



4. ábra. A GFR és az effektív filtrációs nyomás regressiós összefüggése 12—24 órával a letális sublimat-adag iv. bevitele után. Kihúzott vonal: regressiós egyenes, *k* a regressiós coefficiens; halvány sraffozással a normál görbe ($b \pm s_b$). Fenn: mannit-terhelés előtt; lenn: mannit-terhelés után

Számításunk annak a feltételezésnek alapján történik, hogy 100 g veseszövetben 70 g a kéreg, 20 g a külsővelő és 10 g a belsővelő súlya. E feltételezést igazolja, hogy az egyes rétegek analízise alapján számított és összegzett nutritív átáramlás (RBF_{nutr}) kifogástalanul egyezik a másik vese teljes szövetében meghatározott nutritív átáramlással (RBF_{NUTR} II. táblázat).

A Rb-frakcionáláson kísérleteket csak a sublimat-bevitelt követő 72. óra végén végeztünk. A II. táblázat adatai tehát az I. táblázat 72-órás oszlopaival korrespondeálnak. A kísérleti technika és a számításmód részleteit illetően *Bálint* és mtsai (1972a) dolgozatára hivatkozunk.

A sublimattal mérgezett, valamint a kontrollcsoport közti különbségek a következőkben foglalhatók össze (II. táblázat):

1. A sublimattal mérgezett állat veséjében az átáramló vér több, mint fele (57,2%) nem-nutritív jellegű.

2. Az egyes veserétegek (kéreg, külsővelő és belsővelő) nutritív véráramlásának abszolút értéke viszonylag kis mértékben csökkent; a sublimat-vesében a nutritív véráramlás csak átlag 125 ml/min-mal kisebb, mint a normális vesében; a teljes véráramlás átlag 210 ml/min-os emelkedése elsősorban a nem-nutritív frakció növekedésével kapcsolatos: e frakció a normális vesében (átlag) 43 ml/min, a sublimat-vesében 378 ml/min.

3. Az egyes veserétegek nutritív véráramlásának csökkenése messze nem olyan mértékű, hogy magyarázatot adna a veseműködés teljes elégtelenségére.

II. táblázat

A véráramlás intrarenalis

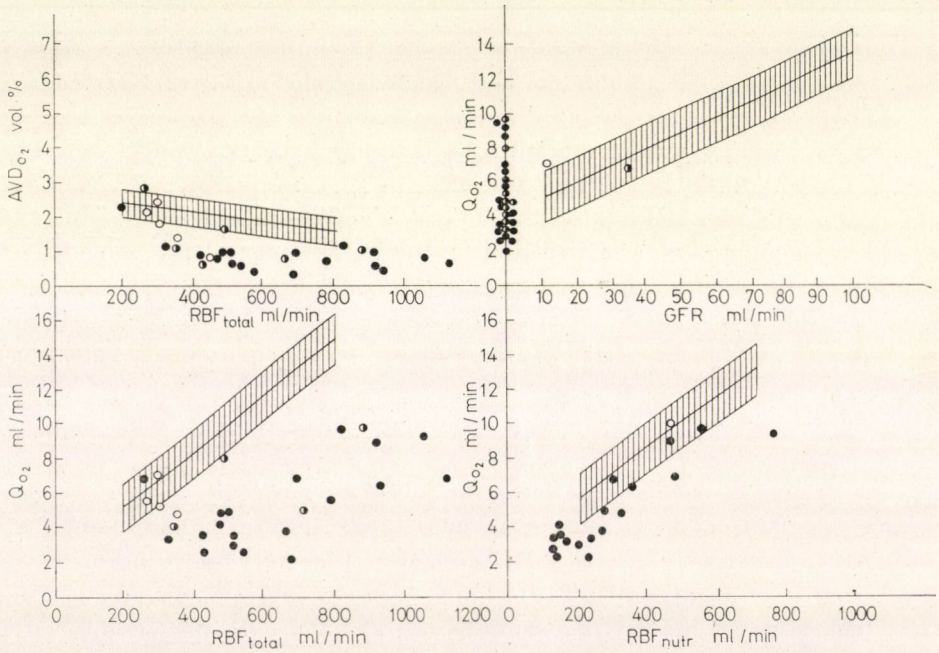
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

RBF ml/min	per 100 g vese			R_{kg}	
	subl.	p	kontr.	subl.	kontr.
n	17		22		
RBF_{total}	676±58	+++	466±28	1,05	1,44
RBF_{nutr}	297±43	+++	422±25	2,38	1,59
RBF_{cort}	246±39	++	344±19	2,88	1,95
RBF_{om}	40±5	+++	65±6	17,5	10,3
RBF_{im}	11±2	neg	13±1	62,6	51,6
$RBF_{non\text{-}nutr}$	378±41	++++	43±12	1,87	15,6
RBF_{NUTR}	302±52	+++	428±24		

A nutritív véráramlások alapján számított réteg ellenállások csak kevéssel haladják meg a normális vese hasonló értékeit.

4. A nutritív véráramlás százalékos megoszlása (II. táblázat utolsó 3 oszlopa) a sublimat-mérgezett és a normális vesében teljesen azonos.

V. *A sublimat-vese oxygen-fogyasztásának paramétereit*, valamint azok viszonyát az egyes veseparaméterekhez (RBF_{total}, RBF_{nutr}, GFR) az 5. ábra



5. ábra. Az arterio-venosus oxygen-különbség (A), valamint az oxygen-fogyasztás viszonya RBF_{total}-hoz (B), GFR-hez (C) és RBF_{nutr}-hoz (D). Üres körök: 24 órás; félig kitöltött körök: 48 órás; kitöltött körök: 72 órás állatcsoport adatai. A sraffozott terület a kontrollcsoport regressiós egyenese (±SD)

megoszlása sublimat-mérgezésben

per 100 ml RBF_{total}			per 100 ml RBF_{nutr}		
subl.	p	kontr.	subl.	p	kontr.
100		100	—		—
42,6	++++	91,4	100		100
35,4	++++	74,8	81,5	neg	81,9
5,6	++++	14,0	14,2	neg	15,2
1,6	+++	2,6	3,2	neg	2,6
57,2	++++	8,6	—		—

mutatja. Az arterio-venosus oxygen-különbség (AVD_{O_2}; 5. ábra, A) csökkent; ugyancsak csökkent a teljes véráramlás egységére számított oxygen-fogyasztás (B). Nyomatékosan hangsúlyozzuk, hogy a nutritív véráramlás egységére számított oxygen-fogyasztás (D) a normálisnak megfelelő. A GFR = 0 értéknek megfelelő oxygenfogyasztás (C) megegyezik a normális vese ún. basalis oxygen-fogyasztásával.

Az eredmények értékelése

I. *A sorbakapcsolt ellenállás.* Az egyes érszakaszok ellenállásának számítása (1) alapján történik. A glomeruluscapillaris-nyomás (p_{gl}) számításának, ill. a peritubularis capillaris nyomás (p_{ir}) meghatározásának módszerét, valamint a metodikai kérdéssel kapcsolatos irodalmi adatokat előző munkánkban (*Bálint* és mtsai, 1972b) elemeztük.

A sublimat-bevitelt követő 12. órában az *afferens*-ellenállás szignifikánsan emelkedik: a teljes érellenállás fokozódása az afferens-spasmus következménye; az egyéb érszakaszok ellenállása nem változik. A glomeruluscapillaris-nyomás s ezen keresztül a GFR csökkenése az afferens-spasmus másodlagos következménye.

A továbbiakban az intrarenalis ellenállás alakulását az *efferens*-érszakasz ellenállásának progresszív és nagyon jelentős csökkenése determinálja. Az I. táblázat és a 2. ábra adataiból kitűnik, hogy a 72. órában az afferens ellenállás még mindig meghaladja a kontrollértéket; mindazonáltal a postglomerularis (efferens+venulás) érszakasz ellenállása oly nagy mértékben csökken (a kontrollérték kb. $^1/_3$-ára), hogy e folyamatok eredőjeképpen a teljes érellenállás mérsékelt csökkenése is kimutatható. Adott arterio-venosus nyomáskülönbség mellett a véráramlást az érszakasz ellenállása determinálja. A 12-, ill. 24-órás csoportban az RBF csökkenésének az *oka* az afferens, s ezen keresztül a teljes érellenállás fokozódása. A sublimat-mérgezés „stressére" a vese afferens-spas-

mussal válaszol. Ebben a fázisban p_{gl} és GFR már csökkent, de a vizeletürítés még kielégítő.

A sublimat-bevitelt követő 48., ill. 72. órában a helyzet gyökeresen megváltozik. A postglomerularis (efferens+venulás) ellenállás élesen csökken. Az efferens ellenállás csökkenése már a 24. órában is kimutatható, de ebben a fázisban az erősen fokozott afferens-ellenállás miatt a teljes érellenállás még fokozott. A veseműködés teljes „összeomlásának", ill. az anuriának közvetlen oka az efferens-ellenállás nagymérvű csökkenése.

Az efferens ellenállás csökkenésének következménye az átáramló vérmennyiség növekedése. A glomeruluscapillaris-nyomás csökkenése s ezen keresztül az afferens ellenállás normálisnál nagyobb értéke az „efferens-dilatatio" másodlagos következménye. Az efferens arteriolában a nyomás csökkenését *Ruiz-Guiñazú* és mtsai (1967) patkányban methaemoglobin-injekcióval okozott akut veseelégtelenségben közvetlen méréssel is megállapították.

II. *A mannit-hatás értékelése.* Normális vesében a mannit-terhelés a vesehaemodynamika érdemleges befolyásolása nélkül, a tubularis reabsorptio csökkentése révén vezet osmotikus diuresisre. A különböző típusú stressekre (pl. dehydratio, sublimat-mérgezés, az a. renalis időleges leszorítását követő veseelégtelenség) a vese afferens spasmussal válaszol. A mannit-terhelés „terápiás hatása" az afferens-spasmus „feloldása". A sublimat-bevitelt követő 12. és 24. órában ez történik (3. ábra). 48, ill. 72 óra múlva még mindig megállapítható a mannit-okozta afferens-ellenállás-csökkenés, de az efferens-dilatatio által „kiprovokált" glomeruluscapillaris-nyomáscsökkenést nem védi ki.

III. *A permeabilitási konstans csökkenésének értékelése.* A k értéke (= a 4. ábrán feltüntetett regressiós egyenletek coefficiense) a glomerulusmembrán permeabilitásának (P-faktor) és a filtráló felület nagyságának, ill. a működő glomerulusok számának (S-faktor) függvénye. A sublimattal mérgezett állat veséjében a kóros elváltozás a vese egészében kimutatható; nincs morfológiai alapunk annak feltételezésére, hogy a sublimat-vesében egyes részek, ill. rétegek „kiesnek". Ezzel szemben elektronmikroszkópos adatok a glomerulusmembrán elváltozására utalnak (*Rother*, 1965), amit a sublimatmérgezésben minden esetben észlelhető masszív proteinuria is alátámaszt. Feltételezésünk szerint tehát k-értékének csökkenése a glomerulus-membrán permeabilitásának változását tükrözi. Ezek szerint a sublimat-vesében 1 Hgmm effektív filtrációs-nyomás kevesebb filtrátumot produkál, mint a normális vesében.

IV. *A véráramlás intrarenalis megoszlásának értékelése.* A rubidium-frakcionálásos kísérletek szerint az egyes rétegek „nutritiv" véráramlása mérsékelten csökken. Sokszoros tapasztalat igazolja, 300 ml/min körüli teljes véráramlás, ill. ezen belül 250 ml/min körüli corticalis véráramlás bőségesen elegendő (normális arteriás nyomás mellett) a vizeletelválasztás biztosításához.

A sublimat-vese „hyperaemiáját" a nem-nutritív részleg nagyon jelentős szaporulata jellemzi. Normális vesében a nem-nutritív frakció elhanyagolható,

amiből arra következtetünk, hogy a vér a capillarisokon, tehát nutritív-jelleggel áramlik a vesén keresztül. Sublimat-vesében a nem-nutritiv részleg szaporulatának *egyik* lehetséges magyarázata a vese arteriás és venás rendszerét közvetlenül összekötő anastomosisok („shunt"-ök) kialakulása. Meg kell állapítanunk, hogy olyan méretű arterio-venosus anastomosisokat, amelyek képesek a közel 400 ml/min „nem-nutritív" véráramlás biztosítására, szövettani módszerekkel eddig nem sikerült kimutatni. *Trueta* és mtsai (1948) szerint nehezen képzelhető el, hogy ilyen nagyságú érpályák létezése, ill. kialakulása mind ez ideig elkeülte volna a morfológusok figyelmét.

Az „anatómiai" jellegű shuntök ellen szól a sorba kapcsolt ellenállások arányának megváltozása. Ha a vér jelentős része egyszerűen elkerülné szokásos útját, a maradék a normálisnak megfelelő prae- és postglomeruláris ellenállásarányok mellett biztosíthatná a normális filtrációt, ill. vizeletelválasztást.

Magunk részéről a sublimat-vese működését postglomerularis ellenállás-csökkenés alapján magyarázzuk. Felfogásunk szerint a sublimat-mérgezett vesében a peritubularis-mikrocirculatiós rendszer változása a döntő. E változás lényege a peritubularis capillaris-rendszer maximális tágulata, ami ugyanúgy magyarázható az arterio-venosus capillarisok megnyílása, mint a praecapillaris sphincterek ellazulása alapján. A csökkent rubidium-extractio, ami a nem-nutritív jelleg determináló tényezője, egyaránt lehet a permeabilitási, felületi, diffúziós, áramlási stb. tényezők megváltozásának következménye (*Renkin*, 1969).

Az extractio csökkenése nemcsak a ^{86}Rb,ha nem a PAH (I. táblázat) és az oxygen (5. ábra) viszonylatában is megnyilvánul. Figyelembe véve a sublimatbevitelt követő 72. órában a postglomerularis (efferens+venulás) ellenállás nagyon jelentős csökkenését, a sublimatvese funkcionális organizációját a következőképpen feltételezzük:

A peritubularis capillarisok mikrocirculatiós rendszere (számos más szövethez hasonlóan) arteriovenosus capillarisból és abból leágazó, a sejtekkel közvetlenül érintkező valódi capillarisokból áll. Sublimat-mérgezésben a proximalis tubulusok distalis $^2/_3$-ában a tubulussejtek necrotizálnak s ezzel kapcsolatban a mikrocirculatiós rendszer valamennyi része maximálisan dilatál. A sejtekkel amúgy sem érintkező arterio-venosus capillaris nagyobb vérmennyiséget szállít és a precapillaris sphincterek ellazulnak; nő a necrotizált, tehát csökkent mértékben extraháló tubulussejteket ellátó valódi capillarisokon átáramló vérmennyiség. E folyamatok eredőjeképpen a vér jelentős hányada nem extrahálódik és adott részleg ($RBF_{non\text{-}nutr}$) változatlan Rb-, PAH- és oxygen-tartalommal kerül az arteriás oldalról a venás oldalra. Ennek alapján *funkcionális shunt*ről is beszélhetünk.

E feltételezésünket morfológiai bizonyítékok hiányában csak munkahypothesisként kezelhetjük. Mindazonáltal (szerintünk) ez az egyetlen alternatíva, amely összeegyeztethető (1) a jelenlegi morfológiai felfogással, (2) a

jelentősen csökkent efferens és fokozott afferens ellenállással és (3) a teljes véráramlás több mint felének „nem-nutritív" jellegével.

V. *Az oxygen-fogyasztás értékelése.* Az 5. ábra adatai alapján vitathatatlan, hogy a sublimatvesében RBF_{total} egységére kisebb oxygen-fogyasztás esik mint a normális vesében. A nutritív átáramlás egységére számított oxygen-fogyasztás a normálisnak megfelelő; ez az adat megerősíti az előző pontban részletezett munka-hypothesisünket. Az oxygen-fogyasztás és GFR viszonya csak aláhúzza az immár „klasszikusnak" tekinthető *Kramer* és *Deetjen* (1960) féle felfogást, amelynek értelmében a basalison felüli oxygen-fogyasztás az aktív Na^+-reabsorptio energiaszükségletét fedezi, tehát szükségképpen arányos a GFR-rel. Ha GFR = 0, a vese oxygen-fogyasztása csak a basalisnak felel meg.

A kifogástalan technikai segítségért Szalay Elemérnének, Alexander Gábornénak és Juszkó Juditnak ezúton is kifejezzük hálás köszönetünket.

ÖSSZEFOGLALÁS

Sublimattal mérgezett kutyában vizsgáltuk a veseműködés egyes paramétereit, különös tekintettel az intrarenalis nyomásra és az intrarenalis érszakaszok ellenállására.

1. A sublimat-bevitelt követő 24 órán belül az afferens- és teljes-érellenállás emelkedése dominál. A 48. és 72. órában az efferens + vonulás ellenállás jelentős csökkenését a még mindig fennálló afferens-spasmus nem kompenzálja és a vese teljes érellenállás csökken, aminek vese-hyperaemia a következménye.

2. Az oligo-anuria közvetlen oka a glomerulus-capillaris nyomás, ill. a glomerulus-filtráció extrem csökkenése.

3. A ^{86}Rb-frakcionálásos technikával megállapítható, hogy a nutritív véráramlás kissé csökken, és a vesehyperaemia a nem-nutritiv frakció jelentős növekedésével kapcsolatos.

4. Feltételezésünk szerint a vese-haemodynamika változása az efferens arteriolák és a peritubularis capillaris-rendszer dilatatiójával kapcsolatos.

IRODALOM

Bálint, P.: Acta med. Acad. Sci. hung. **25,** 287 (1968).
Bálint, P., Fekete, Ágnes és *Harza, T.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **36,** 193 (1969).
Bálint, P., Fekete, Ágnes és *Forgács, I.:* Clin. Sci. **26,** 345 (1964).
Bálint, P., Szőcs, Éva és *László, Katalin:* Orvostudomány. **23,** 189 (1972/a).
Bálint, P., Szőcs, Éva és *Tarján, Éva:* Orvostudomány. **23,** 175 (1972/b).
Bank, N., Mutz, B. F. és *Aynedjian, H. S.:* J. clin. Invest. **46,** 695 (1967).
Barenberg, R. L., Solomon, S., Papper, S. és *Anderson, R.:* J. Lab. clin. Med. **72,** 473 (1968).
DiBona, G. F., McDonald, F. D., Flamenbaum, W. és *Dammin, C. J.:* Nephron **8,** 205 (1971).
Flamenbaum, W., McDonald, F. D., DiBona, G. F. és *Oken, D. E.:* Nephron **8,** 221—234 (1971).

Flanigan, W. J. és *Oken, D. E.:* J. clin. Invest. **44,** 449 (1965).
Gömöri, P., Juhász, I. és *Takácsi-Nagy, L.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **21,** 169 (1965).
Henry, L. N., Lane, C. E. és *Kashgarian, M.:* Lab. Invest. **19,** 309 (1968).
Oken, D. E., Arce, M. L. és *Wilson, D. R.:* J. clin. Invest. **45,** 724 (1966).
Kramer, K. és *Deetjen, P.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **271,** 782 (1960).
Renkin, E. M.: Exchange of substances through capillary walls. In: Ciba found. Symp. on Circulatory and respiratory mass transport, ed. *G. E. W. Wolstenholme* and *J. Knight.* Churchill, London pp. 50—64 (1969).
Rother, K. O.: Experimentelle Nierenkrankeiten: 3. Quecksilber- (Sublimat-) Vergiftung. In: Hdb. exper. Pharmakol. vol. XVI/4, hgb. *O. Eichler, A. Farah, H. Herken, A. D. Welch.* Springer, Berlin—Heidelberg—New York pp. 25—40 (1965).
Ruiz-Cuiñazú, A., Coelho, J. B. és *Paz, R. A.:* Nephron **4,** 257 (1967).
Sapirstein, L. A.: Am. J. Physiol. **193,** 161 (1958).
Steinhausen, M., Eisenbach, G. M. és *Helmstädter, V.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **311,** 1 (1969).
Trueta, J., Barclay, A. E., Daniel, P. M., Franklin, K. J. és *Prichard, M. M. L.:* Studies of the renal circulation. Blackwell, Oxford pp. 1—187 (1948).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Élettani Intézete, Budapest

A VESE-ARTERIA IDŐLEGES LESZORÍTÁSÁNAK HATÁSA AZ INTRARENALIS KERINGÉSRE*

BÁLINT PÉTER, az MTA lev. tagja, FEKETE ÁGNES és SZŐCS ÉVA

Közlésre érkezett: 1972. V. 12.

Az emberben viszonylag gyakran észlelt oligo-anuriás akut veseelégtelenség „shock-vesének" nevezett formájának aetiologiájában a legkülönbözőbb tényezők játszhatnak szerepet: vérzés, izomzúzódással egybekötött traumák („crush syndrone"), operatív beavatkozások („surgical shock"), incompatibilis transfusio („haemoglobinuriás", ill. „myohaemoglobinuriás nephrosis") stb. A csaknem azonos morfológiai lelet és a klinikai lefolyás alapján *Smith* (1951) a polyaetiologiás kórképet az „acute renal failure" fogalmával jelöli.

Állatkísérletben az a. renalis időleges leszorításával az emberi shock-vesével morfológiai és funkcionális szempontból nagyon hasonló tünetcsoport idézhető elő: az ún. *postischaemiás veseelégtelenség* az emberi shock-vese modellkísérletének tekinthető (*Selkurt*, 1945, 1946; *Phillips* és *Hamilton*, 1948; *Hamilton* és mtsai, 1948 stb.). *Egy* döntő különbségre fel kell hívnunk a figyelmet: az emberi patológiában csak *feltételezik*, hogy a shock-vese pathogenesében a traumával, operatív beavatkozással stb. kapcsolatban fellépő vese-ischaemia a kóros syndroma kiváltó oka; a postischaemiás veseelégtelenségben *nem vitás*, hogy a syndromát a kísérletező az a. renalis több órás leszorításával, vagyis teljes vese-ischaemiával váltja ki.

Irodalmi adatok és saját tapasztalataink szerint az 1—2 órás a. renalis leszorítást az állatok (kutya, patkány stb.) átmeneti azotaemiával, ill. uraemiás tünetekkel túlélik és a veseműködés regenerálódik; 4—6 órás teljes vese-ischaemia az esetek döntő többségében néhány nap alatt uraemiás halálra vezet. A szövettani képet a tubulussejtek laesiója uralja: néhány gócra kiterjedő enyhe sejtlaesiótól a vese nagyobb részére, kiterjedő gócos, ill. masszív necrosisig minden átmenet előfordulhat. A glomerularis apparatus és a vese érrendszere viszonylag intakt. Az irodalmi adatokat l. előző közleményeinkben (*Bálint* és mtsai, 1964a, 1964c, 1967a, 1967b, 1969b).

Megállapítást nyert, hogy oligo-anuriás állapotban a PAH-clearance nem tekinthető a vesevéráramlás (RBF) mértékének; számos szerző közölte, hogy kutyában postischaemiás veseelégtelenségben (*Selkurt*, 1946; *Bálint* és mtsai,

* A dolgozat Bálint Péter az MTA Orvosi Tudományok Osztálya által 1972. május 10-én tartott tudományos ülésen elhangzott előadásának IV. (és egyben utolsó) részlete.

l. fenn), ill. emberben a shock-vese különböző formáiban (*Munck*, 1958; *Reubi* és mtsai, 1962; *Shaldon* és mtsai, 1964; stb.) tekintélyes mennyiségű vér áramlik át a vesén, amikor a clearance-adatok alapján (csaknem) teljes ischaemiára kellene következtetnünk.

Sevitt (1959), majd *Finkch* (1962) vetették fel a gondolatot, amely szerint nem a tubulus-laesio az oligo-anuria közvetlen oka, hanem a shock-kal kapcsolatos ischaemiás „epizód" váltja ki az intrarenalis erek tónusának olyan irányú megváltozását, amelynek következménye a glomerulus-filtráció (GFR) extrem csökkenése. Az oligo-anuria tehát glomerularis eredetű és a tubulus-laesio az ischaemiás „epizód" másodlagos következménye. Utóbbi munkáinkban (*Bálint* és mtsai, 1964a, 1964b, 1967a, 1967b, 1969b) mi is erre a conclusióra jutottunk, de az eddigiek során az intarenalis nyomás- és ellenállásviszonyok kísérletes tisztázása nem történt meg.

Az utóbbi években kidolgoztunk, ill. beállítottunk olyan módszereket, amelyek alkalmasak a sorba kapcsolt (afferens és efferens arteriola, ill. venula) és párhuzamosan kapcsolt (kéreg, külső és belső velő) intrarenalis érszakaszok keringési viszonyainak (nyomásgrádiens, ellenállás) tisztázására. Módszereinket, ill. az azok alapján dehydratiós azotaemiában és sublimat-vesében nyert eredményeinket előző dolgozatainkban (*Bálint* és mtsai, 1972a, 1972b, 1972c) közöltük.

Ebben a dolgozatunkban azokról az eredményekről számolunk be, amelyeket kutyában létrehozott postischaemiás veseelégtelenségben az intrarenalis keringés viszonyainak vizsgálata kapcsán nyertünk.

Módszerek

Kísérleteinket mindkét nemű korcs kutyákon végeztük. Az állatok jobb veséjét eltávolítottuk, majd 2—4 hét múlva lumbalis feltárás után a bal vese-arteriát 2 óra tartamára leszorítottuk, és a sebet rétegesen zártuk. A „leszorítással" kapcsolatos beavatkozást egyes esetekben felületes morphin-aether narkózisban, másokban mély pentobarbital (0,03 g/kg) narkózisban végeztük. Előzetes tapasztalatunk szerint (*Bálint* és mtsai, 1964/b) azonos tartamú a. ren. leszorítás után az azotaemia annál enyhébb, minél mélyebb volt a leszorítás alatt alkalmazott narkózis. Jelen kísérletsorozatunkban nem volt célunk e „protektív mechanizmusok" vizsgálata: a felületes narkózissal súlyos, a mély narkózissal enyhe lefolyású eseteket óhajtottunk produkálni.

Az akut kísérletet 3—30 nappal a leszorítás után, általunk akaratlagosan meghatározott napon pentobarbital narkózisban (0,03 g/kg) végeztük. Kísérleti anyagunk kétféle típusból tevődik össze:

I. „*Nyomásméréses*" kísérletekben free flowban, majd mannit-terheléssel kombinált free flowban, végül mannit-terheléssel kombinált stop flowban mértük az arteriás (p_{art}), mélyvenás (p_{ir}), vesevénás (p_{ven}) és ureter-leszorítás után a már stabilizálódott ureter- (p_{ur}) nyomást. A glomerulsucapillaris-nyomást (p_{gl}), valamint a glomerulusok ún. permeabilitási konstansát *(k)* a *Bálint* és mtsai (1972/c) által leírt módon számítottuk.

Meghatározásra került a venás kifolyás alapján *direkt* mért vérátáramlás (RBF_{total}), a haematokritérték, a percdiuresis, valamint a kreatinin-, inulin- és PAH-extractio. A glomerulus-filtráció (GFR) értékét a $C_{cr} = RPF \cdot E_{cr}$ képlet alapján számítottuk, ahol RPF a direkt mért RBF és a haematokrit alapján számított plazmaátáramlás és E_{cr} a kreatinin renalis extractiója.

II. „*Vérmegoszlásos*" kísérletek, amelyekben ^{86}Rb-frakcionálás, ill. -extractio alapján a kéreg (RBF_{cort}), külsővelő (RBF_{om}) és belsővelő (RBF_{im}) capillaris (ún. nutritív) véráramlását határoztuk meg.

A metodikai részletek, valamint a számítás és értékelés módszereit illetően előző dolgozatainkra hivatkozunk (*Bálint* és mtsai, 1972/a, 1972/b, 1972/c).

Kísérleti eredmények

Kísérleteinket az akut kísérlet napján mért maradék nitrogenérték alapján 3 csoportba osztottuk: enyhe („minor"; NPN $<$ 50 mg/100 ml), középsúlyos („moderate"; NPN 50—150 mg/100 ml) és súlyos („severe"; NPN $>$ 150 mg/100) eseteket különböztetünk meg.

Sokszoros előzetes tapasztalatunk szerint (*Bálint* és mtsai, 1964c, 1967b) a leszorítást követő 3. naptól kezdve 50 mg/100 ml-nél kisebb NPN gyors és teljes regeneratiót jelent; valamennyi állat különösebb klinikai tünetek nélkül túlél. Ha a postischaemiás periódusban az NPN 150 mg/100 ml fölé emelkedik, úgy csaknem 100%-ban bekövetkezik 1—2 héten belül az uraemiás halál. A középsúlyosnak nyilvánított (NPN 50—150 mg/100 ml) csoportban progressio és regerenatio kb. 50—50%-os valószínűséggel egyaránt előfordulhat.

Az inulin-extractio alapján számított C_{in} a kontroll-sorozatban kb. 12 ml/min-mal, az azotaemiás sorozatban 3—5 ml/min-mal nagyobb, mint a szimultán meghatározott kreatinin-clearance. Az oligoanuriás vesében létrejövő inulintárolás, ill. a nyirokutakon történő inulin-transport miatt az inulin-clearance-t nem tartjuk a GFR korrekt mértékének (*Bálint* és mtsai, 1964b; *Bálint* és *Forgács* 1964).

I. *A nyomásméréses kísérletsorozat* veseparamétereinek középértékét (szórásukkal) az I. táblázat tartalmazza. A sorba kapcsolt ellenállásokat a következő képlet alapján számítottuk:

$$R_{ren} = \frac{P_{art} - P_{gl}}{RBF} + \frac{P_{gl} - P_{ir}}{RBF} + \frac{P_{ir} - P_{ven}}{RBF} = \frac{P_{art} - P_{ven}}{RBF}, \qquad (1)$$

ahol p_{art} az arteriás, p_{gl} a glomeruluscapillaris-, p_{ir} a peritubulariscapillaris- és p_{ven} a vesevenás-nyomás; RBF a direkt mért teljes véráramlás. Az ellenállás számértékeit R-egységekben, 1 kg vesesúlyra átszámítva adjuk meg. Az enyhe sorozatban az intrarenalis nyomásméréseket nem végeztünk.

Az I. táblázat adatai közül kiemeljük a következőket: (1) A nyomásértékek (p_{gl} kivételével) az összes sorozatokban csaknem azonosak; az arteriás vérnyomás tehát nem csökkent; (2) a glomeruluscapillaris-nyomás (p_{gl}) a kóros sorozatokban igen nagy mértékben csökkent; (3) RBF_{total} az enyhe esetekben kissé fokozott, de éppen a súlyos esetekben nem különbözik szignifikánsan a kontrollértékektől; (4) a kreatinin-extractio, ill. -clearance (= GFR) progresszív csökkenése egyértelmű; (5) E_{PAH} és Tm_{PAH} csökkenése közelítőlegará-

I. táblázat

A veseműködés paraméterei postischaemiás veseelégtelenségben

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

	Kontrollsorozat	Postischaemiás veseelégtelensége		
		enyhe („minor")	középsúlyos („moderate")	súlyos („severe")
n	56	12	18	11
NPN mg/100 ml	32±1	38±2^{c}	101±8^{d}	209±10^{d}
p_{cr} mg/100 ml	0,9±0,02	—	4,4±0,3^{d}	7,8±0,7^{d}
p_{art} Hgmm	117±2	124±3^{-}	114±5^{-}	121±7^{-}
p_{gl} Hgmm	85±2	—	57±6^{d}	48±3^{d}
p_{ir} Hgmm	23±1	23±2^{-}	21±2^{-}	22±3^{-}
p_{co} Hgmm	20±1	20±1^{-}	20±1^{-}	22±3^{-}
p_{ven} Hgmm	5±1	5±1^{-}	7±1^{a}	5±1^{-}
RBF ml/min	417±16	530±44^{b}	435±47^{-}	361±61^{-}
Ht %	41±1	39±1^{-}	31±5^{b}	36±1^{c}
GFR = C_{cr} ml/min	48±2	40±4^{-}	12±3^{d}	3±1^{d}
$E_{cr} \cdot 100$	20±1	13±2^{d}	5±2^{d}	1±1^{d}
$E_{PAH} \cdot 100$	74±1	60±5^{d}	30±5^{d}	7±2^{d}
Tm_{PAH} mg/min	11,6±0,7	8,6±1,5^{a}	4,2±1,4^{d}	1,5±0,3^{d}
V ml/min	1,02±0,13	1,01±0,14^{-}	0,52±0,10^{b}	0,20±0,06^{d}
R_{total}	1,73±0,06	1,47±0,16^{-}	1,75±0,12^{-}	2,61±0,58^{b}
R_{aff}	0,50±0,04	—	0,87±0,15^{a}	1,64±0,41^{d}
R_{eff}	0,95±0,04	—	0,61±0,09^{a}	0,59±0,12^{c}
R_{ven}	0,27±0,02	—	0,27±0,05^{-}	0,38±0,08^{-}
R_{aff} %	29±2	—	49±5^{d}	62±4^{d}
R_{eff} %	56±2	—	36±6^{d}	23±3^{d}
R_{ven} %	15±1	—	15±2^{-}	15±2^{-}

Az egyes középértékek kontrollal szemben fennálló szignifikáns különbségét a szórás mellé írt felső index betű, a szig. különbség hiányát $^{-}$-jel jelzi.
$p < 0{,}001$: *d*; $p < 0{,}01$: *c*; $p < 0{,}02$: *b*; $p < 0{,}05$: *a*; $p > 0{,}05$: $^{-}$.

nyos a vese metszéslapján makroszkóposan megállapítható necrotikus, bevérzett gócok kiterjedésével; (6) az oliguria (számos esetben teljes anuria) csak a súlyos esetekben állapítható meg.

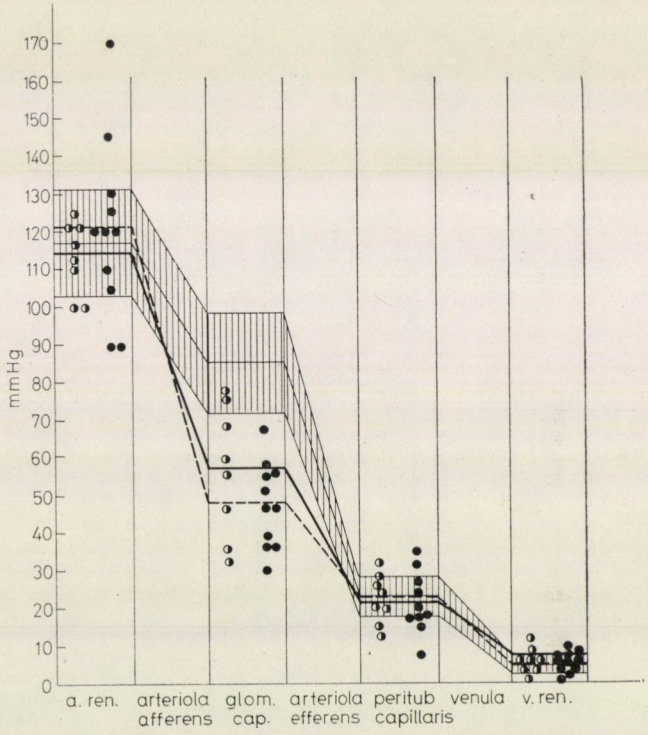
A vese teljes érellenállása (R_{total}) az enyhe esetekben kissé csökkent, a súlyos esetekben fokozott (csak ez utóbbi különbség szignifikáns). Döntő és szignifikáns különbség mutatható ki az afferens- (R_{aff}) és efferens (R_{eff}) ellenállás abszolút értékének és százalékos részesedésének viszonylatában: az afferens ellenállás emelkedett, az efferens ellenállás pedig csökkent. Az intrarenalis nyomásgrádienst az 1. ábra tünteti fel.

A glomeruluscapillaris nyomás számítása a

$$GFR = k\,(p_{gl} - p_{ir} - p_{co}) = k \cdot p_{eff} \qquad (2)$$

képlet alapján történik. Ez esetben p_{ir} a Bowman-tok űrterében uralkodó (a mélyvenás nyomással megegyező) nyomást és p_{co} a plazmafehérjék kolloidosmotikus nyomását jelenti. Utóbbi értékét a plazmafehérje-szint alapján szá-

mítjuk és a glomerulus-capillarisokban történő plazma-koncentrálódást figyelembe vettük. A zárójelben levő kifejezés az ún. effektív filtrációs nyomás (p_{eff}); a *k* arányossági tényező a permeabilitási konstans, amely megmondja, hogy az adott vese 100 g-jában (a GFR-t 100 g vesére számítjuk) 1 Hgmm p_{eff} hány ml/min filtrátumot produkál.



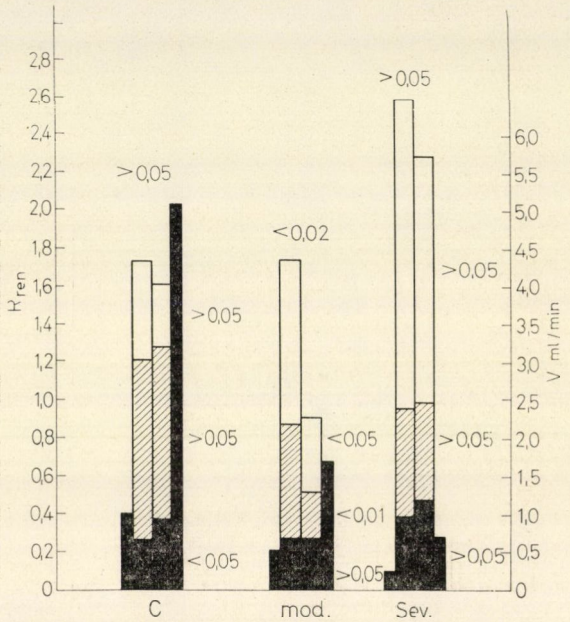
1. ábra. Az intrarenalis nyomásgrádiens postischaemiás veseelégtelenségben. A félig kitöltött körök, ill. kihúzott vonal a középsúlyos, a kitöltött körök, ill. szaggatott vonal a súlyos esetek adatait tünteti fel. A sraffozott terület a normálközépérték (± SD)

A *k* értékét az aortaleszorítással létrehozott hypotenzív periódusokban (egyes esetekben a manit-stop periódusok közvetítésével) határozzuk meg (*Bálint* és mtsai, 1972c). Feltételezzük (és előző munkáinkban bizonyítottuk), hogy *k* értékét ugyanabban a kísérletben az aktuális perfúziós (arteriás) nyomás nem befolyásolja. A normotensiv periódusokban a (2) *egy* ismeretlent (p_{gl}) tartalmaz, amelyet minden egyes kísérletben kiszámítunk.

II. *Mannit-terhelés hatása* az intrarenalis ellenállásra. A free-flow periódusok után a kutyának iv. 8 ml/kg 20%-os mannit-oldatot adunk (előadag), majd az egész kísérlet további folyamán 0,08 ml/kg/min 20%-os mannit-oldatot infundálunk (fenntartó adag). A mannit-terhelés hatását a vese teljes érellen-

állására, az intrarenalis ellenállásokra és a percdiuresisre a 2. ábra mutatja. A középsúlyos (moderate) sorozatban mannit a kórosan fokozott afferens ellenállást és emellett az amúgy is csökkent afferens ellenállást kifejezetten csökkenti; a súlyos (severe) esetekben a mannit a kórosan fokozott össz- és afferens-ellenállást nem befolyásolja és a percdiuresist is csak kevéssé fokozza.

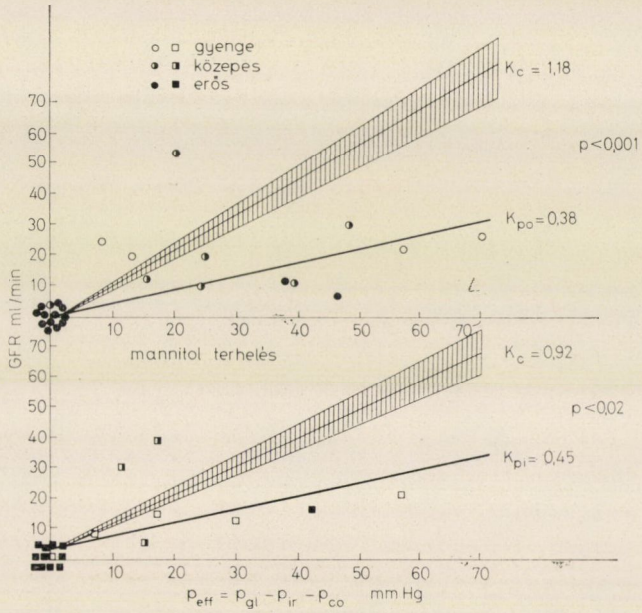
III. *A glomeruluspermeabilitási-konstans (k)* a GFR és p_{eff} hányadosa (l. 2-es egyenlet). A 3. ábra a GFR (ordináta) és a p_{eff} (abszcissza) regressiós



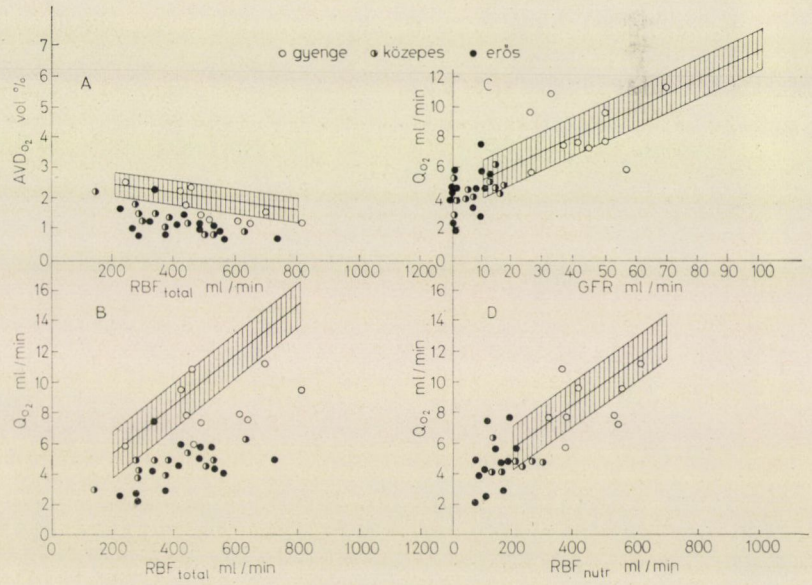
2. ábra. Az intrarenalis érszakaszok ellenállása, valamint a percdiuresis postischaemiás veseelégtelenségben mannit-terhelés előtt, ill. után (a páros oszlopok bal, ill. jobb része). Az adatok a kontroll (C), a középsúlyos (mod) és súlyos (sev) esetek középértékét fejezik ki. A széles oszlopok fehér része az afferens, vonalkázott része az efferens és fekete része a venulás ellenállás. A keskeny fekete oszlopok a percdiuresist jelzik (jobb oldali ordináta)

összefüggését mutatja mannit-terhelés előtt és után; a regressiós coefficiens számértéke a *k*-val azonos. Megállapítható, hogy postischaemiás veseelégtelenségben *k* értéke szignifikánsan kisebb, mint a kontrollsorozatokban.

IV. *Az oxygen-fogyasztás paraméterei* postischaemiás veseelégtelenségben. Az arteriovenosus oxygen-differencia (AVD_{O_2}), valamint az oxygen-fogyasztás (Q_{O_2}) viszonyát RBF_{total}-hoz, ill. GFR-hez, ill. RBF_{nutr}-hoz (l. lejjebb) a 4. ábra mutatja. Megállapíthatjuk, hogy a kóros vesékben a teljes véráramlás egységére számított oxygen-fogyasztás kisebb, mint a kontrollvesékben; ezzel szemben a GFR és az RBF_{nutr} egységére számított oxygen-fogyasztás a kóros- és kontrollvesékben azonos. Ugyancsak azonos az abszcissza 0-értékére extrapolált, ún. basalis oxygen-fogyasztás is.



3. ábra. A GFR és az effektív filtrációs nyomás regressiós összefüggése mannit-terhelés előtt (fenn), ill. után (lenn). Kihúzott vonal: regressiós egyenes; *k:* regressiós (permeabilitási) coefficiens. Sraffozott terület: normálkontroll



4. ábra. Az arterio-venosus oxygen-különbség (A), valamint az oxygen-fogyasztás viszonya a teljes véráramláshoz (B), a glomerulus-filtrációhoz (C) és a nutritív véráramláshoz (D). A sraffozott terület a kontrollcsoport regressiós egyenese (± SD)

V. *A párhuzamosan kapcsolt intrarenalis ellenállások* a következő képlet alapján számíthatók:

$$\frac{1}{R_{nutr}} = \frac{1}{R_{cort}} + \frac{1}{R_{om}} + \frac{1}{R_{im}}. \qquad (3)$$

A *Sapirstein*-elven (1958) alapuló ^{86}Rb-frakcionálásos módszer *normális* vesében alkalmas az egyes veserétegek (cortex, külsővelő, belsővelő) véráramlásának meghatározására (*Hársing* és *Pelley*, 1965; *Bálint* és mtsai, 1969a). A módszer elvéből következik, hogy az a capillarisokon átáramló (ún. nutritív) véráramlást adja meg. Normális vesében nincs biológiailag szignifikáns különbség RBF_{total} és RBF_{nutr} között. A kóros vesékben $RBF_{total} > RBF_{nutr}$, a különbséget nem-nutritívnak ($RBF_{non\text{-}nutr}$) nevezzük. Vagyis:

$$RBF_{non\text{-}nutr} = RBF_{total} - RBF_{nutr}. \qquad (4)$$

Adataink középértékét (szórásukkal) a II. táblázatban állítottuk össze. Az adatokat annak feltételezésével számítottuk, hogy 100 g veseszövet a kóros vesékben 70 g kéreg, 20 g külsővelő- és 10 g belsővelő-szövetet tartalmaz. Felfogásunk helyes voltát bizonyítja, hogy a számított RBF_{nutr} és a közvetlenül meghatározott RBF_{NUTR} kifogástalanul egyezik. (A metodika részleteit l. *Bálint* és mtsai, 1972a, dolgozatában.)

A II. táblázat adatai közül a következőket emeljük ki: (1) RBF_{nutr} az enyhe esetekben a kontrollal, azonos, a súlyosabb esetekben lényegesen csökkent; (2) az enyhe esetekben a vese-hyperaemia (RBF_{total} emelkedése) kizárólag a nem-nutritív frakció szaporulatának terhére írandó; (3) az egyes rétegek nutritiv átáramlása a súlyosabb esetekben mind a három rétegben csökkent, a nem-nutritív frakció pedig fokozott.

II. táblázat

A véráramlás intrarenalis megoszlása postischaemiás veseelégtelenségben

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

RBF ml/min / 100 g vese	kontr. csop.	Postischaemiás csoport			p	R_{kg} kontr. csop.	R_{kg} postisch. csop.		
		„min"	„mod"	„sev"			„min"	„mod"	„sev"
n	22	9	10	13					
RBF_{total}	466±28	553±46	484±76	413±39	neg	1,44	1,30	1,33	1,72
RBF_{nutr}	422±25	448±36	208±22	130±14	+++	1,59	1,60	3,09	5,45
RBF_{cort}	344±19	363±32	161±18	102±11	+++	1,95	1,96	3,99	6,93
RBF_{om}	65±6	70±5	35±5	22±3	+++	10,3	10,2	18,4	322,
RBF_{im}	13±1	15±2	11±2	7±1	+++	51,6	47,6	58,3	101
$RBF_{non\text{-}nutr}$	43±12	106±40	276±84	283±39	+++	15,6	6,74	2,32	2,5
RBF_{NUTR}	428±24	444±32	205±23	128±13					0

Szignifikancia-számítás variancia-analízissel, F-megoszlás alapján.
Jelzések: $p < 0{,}01$: +++; $p < 0{,}05$: +; $p > 0{,}05$: neg.

III. táblázat

Az intrarenalis véráramlás százalékos megoszlás postischaemiás veseelégtelenségben

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

RBF ml/min	per 100 ml RBF_{total}				p	per 100 ml RBF_{nutr}				p
	kontr. csop.	postisch. csoport				kontr. csop.	postisch. csoport			
		„min"	„mod"	„sev"			„min"	„mod"	„sev"	
n	22	9	10	13		22	9	10	13	
RBF_{total}	100	100	100	100		—	—	—	—	
RBF_{nutr}	91,4	83,0	51,7	33,4	+++	100	100	100	100	
RBF_{cort}	74,8	66,6	40,2	26,2	+++	81,9	80,7	77,9	77,9	neg
RBF_{om}	14,0	13,3	8,7	5,6	+++	15,2	15,7	17,0	16,8	neg
RBF_{im}	2,6	2,9	2,6	1,8	neg	2,6	3,6	5,4	5,3	+++
$RBF_{non\text{-}nutr}$	8,6	17,1	48,3	66,6	+++	—	—	—	—	

Szignifikancia-számítást l. II. táblázat alján.

Az egyes rétegek százalékos részesedését a teljes véráramlásban (RBF_{total}), ill. a nutritív véráramlásban (RBF_{nutr}) a III. táblázat bal, ill. jobb oszlopsorai mutatják. A teljes véráramláshoz viszonyított %-os részesedés szignifikáns különbsége a nem-nutritív frakció növekedésével kapcsolatos. Nyomatékosan leszögezzük, hogy a nutritív véráramláshoz viszonyított %-os részesedés a kéreg és a külsővelő viszonylatában a kóros és kontroll csoportokban azonos; csak a belsővelő nutritív átáramlása mutat szignifikáns progresszív emelkedést a kóros sorozatokban.

Az eredmények értékelése

Kísérleti adatainkat az eredmények közlésének sorrendjében értékeljük.

I. *A sorba kapcsolt ellenállások.* A középsúlyos („mod") és súlyos („sev") esetekben a preglomerularis (afferens) ellenállás emelkedett, a postglomerularis (efferens+venula) ellenállás pedig csökkent. Az afferens ellenállás emelkedése dominál, vagyis a vese teljes érellenállása fokozott. Az (1) alapján következik, hogy változatlan P_{art} és p_{ir}, valamint RBF mellett az egyensúlyi helyzet p_{gl} (= glomeruluscapillaris nyomás) csökkent értékével jár együtt, vagyis az afferens nyomásgrádiens nő, az efferens nyomásgrádiens pedig csökken (I. táblázat; 1. ábra).

A glomeruluscapillaris-nyomás csökkenése (2) értelmében az effektív filtrációs nyomás, valamint a GFR extrém csökkenését vonja maga után. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a (2) egyenletben a zárójelben levő kifejezés kivonandója ($p_{ir}+p_{co}$) a postischaemiás veseelégtelenségben a kontrollértékektől nem különbözik.

A lényegében reversibilis dehydratiós azotaemiában az afferens ellenállás emelkedését *nem* kíséri az efferens ellenállás csökkenése (*Bálint* és mtsai, 1972a).

A sublimat-mérgezés kezdeti stádiumában ugyancsak az afferens-spasmus dominál, amihez a továbbiakban az efferens (postglomerularis) ellenállás csökkenése társul (*Bálint* és mtsai, 1972b). Adataink alapján úgy véljük, hogy a vese-ischaemia stressére az intrarenalis keringés elsősorban az afferens-ellenállás fokozódásával (afferens-spasmussal) reagál; az afferens és ezzel kapcsolatban a teljes érellenállás annál nagyobb, minél súlyosabb az azotaemiával és oligo-anuriával járó uraemiás syndroma. Az irreversibilis postischaemiás veseelégtelenség az afferens-spasmus *mellett* az efferens (postglomerularis) ellenállás csökkenésével jár együtt, amit a peritubularis mikrocirculatiós rendszer „összeomlásával" magyarázunk (l. lejjebb).

A „klasszikus" felfogás szerint akut veseelégtelenségben megfelelő mennyiségű filtrátum képződik, de annak zöme a laedált tubulusfalon keresztül „passive rediffundál". Az e felfogás ellen szóló, mikropunctión alapuló irodalmi adatokat előző dolgozatunkban felsoroltuk (*Bálint* és mtsai, 1972b). Az érvek sorát a következőkkel egészítjük ki: (1) Nem mutatható ki párhuzam a tubulus-laesio súlyossága és a GFR csökkenése között; a GFR extrem csökkenése azokban az esetekben is kimutatható, amelyekben tubulus-laesio nem áll fenn. (2) A klinikumban észlelhető shock-vese, valamint az experimentalis postischaemiás vese sok esetben egyik napról a másikra megy át az oligo-anuriás stádiumból a gyógyulást jelző polyuriás stádiumba; a morfológiai struktúra ilyen promtp megváltozása nem feltételezhető.

II. *A mannit-infusio* terápiás hatását a klinikai irodalom sokszorosan bizonyítja. Adataink alapján (2. ábra) a „terápiás hatást" úgy magyarázzuk, hogy a mannit-terhelés a középsúlyos (tehát spontán regeneratióra az esetek kb. 50%-ában amúgy is hajlamos) esetekben a vese érellenállását jelentősen csökkenti. A súlyos esetekben a mannit hatástalan: az afferens, ill. a teljes érellenállás mannittal sem csökkenthető.

III. *A permeabilitási konstans (k) változása.* A k a GFR és az effektív filtrációs nyomás regressiós egyenletének coefficiense. A 3. ábra tanúsága szerint postischaemiás veseelégtelenségben értéke mannit terhelés előtt és után szignifikánsan kisebb, mint a kontrollsorozatokban.

A k kombinált konstans, amelynek értékét a glomerulusmembrán permeabilitása (P-faktor) és a filtráló felület nagysága, ill. a működő glomerulusok száma (S-faktor) egyaránt befolyásolja. Végső soron a k a GFR és a p_{eff} hányadosa. Számértékének csökkenése azt jelenti, hogy a GFR nagyobb mértékben csökken, mint az effektív filtrációs nyomás. A GFR-csökkenés a kóros vesében 2-féle mechanizmus, ill. azok kombinációja révén jöhet létre. Ha pl. GFR a kontroll 50%-ára csökken, az jelentheti az összes glomerulusok filtrációjának 50%-os csökkenését, de éppenúgy jelentheti, hogy a glomerulusok 50%-a normálisan filtrál, 50%-a pedig nem funkcionál.

Adataink alapján e két alternatíva között egyértelműen választani nem tudunk. Ha figyelembe vesszük, hogy a shock-vese glomerulusmembránjában

még elektronmikroszkóppal sem sikerült elváltozásokat kimutatni (*Dalgaard* és *Pedersen*, 1959) és a vesében kisebb-nagyobb területek („gócok") necrosisa makro- és mikroszkóposan egyaránt megállapítható, feltételezhetjük, hogy a *k* csökkenése elsősorban a nem-funkcionáló glomerulusok számának függvénye.

IV. *A vese oxygen-fogyasztásával* kapcsolatos adataink (4. ábra) szerint Q_{O_2} a postischaemiás esetekben is arányos a GFR-rel. *Kramer* és *Deetjen* (1960) szerint a GFR-rel arányos „suprabasalis" oxygen-fogyasztás az aktív tubularis Na^+-reabsorptio oxygen-szükségletét jelzi. Ezek az adatok további bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy az általunk meghatározott kreatinin-clearance valóban a GFR mértéke és az ún. passiv filtrátum-rediffusio érdemleges szerepet nem játszhat. Az oxygen-fogyasztás és RBF viszonyára a következő pontban térünk vissza.

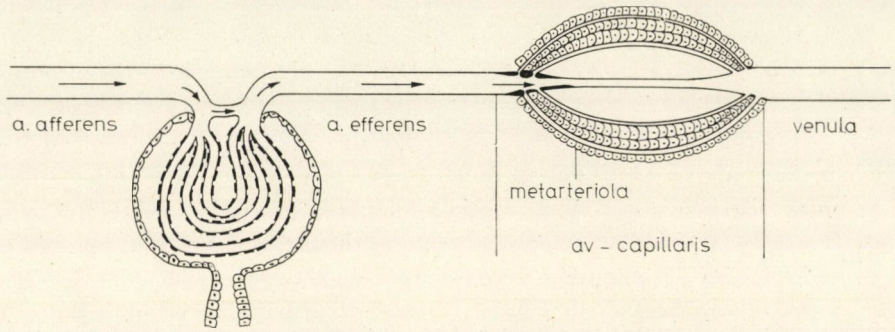
V. *A véráramlás intrarenalis megoszlásának értékelése.* Normális vesében a ^{86}Rb-frakcionálásos technikával mért capillaris (nutritív) átáramlás közelítőleg azonos a teljes véráramlással. Postischaemiás veseelégtelenségben ez a tétel nem áll: minél súlyosabb az állapot, a teljes véráramlás annál nagyobb hányada folyik nem-nutritív jelleggel a vesén keresztül (II. táblázat). Mivel az egyes veserétegek (kéreg, külső- és belsővelő) teljes véráramlását külön-külön *nem* határozzuk meg, nincs lehetőségünk annak eldöntésére, hogy a nem-nutritív frakció melyik rétegen áramlik keresztül. Az a tény, hogy a nutritív átáramlás százalékos megoszlása a kóros és ép vesékben közelítőleg azonos (III. táblázat), arra mutat, hogy a nem-nutritív részleg is közelítőleg egyenletesen oszlik meg az egyes veserétegek között.

A nem-nutritív átáramlás *egyik* lehetséges magyarázata annak feltételezése, hogy a kóros vesében arterio-venosus anastomosisok („shunt"-ök) képződnek, amelyek (capillarisok hiányában) a limine nem képesek Rb-extractióra (vö. *Gömöri* és mtsai — 1962 — mikrocorrosiós adtaival). Magunk részéről a *másik* alternatívát tartjuk valószínűnek: a nutritív véráramlás meghatározásának alapjául szolgáló Rb-extractiót számos körülmény befolyásolja; a különböző anyagok, mint pl. Rb, PAH, oxygen stb. extractiója jelentős mértékben függ a diffúziótól, a véráramlás sebességétől, az egyes capillarisok átmérőjétől stb. (*Renkin*, 1969; stb.). Úgy véljük tehát, hogy a Rb-extractio csökkenése, vagyis a nem nutritív jellegű véráramlás az átlagosan elfogadott veseér-architektúra alapján magyarázandó. A lényeg a peritubularis capillarisok mikrocirculatiós rendszerének olyan jellegű változása, ami a Rb- és az egyéb anyagok extractiójának csökkenésére vezet.

Ezt a felfogásunkat alátámasztja, hogy a PAH-extractio postischaemiás vesében az RBF nutritív-részlegével arányosan csökken. A nutritív véráramlás egységére számított oxygen-fogyasztás a normálisnak megfelelő (4. ábra, D), ugyanakkor a teljes véráramlás egységére eső oxygen-fogyasztás jelentősen csökkent (4. ábra, B). Ezek szerint a mikrocirculatiós rendszer átrendeződése,

ill. a tubulussejtek laesiója a Rb-, a PAH- és oxygen-extractio közel arányos csökkenésére vezet.

VI. *A vese funkcionális organizációja kísérletes akut veseelégtelenségben.* Az általunk vizsgált modellkísérletekben (dehydratiós azotaemia: *Bálint* és mtsai, 1972a; sublimat-mérgezés: *Bálint* és mtsai, 1972b; postischaemiás veseelégtelenség: jelen dolgozat) az oligo-anuriát és azzal kapcsolatos azotaemiával járó uraemiás tünetcsoportot az intrarenalis keringés átrendeződésével magyarázzuk. A különböző stressekre a vese afferens-spasmussal reagál, aminek következménye a glomeruluscapillaris-nyomás, ill. a GFR csökkenése. Az oligo-anuria



5. ábra. Az intrarenalis keringés mikrocirculatiós rendszerének vázlata

közvetlen okának a csökkent, ill. megszűnt glomerulus-filtrációt tartjuk (*Sevitt*, 1959; *Finckh*, 1962; *Oken* és mtsai, 1966; stb.). A morfológiailag is kimutatható tubuluslaesio ugyanannak az oknak a következménye, amely az intrarenalis ellenállások megváltoztatása révén az oligo-anuriát eredményezi.

A súlyos és (többnyire) irreversibilis veseelégtelenség járulékos oka a peritubularis microcirculatiós rendszer átrendeződése, aminek az efferens (postglomerularis) ellenállás csökkenése az eredménye.

Az intrarenalis mikrocirculatiós rendszer általunk vélt felépítését az 5. ábrában sematizáljuk. Többszörösen igazolt, hogy a glomerulus érgomolyagon nem egyszerűen párhuzamosan kapcsolt capillarishurkok együttese; az egyes capillarisokat nagyszámú anastomosis köti össze és a vér különböző hosszúságú érpályákon áramolhat a glomeruluson keresztül (*Hall*, 1957; stb.)

További feltételezésünk szerint a peritubularis capillarisok mikrocirculatiós rendszere arterio-venosus capillarisból áll, amelynek metarteriolának nevezett kezdeti, falában simaizom-elemeket tartalmazó szakaszából ágaznak le a valódi capillarisok. A valódi capillarisok véráramlását precapillaris sphincterek szabályozzák (vö. *Zweifach* — 1957 — felfogásával). Különböző eredetű stressek (pl. nephrotoxikus anyagok, vese-ischaemia stb.) egyrészt csökkentik a tubulussejtek extractiós képességét, másrészt befolyásolják a metarteriola simaizom-elemeinek tónusát. A fokozott tónus következtében a precapillaris

sphincterek zárulnak és a vér jelentős hányada csak az arterio-venosus capillarisokon áramlik keresztül; a metarteriola simaizom-elemeinek ellazulása sokszorosára fokozhatja a valódi capillarisok átáramlását, vagyis a tubulussejtek több vért kapnak, mint amennyinek extractiójára képesek. Ennek az eseménysorozatnak netto eredménye az efferens ellenállás csökkenése, ami mint primaer folyamat az (1) értelmében a glomeruluscapillaris-nyomás csökkenését elősegíti. Végső soron a vér jelentős része a filtráció és extractio szempontjából inaktív veseszöveten áramlik keresztül, amelynek jellemzésére az impotens, ill. iners nephron vagy a funkcionális shunt kifejezést egyaránt használhatjuk.

A peritubularis mikrocirculatiós rendszerről vallott felfogásunkat megerősítik *Brenner* és mtsai (1972) legújabb eredményei. Patkányvesében igen pontos szimultán nyomásmérésekkel kimutatták, hogy a proximalis tubulusban, az efferens arteriolákban és nagy kaliberű peritubularis capillarisokban a nyomás azonos (kb. 14—15 vizcm). Ezzel szemben a másod- stb. rendű peritubularis capillarisokban a nyomás átlag 6 vizcm-rel (kb. 4 Hgmm) *kisebb*. A jelenséget úgy magyarázzák, hogy a kisebb peritubularis capillarisok funkcionálisan merev képleteknek tekintendők, amennyiben a bennük uralkodó nyomást a környezetükben uralkodó intrarenalis nyomástól függetlenül is képesek szabályozni. E felfogás alapján az általunk „efferensnek" tekintett érszakasz a glomerulustól az elsőrendű peritubularis capillarisokig tart (p_{ir} = mélyvenás nyomás az utóbbinak a mértéke), míg az általunk „venulának" nevezett érszakasz a másodrendű peritubularis capillarisoktól a v. renalisig létrejövő nyomásesést veszi figyelembe.

A kifogástalan technikai segítségért Szalay Elemérnének, Alexander Gábornénak és Juszkó Juditnak ezúton is kifejezzük hálás köszönetünket.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az a. renalis időleges leszorítását követő, ún. oligo-anuriás postischaemiás veseelégtelenségben vizsgáltuk kutyában az intrarenalis keringés paramétereit.

1. Súlyosabb esetekben (NPN $>$ 50 mg/100 ml) az afferens arteriolák spasmusa révén csökken a glomeruluscapillaris nyomás, ill. a glomerulus-filtráció. Ez a jelenség az efferens-ellenállás csökkenése révén még kifejezettebbé válik. A vese teljes érellenállása fokozódik.

2. Mannit-terhelés a középsúlyos esetekben az afferens és efferens ellenállást egyaránt csökkenti; súlyos esetekben hatástalan.

3. A glomeruluspermeabilitási konstans csökkent értékéből a működő glomerulusok számának csökkenésére következtetünk.

4. A ^{86}Rb-frakcionálásos technikával megállapítható, hogy az ún. nemnutritiv frakció a kórkép súlyosságának megfelelő mértékben emelkedik. Az átáramló vérmennyiség Rb-, PAH- és oxygen-extractiója jelentősen csökkent.

5. Feltételezésünk szerint a veseelégtelenség közvetlen oka a pre- és postglomerularis erek tónusváltozása által okozott glomerulusfiltráció-csökkenés. E tónusváltozás eleinte csak afferens-spasmusban, majd a továbbiakban a peritubularis mikrocirculatio rendszer „összeomlása" révén bekövetkező efferens-dilatatióban is megnyilvánul.

IRODALOM

Bálint, P., Bartha, J. és *Fekete, Ágnes:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **36,** 1 (1969/a).
Bálint, P., Châtel, R., Fekete, Ágnes és *Forgács, I.:* Clin. Sci. **26,** 471 (1964/a).
Bálint, P., Châtel, R., Fekete, Ágnes és *Visy, M.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **293,** 115 (1967/a).
Bálint, P., Fekete, Ágnes és *Forgács, I.:* Clin. Sci. **26,** 345 (1964/b).
Bálint, P., Fekete, Ágnes, Hársing, L. és *Harza, T.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **36,** 203 (1969/b)
Bálint, P., Fekete, Ágnes és *Taraba, I.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **20,** 421 (1964/b).
Bálint, P., Fekete, Ágnes és *Taraba, I.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **20,** 433 (1964/c).
Bálint, P. és *Forgács, I.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **25,** 203 (1964).
Bálint, P., Szőcs, Éva és *László, Katalin:* Orvostudomány, **23,** 185 (1972/a).
Bálint, P., Szőcs, Éva és *László, Katalin:* Orvostudomány, **23,** 203 (1972/b).
Bálint, P., Szőcs, Éva és *Tarján, Éva:* Orvostudomány, **23,** 175 (1972/c).
Bálint, P., Taraba, I. és *Visy, M.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **31,** 235 (1967/b).
Brenner, B. M., Troy, J. L. és *Daugharty, T. M.:* Am. J. Physiol. **222,** 246 (1972).
Dalgaard, O. Z. és *Pedersen, K. J.:* Lancet **11,** 484 (1959).
Finckh, E. S.: Lancet **11,** 330 (1962).
Gömöri, P., Munkácsi, S., Nagy, Z., Takács, L. és *Kállay, K.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **18,** 119 (1962).
Hall, V.: Am. Heart J. **54,** 1 (1957).
Hamilton, P. B., Phillips, R. A. és *Hiller, A.:* Am. J. Physiol. **152,** 517 (1948).
Hársing, L. és *Pelley, K.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **285,** 302 (1965).
Kramer, K. és *Deetjen, P.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **271,** 782 (1960).
Munck, O.: Renal circulation in acute renal failure. Blackwell, Oxford pp. 1—118 (1958).
Oken, D. E., Arce, M. L. és *Wilson, D. R.:* J. clin. Invest. **45,** 724 (1966).
Phillips, R. A. és *Hamilton, P. B.:* Am. J. Physiol. **152,** 523 (1948).
Renkin, E. M.: Exchange of substances through capillary walls. In: Ciba Found. Symp. on Circulatory and respiratory mass transport, ed. *G. E. W. Wolstenholme* and *J. Knight.* Churchill, London pp. 50—64 (1969).
Reubi, F. C., Gürtler, R. és *Gossweiler, N.:* Proc. Soc. exp. Biol. Med. **111,** 760 (1962).
Sapirstein, L. A.: Am. J. Physiol. **193,** 161 (1958).
Selkurt, E. E.: Am. J. Physiol. **144,** 395 (1945).
Selkurt, E. E.: Am. J. Physiol. **145,** 376 (1946).
Sevitt, S.: Lancet **11,** 135 (1959).
Shaldon, S., Rae, A. I., Rosen, S. M., Silva, H. és *Walker, J. G.:* Renal circulation in acute renal failure. In: Acute renal failure, ed. *S. Shaldon* and *G. C. Cook,* Blackwell Scient. Publ., Oxford pp. 35—46 (1964).
Smith, H. W.: The kidney. Structure and function in health and disease. Oxford Univ. Press, New York pp. 1—1050 (1951).
Zweifach, B. W.: Am. J. Med. **23,** 684 (1957).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete, Budapest

A CELLULIN-A HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA MACSKA-SZÍVFÜLCSÉN TRANSZMEMBRÁN POTENCIÁLMÉRÉSEK SEGÍTSÉGÉVEL

KELEMEN KÁROLY, az orvostudományok kandidátusa, KECSKEMÉTI VALÉRIA, és KNOLL JÓZSEF, az MTA lev. tagja

Közlésre érkezett: 1972. VI. 20.

A cellulin-A békabőrből előállítható, rendkívül erős kardiotonikus és specifikus káliumantagonista hatású „cellulin-szerű anyag" (Knoll, 1970). A korábban leírt módszerrel (Knoll és mtsai, 1965) előállított, tisztítatlan cellulin-A preparátum jellegzetes változásokat okoz a békaszívkamra elektrofiziológiai paramétereiben: a nyugalmi potenciál befolyásolása nélkül erőteljesen növeli a fordított potenciál („overshoot") amplitudóját és az akciós potenciál depolarizációs sebességét (Kelemen, Kecskeméti, Knoll, 1965; Kelemen és mtsai, 1967). E kísérleti eredményekből azt a következtetést vontuk le, hogy cellulin-A növeli a békaszívkamrasejtek membránjának nátriumpermeábilitását az aktivitás kezdeti fázisában és ez a mechanizmus lehet felelős az anyag egyedülálló, 25—30 mM extracelluláris káliumkoncentrációval szemben is érvényesülő antagonista hatásáért.

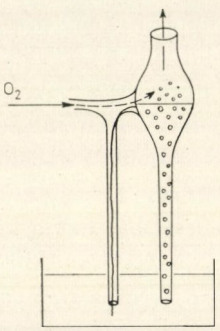
A cellulin-A kardiotónikus és specifikus káliumantagonista hatása emlősszív készítményeken is érvényesül (Knoll és mtsai, 1965; Knoll, 1970). Jelen munkánkban a cellulin-A hatásának macskaszívfülcsén végzett részletes mikroelektrofiziológiai analízisét ismertetjük, adrenalin hatásával összehasonlítva.

Módszerek

1,5—3 kg súlyú macskák szívét choralose-uretán narkózisban metszettük ki, és a kipreparált balfülcsét 6 ml térfogatú, kettős falu, termosztált felül nyitott szervedénybe helyeztük el. Az edényt 5 ml Tyrode oldattal töltöttük meg, melyet a kísérlet során 34° hőmérsékleten tartottunk. Az oldat oxigenálását nem buborékoltatással oldottuk meg, hanem az 1. ábrán látható készülék segítségével az oldatot kb. 4 ml/min sebességgel oxigénáramban porlasztva cirkuláltattuk. Ezzel a módszerrel nemcsak a habzást sikerült elkerülni, hanem a buborékok által okozott örvénylésnek a mikroelektródra gyakorolt mechanikus hatását is kiküszöböltük. A módszer elve megegyezett Szekeres és Vaughan Williams (1962) korábbi eljárásával.

A szervet 90/min frekvenciával, 0,5 msec időtartamú, 5—10 V feszültségű derékszögű impulzusokkal ingereltük, izoláló transzformátor közbeiktatásával.

A potenciálok elvezetésére kézzel húzott, 3 M KCl oldattal töltött, 5—15 megohm ellenállású kapilláris mikroelektródokat használtunk, melyek csúcspotenciálja („tip potential") az 5 mV-t nem haladta meg. A regisztrálás negatív kapacitású elektrométer erősítőn át (rácsáram 10^{-12}A) DISA Universal-Indicatoron történt. A potenciálokat frekvenciamodulációs konverter segítségével magnetofonszalagon is rögzítettük majd visszajátszás után különböző vízszintes eltérítési sebességek mellett fényképeztük, ami lehetővé tette, hogy a depolarizációs sebességet (a középső 50%-os szakasz meredségének grafikus meghatározása alapján) ugyanazon az akciós potenciálon mérjük meg, melyről az egyéb elektromos paramétereket is leolvastuk. A metodika részleteit korábbi munkánkban ismertettük. (Kelemen és mtsai, 1967.) A kísérletek egy részé-



1. ábra. Porlasztó a tápoldat habzás- és hullámzásmentes oxigenálására

ben a maximális depolarizációs sebességet határoztuk meg, a felszálló szár differenciálhányadosának közvetlen regisztrálásával az oszcilloszkóp másik sugarán. A differenciáló csatornába 10 μsec időállandójú differenciáló kört iktattunk, a differenciált jel hitelesítését egy RC tagból álló integrátorral és négyszögfeszültséggel végeztük. Az értékelésnél minden akciós potenciált figyelembe vettünk, melynek *a)* nyugalmi potenciálja az 50 mV-t meghaladta (kivéve az 500 μg/ml KCl tartalmú Tyrode oldatban végzett kísérletsorozatokat, ahol az alsó határt 41 mV-ban szabtuk meg), *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".

A kísérletekben használt Tyrode oldat összetétele a következő volt: 8,0 g/l NaCl, 0,2 g/l KCl, 0,2 g/l $CaCl_2$, 0,1 g/l $MgCl_2$, 0,05 g/l NaH_2PO_4, 1,0 g/l $NaHCO_3$, 1,0 g/l glukoz. A káliumtúlsúlyos Tyrode oldat a fentitől annyiban tért el, hogy 0,2 helyett 0,5 g/l KCl-t tartalmazott. A cellulin-A-t és adrenalint a fenti oldatokban oldottuk, vizsgálatainkban békabőrből előállított liofilizált standard cellulin-A készítményt használtunk, melynek aktivitását békaegységekben fejeztük ki (Knoll és mtsai, 1965).

A megfelelő kontrollértékeket mindig ugyanazokról a fülcsékről nyertük, melyeken a cellulin-A, illetve adrenalin hatását vizsgáltuk.

Eredmények

1. *Vizsgálatok fiziológiás ionmiliőben.* Cellulin-A hatását Tyrode oldatban működő macska balfülcse sejtek transzmembrán-potenciáljainak paramétereire az 1. táblázat mutatja. Mint látható (1. és la, illetve 2. és 2a kísérletsorozat összehasonlítása), cellulin-A 1 E/ml, illetve 2 E/ml koncentrációban a nyugalmi potenciál befolyásolása nélkül, statisztikailag szignifikánsan, de százalékosan nem nagy mértékben növelte a fordított potenciál („overshoot") amplitúdóját (25, illetve 30%-kal) és az akciós potenciál grafikus módszerrel meghatározott depolarizációs sebességét (14, illetve 17%-kal), a repolarizációs időt pedig — a repolarizáció minden fázisában — jelentősen (40—50%-kal) csökkentette. A nagyobb koncentráció (2 E/ml) hatása csak kismértékben haladta meg a kisebb koncentráció (1 E/ml) hatását. A kísérleteket későbbi idő-

1. táblázat

Cellulin-A hatása a macskaszívfülcsesejtek akciós potenciáljának jellemző paramétereire Tyrode oldatban

Középérték (± a középérték szórása)

Kísérletsorozat száma	Szervfürdő összetétele	Adatok száma	Nyugalmi potenciál mV	Akciós potenciál mV	Fordított potenciál (os) mV	Depolarizációs sebesség V/sec	20%-os repolarizációs idő msec	50%-os repolarizációs idő msec	90%-os repolarizációs idő msec
1.	Tyrode oldat	122	63,3 (±0,67)	75,4 (±0,90)	12,1 (±0,67)	100,8⁺ (±2,39)	28,1 (±1,12)	66,7 (±1,92)	125,4 (±2,32)
1a.	+ 1 E/ml cellulin-A eltérés p	143	63,0 (±0,56)	78,1 (±0,75)	15,1 (±0,75) 2%<p <5%	114,3⁺ (±2,56) <0,1%	16,8 (±0,82) <0,1%	34,6 (±1,5) <0,1%	78,5 (±2,12) <0,1%
2.	Tyrode oldat	117	62,5 (±0,56)	74,2 (±0,76)	11,7 (±0,64)	95,0⁺ (±2,0)	31,0 (±1,45)	72,1 (±1,92)	133,7 (±2,42)
2a.	+ 2 E/ml cellulin-A eltérés p	97	62,4 (±0,61)	77,6 (±0,89)	15,2 (±0,85) 0,1%<p <1%	111,3⁺ (±2,69) <0,1%	17,4 (±1,31) <0,1%	32,7 (±1,68) <0,1%	76,4 (±2,48) <0,1%
3.	Tyrode oldat	37	64,0 (±0,76)	78,1 (±0,86)	14,0 (±0,28)	121,5⁺⁺ (±4,67)	45,2 (±3,14)	80,2 (±3,81)	143,1 (±3,78)
3a.	+ 1 E/ml cellulin-A eltérés p	54	63,7 (±0,91)	80,6 (±1,05)	17,0 (±0,87) 1%	146,7⁺⁺ (±3,87) <0,1%	26,5 (±1,72) <0,1%	64,5 (±2,99) <0,1%	123,7 (±3,93) <0,1%

⁺ Nagy sugárátfutási sebesség mellett fényképezett AP felszálló szárának középső 50%-os szakasza alapján, grafikus módszerrel

⁺⁺ Differenciáló áramkörrel meghatározott maximális depolarizációs sebesség

2. táblázat

Cellulin-A hatása a macskaszívfülcsesejtek akciós potenciáljának depolarizációs sebességére a nyugalmi potenciál függvényében (Tyrode oldatban)

Középérték (± a középérték szórása)

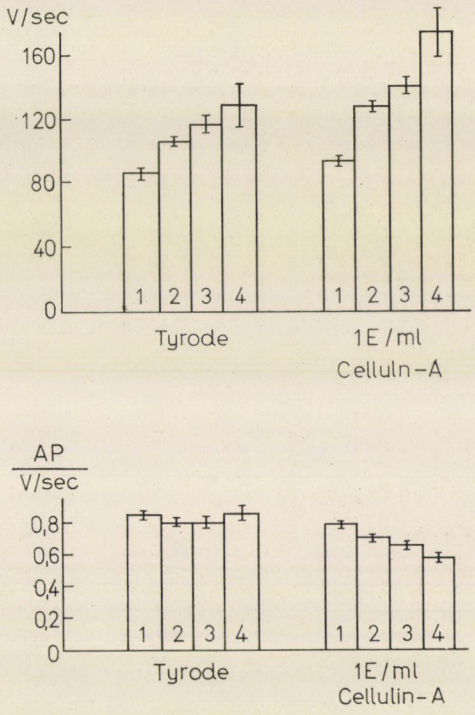
Sorsz.	Oldat összetétele	Depolarizációs sebesség							
		51–60 mV		61–70 mV		71–80 mV		81–90 mV	
		nyugalmi potenciál mellett							
		n	V/sec	n	V/sec	n	V/sec	n	V/sec
1.	Tyrode oldat	46	84,9 (±2,80)	51	106,0 (±2,66)	20	117,61 (±5,60)	5	128,2 (±14,46)
1a.	Tyrode oldat + 1 E/ml cellulin-A	63	92,7 (±3,11)	63	126,51 (±3,83)	13	141,41 (±7,0)	4	174,9 (±15,0)
	Eltérés p		1%		< 0,1%		< 0,1%		< 0,1%

pontban megismételtük a maximális depolarizációs sebesség meghatározásával (a felszálló szár differenciálhányadosának regisztrálásával). Ez a technikai módosítás, mint a 3. és 3a. kísérletsorozat eredményeinek összehasonlítása mutatja, a cellulin-A hatásának jellegét nem befolyásolta.

Korábban békaszívkamrára leírt statisztikus módszerünkkel (Kelemen, Kecskeméti, Knoll, 1965) macskafülcsén is igazolni tudtuk a nyugalmi potenciál és a depolarizációs sebesség közötti összefüggést (2. táblázat).

Cellulin-A jelenlétében ez az összefüggés még feltűnőbbé válik, ahogy ezt a 2. ábra felső oszlopdiagrammja is szemlélteti. Mint korábbi munkánkban leírtuk (Kelemen és mtsai, 1967), ha ezzel a V/sec dimenzióban kifejezett sebességértékkel elosztjuk az akciós potenciál mV-ban kifejezett amplitudó-értékét, akkor egy idődimenziójú (msec nagyságrendű) értéket kapunk („aktivitási index"), mely békaszíven a nyugalmi potenciáltól független jellemzőnek bizonyult. Mint a 2. ábra alsó oszlopsorán látható, az aktivitási index Tyrode oldatban macskafülcsén is NyP független állandó, 1 E/ml cellulin-A jelentétében azonban elveszti állandó jellegét és a NyP növekedésével csökkenő tendenciát mutat.

Tájékozódó kísérleteinkben az adrenalin 0,1—1 μg/ml koncentrációban nem befolyásolta a fülcsék elektrofiziológiai jellemzőit. Nagy adag (5 μg/ml) adrenalin hatását a 3. táblázat mutatja. Látható, hogy az adrenalin a nyugalmi potenciált nem befolyásolta és a fordított potenciált („overshoot") a cellulin-A-hoz hasonló mértékben (28%-kal) növelte. A cellulin-A hatásától jellemzően eltér az adrenalin hatása abban, hogy a depolarizációs sebesség adrenalin jelenlétében lényegében változatlan marad. (Ebben a kísérletsorozatban differenciáló áramkörrel a maximális depolarizációs sebességet határoztuk meg.) A repolarizációs idők adrenalin hatására is számottevően csökkentek, különö-



2. ábra. Macskaszívsejtek akciós potenciáljának depolarizációs sebessége (fent) és aktivitási indexe (lent) a nyugalmi potenciál függvényében Tyrode oldatban és 1 E/ml cellulin-A hatására. 1. oszlop 51—60 mV, 2. oszlop 61—70 mV, 3. oszlop 71—80 mV, 4. oszlop 81—90 mV nyugalmi potenciálhoz tartozó értékeket képviseli

sen a repolarizáció kezdetén; a terminális repolarizáció ideje — és ezzel az AP egész tartama — kisebb mértékben csökkent.

2. *Vizsgálatok enyhe káliumtúlsúly mellett.* A Tyrode oldat káliumtartalmának 2,5-szeres emelése, ami a kontrakciók amplitudóját csak kismértékben csökkenti, jelentősen megváltoztatja a fülcse transzmembrán potenciál értékeit (4. táblázat 5a. és 5b. kísérletsorozat az 5. kontrollsorozathoz, illetve 5. táblázat 6a. és 6b. kísérletsorozat a 6. kontrollsorozathoz viszonyítva). A repolarizációs fázis gyakorlatilag változatlan maradt, a nyugalmi potenciál értéke 11—13%-kal csökkent, a fordított potenciál a kontrollértékek 40—70%-át, míg a depolarizációs sebesség a kontrollértékek 30—45%-át érték csak el. A depolarizációs sebesség csökkenése lényegesen nagyobb mértékű, mint ahogy ez a nyugalmi potenciál csökkenése alapján várható volna. Ezt a 6. táblázat adatai bizonyítják, ahol a depolarizációs sebesség értékeit nyugalmi potenciál tartományok szerint csoportosítottuk.

Az enyhe káliumtúlsúllyal módosított elektrofiziológiai paramétereket cellulin-A 1 E, ill. 2 E/ml koncentrációban (4. táblázat 5a. és 5c., illetve 5b. és

3. táblázat

Adrenalin hatása macskaszívfülcsesejtek akciós potenciáljának jellemző paramétereire Tyrode oldatban

Középérték (± középérték szórása)

Kísérletsorozat száma	Szervfürdő összetétele	Adatok száma	Nyugalmi potenciál	Akciós potenciál	Fordított potenciál	Depolarizációs* sebesség*	20%-os repolarizáció ideje	50%-os repolarizáció ideje	90%-os repolarizáció ideje
			mV	mV	mV	V/sec	msec		
4.	Tyrode oldat	58	62,4 (±0,818)	78,6 (±1,09)	16,2 (±0,735)	159,2 (±6,3)	37,2 (±1,81)	81,6 (±2,32)	139,2 (±2,14)
4a.	+5 μg/ml adrenalin	71	59,7 (±0,671)	80,4 (±0,781)	20,7 (±0,48)	165,4 (±5,59)	17,1 (±1,02)	45,5 (±3,34)	121,1 (±4,42)
	Eltérés p		80%		<0,1%	<70%	<0,1%	<0,1%	<0,1%

* Differenciáló áramkör segítségével meghatározott maximális depolarizációs sebesség.

4. táblázat

Cellulin-A hatása a macskaszívfülcsesejtek akciós potenciáljának jellemző paramétereire káliumtúlsúlyos (6,7 mM KCl) Tyrode oldatban

Középérték (± a középérték szórása)

Kísérletsorozat száma	Szervfürdő összetétele	Adatok száma	Nyugalmi potenciál	Akciós potenciál	Fordított potenciál	Depolarizációs* sebesség*	20%-os repolarizáció ideje	50%-os repolarizáció ideje	90%-os repolarizáció ideje
			mV	mV	mV	V/sec	msec		
5.	Tyrode oldat	75	66,2 (±0,98)	80,0 (±1,61)	13,8 (±0,92)	107,3 (±3,34)	34,5 (±1,9)	78,6 (±3,1)	143,2 (±3,3)
5a.	6,7 mM KCl tart. Tyrode	143	59,1 (±0,63)	68,7 (±0,89)	9,5 (±0,63)	34,4 (±1,38)	30,3 (±0,93)	64,8 (±1,72)	122,0 (±1,78)
5c.	6,7 mM KCl tart. Tyrode + 1 E/ml cellulin-A	86	63,1 (±1,03)	76,9 (±1,39)	13,8 (±0,97)	54,8 (±2,03)	18,7 (±1,06)	49,2 (±2,23)	102,90 (±2,70)
Eltérés 5a. és 5c. között p			0,1%		<0,1%	<0,1%	<0,1%	<0,1%	<0,1%
5b.	6,7 mM KCl tart. Tyrode	34	58,7 (±1,68)	64,2 (±1,65)	5,5 (±0,85)	32,8 (±2,27)	33,7 (±2,61)	70,1 (±3,7)	130,0 (±4,95)
5d.	6,7 mM KCl tart. Tyrode + 2 E/ml cellulin-A	37	61,0 (±1,51)	73,8 (±1,96)	12,8 (±1,09)	61,6 (±2,67)	25,6 (±1,84)	63,3 (±2,91)	110,3 (±3,82)
Eltérés 5b. és 5d. között p			30%		<0,1%	<0,1%	<0,1%	10—20%	<0,1%

* Grafikus módszerrel

5. táblázat

Adrenalin hatása a macskaszívfülcsesejtek akciós potenciáljának jellemző paramétereire káliumtúlsúlyos (6,7 mM KCl) Tyrode oldatban

Középérték (± középérték szórása)

Kísérletsorozat száma	Szervfürdő összetétele	Adatok száma	Nyugalmi potenciál	Akciós potenciál	Fordított potenciál	Depolarizációs sebesség*	20%-os repolarizáció ideje	50%-os repolarizáció ideje	90%-os repolarizáció ideje
			mV	mV	mV	V/sec	msec		
6.	Tyrode oldat	133	70,39 (±0,91)	87,0 (±1,13)	16,71 (±0,77)	78,5 (±1,9)	37,5 (±1,27)	76,71 (±2,20)	139,71 (±3,22)
6a.	6,7 mM KCl tart. Tyrode	170	63,2 (±0,63)	71,7 (±0,78)	8,51 (±0,55)	35,1 (±1,05)	40,4 (±1,15)	79,36 (±1,43)	133,5 (±2,0)
6c.	6,7 mM KCl tart. Tyrode + + 5 μg/ml adrenalin	228	64,8 (±0,61)	78,3 (±0,82)	13,6 (±0,58)	35,2 (±0,94)	31,4 (±1,12)	64,3 (±1,52)	110,2 (±2,06)
eltérés 6a. és 6c. között p			60%		<0,1%	90%	<0,1%	<0,1%	<0,1%
6b.	6,7 mM KCl tart. Tyrode	50	61,8 (±1,18)	70,2 (±1,45)	8,4 (±1,10)	35,5 (±1,95)	44,4 (±1,38)	76,5 (±2,07)	127,0 (±2,56)
6d.	6,7 mM KCl tart. Tyrode + + 10 μg/ml adrenalin	43	60,8 (±1,03)	76,1 (±1,35)	15,3 (±1,54)	35,0 (±2,37)	21,12 (±1,79)	52,99 (±3,00)	94,0 (±3,69)
eltérés a 6b. és 6d. között p			80%		<1%	90%	<0,1%	<0,1%	<0,1%

* Grafikus módszerrel

5d. kísérletsorozat összevetése) ugyanolyan jelleggel, de százalékosan lényegesen nagyobb mértékben befolyásolta, mint Tyrode oldatban. A fordított potenciál közel 50, illetve 150%-kal nőtt és a káliumtúlsúly ellenére elérte a Tyrode oldatban mért kontroll értéket, és a depolarizációs sebesség is 60, illetve közel 90%-kal emelkedett a káliumtúlsullyal deprimált értékekhez viszonyítva. A repolarizáció valamennyi fázisa gyorsult, de ebben a vonatkozásban, ugyanúgy mint Tyrode oldatban, a nagyobb koncentráció hatása nem múlta felül a kisebb koncentrációét. Bizonyos mértékig ellentmondó a nyugalmi potenciálra gyakorolt hatás: 1 E/ml cellulin-A hatására a nyugalmi potenciál százalékosan jelentéktelen (6,7%), de statisztikailag szignifikáns módon nőtt, 2 E jelenlétében pedig e változás minimális (4% volt).

Adrenalin hatását enyhén káliumtúlsúlyos miliőben az 5. táblázat mutatja. (6a. és 6c., illetve 6b. és 6d. kísérletsorozatok összevetése): adrenalin 5, illetve 10 μg/ml adagban káliumtúlsúly mellett sem befolyásolta a nyugalmi

6. táblázat

Enyhe káliumtúlsúly hatása a macskaszívfülcsesejtek akciós potenciáljának depolarizációs sebességére a nyugalmi potenciál függvényében

Középérték (± a középérték szórása)

Sorszám	Az oldat összetétele	Depolarizációs sebesség									
		41–50 mV		51–60 mV		61–70 mV		71–80 mV		81–90 mV	
		nyugalmi potenciál mellett									
		n	V/sec	n	V/sec	n	V/sec	n	V/sec	n	V/sec
5.	Tyrode oldat	—	—	31	84,5 (±3,29)	19	112,6 (±3,68)	21	127,0 (±4,88)	4	155,1 (±18,03)
5a+5b.	6,7 mM KCl tartalmú Tyrode oldat	27	30,3 (±1,94)	88	31,0 (±1,63)	52	39,3 (±1,92)	8	36,0 (±3,86)	2	44,3 (±1,18)
6.	Tyrode oldat	—	—	34	67,5 (±2,56)	35	74,5 (±3,03)	37	80,4 (±3,15)	27	94,7 (±5,66)
6a+6b.	6,7 mM KCl tartalmú Tyrode oldat	13	28,0 (±3,21)	80	31,7 (±1,55)	79	35,3 (±1,50)	42	44,5 (±2,56)	6	45,7 (±4,51)

potenciált és a depolarizációs sebességet, a fordított potenciált azonban nagyobb mértékben (60, illetve 80%-kal) növelte, mint Tyrode oldatban. Az adrenalin hatása a repolarizáció gyorsításában is dózisfüggő volt.

Megbeszélés

1. *Kontrollértékek.* A macskafülcse az elektrofiziológiai vizsgálatoknak nem gyakori objektuma. 70 preparátumról származó 580 kontroll akciós potenciál részletes elemzése alapján megbízható képet alkothatunk e szerv elektrofiziológiai paramétereiről. A nyugalmi potenciálra és a repolarizációs sebességre vonatkozó adataink nagyjából megegyeznek Burgen és Terroux (1953) jobb fülcsén, valamint Spilker és Cervoni (1969) bal pitvaron kapott adataival. A fordított potenciál értékek (különböző kísérletsorozataink átlagai 11,7–16,7 mV között) egybeesnek Spilker és Cervoni 14,3 mV-os adatával, és lényegesen meghaladják Burgen és Terroux 4,7 mV-os értékét. A depolarizációs sebességre csak Burgen és Terroux közölt 1953-ban — valószínűtlenül alacsony, 11,6 V/sec — adatot. Mi grafikus módszerrel (a felszálló szár középső, legmeredekebb 50%-os szakaszának mérésével) különböző sorozatainkban 78–107 V/sec, a maximális depolarizációs sebességet mérő differenciáló áramkör segítségével pedig 121–159 V/sec átlagértékeket kaptunk, ami nagyságrendben egybeesik a macska papilláris izmon (de Hemptinne, 1965), valamint nyúl-, kutya- és tengerimalac fülcse és pitvar készítményeken kapott értékekkel (Coraboeuf 1960, Petterson és Feigen 1962, de Hemptinne 1965, Morales Agui-

lera, Vaughan Williams, 1965, Pappano, 1971). Az általunk bevezetett statisztikus módszerrel macskafülcsén is igazoltuk a nyugalmi potenciál és a depolarizációs sebesség közti következetes összefüggést.

2. *Káliumtúlsúly.* A külső káliumkoncentráció 2,5-szeres emelésekor a nyugalmi potenciál a kontrollhoz képest, 11—13%-kal csökkent: ez a csökkenés nem éri el a Nernst képlet alapján várható mértéket, de összhangban áll azzal az általános megfigyeléssel, hogy a membránpotenciál és a káliumkoncentráció összefüggése csak nagy káliumtúlsúly mellett követi a Nernst képlet alapján számított egyenest, a fiziológiás értékek közelében a mért és számított adatok eltérnek egymástól (pl. Burgen és Terroux, 1953). Váratlanabb az a megfigyelés, hogy a fordított potenciál és a depolarizációs sebesség értékei sokkal nagyobb mértékben csökkentek, mint ahogy ez a nyugalmi potenciál csökkenése alapján várható lett volna. Annak ellenére, hogy a nyugalmi potenciál és a nátriumpermeábilitástól függő paraméterek közti összefüggés görbéje óriásaxonon (Hodgkin és Huxley, 1952) és Purkinje roston (Weidmann 1955a, 1955b) egyaránt nagyon meredek, vagyis a nyugalmi potenciál kis változásai aránylag nagy eltéréseket okozhatnak a depolarizációs sebességben, adataink (lásd 6. táblázat) alapján nyilvánvaló, hogy a macskafülcse esetében nem erről van szó: emelt külső káliumkoncentráció jelenlétében a nagy nyugalmi potenciálú sejtek depolarizációs sebessége is kisebb, mint Tyrode oldatban az alacsonyabb nyugalmi potenciálú sejteké. Adataink arra utalnak, hogy a Purkinje rostoktól eltérően, a szív munkaizomzatában a káliumtúlsúly nemcsak a nyugalmi potenciál csökkentésén keresztül, hanem ettől független, valószínűleg közvetlen mechanizmus útján is csökkenti a depolarizációs sebességet.

3. *Adrenalinhatás.* Adrenalin a macskafülcséken a nyugalmi potenciál és a depolarizációs sebesség befolyásolása nélkül, számottevően növelte a fordított potenciál (overshoot) amplitúdóját. Ugyanilyen jellegű hatást észleltünk korábban békaszívkamrán. (Kelemen és mtsai, 1967), amit úgy magyaráztunk, hogy az adrenalin vagy a nátriumpermeabilitás inaktiválódását késlelteti, vagy valamilyen lassúbb depolarizációs mechanizmust serkent, amelynek létére először Wright és Ogata (1961), Ware (1961), valamint Niedergerke és Orkand 1966) adatai utaltak. Azóta elfogadottá vált, hogy a szívsejtmembránban egy ún. „második", vagy „lassú" csatorna is működik, mely nátrium vagy kálcium ionokat szállíthat a sejt belsejébe, és amely főleg a fordított potenciálért, illetve platóért felelős (Hagiwara és Nakajima 1966; Rougier és mtsai, 1968; 1969; Vassort és mtsai, 1969; Reuter és Beeler 1969). Közvetlen membránárammérések tanúsága szerint adrenalin e „lassú" csatorna aktivitását fokozza (Carmeliet és Vereecke, 1969; Vassort és mtsai, 1969), amivel saját adataink is jó összhangban állnak.

4. *Cellulin-A hatása.* Cellulin-A hatása a macskaszívfülcse transzmembrán potenciáljaira lényegileg megegyezik azzal, amit korábban békaszívkamrán észleltünk: hatására a fordított potenciál növekedése mellett szignifikán-

san nő a depolarizációs sebesség. Ez a cellulin-A specifikus hatása, ami a „gyors" nátriumszállító csatorna serkentésére utal. Mivel ismert, hogy a „gyors" nátriumcsatorna szelektív gátlószerének, a tetrodotoxinnak diasztolés szívmegállást okozó hatását cellulin-A antagonizálja (Knoll 1970), valószínű, hogy cellulin-A mindkét („gyors" és „lassú") nátriumszállító csatorna aktivitását serkenti. A kérdés eldöntése további, részben direkt membránarammérséssel végzett vizsgálatokat igényel.

A macskaszívfülcsén és a békaszívkamrán észlelt cellulin-A hatások között a lényegi hasonlóság mellett néhány eltérés is mutatkozik. Míg fiziológiás ionösszetételű környezetben a békaszív fordított potenciálja és depolarizációs sebessége 1 E/ml cellulin-A hatására 82, illetve 42%-kal nőtt (Kelemen, Kecskeméti, Knoll 1965) addig az emlőskészítményen Tyrode oldatban csak 15—20 %-os növekedés mutatkozott mindkét paraméterben, s a hatás nagysága a cellulin-A koncentrációjának megkétszerezésével sem változott lényegesen. Enyhe káliumtúlsúly mellett azonban, az ilyen körülmények között deprimált paraméterek cellulin-A hatására jelentősen (50—150%-kal) növekedtek, ami arra utalhat, hogy az emlős készítmény fiziológiás oldatban optimális lehetőségeit jobban megközelíti, míg a békaszív a vizsgált paraméterek szempontjából relatív „hypodinámia" állapotban van. A nyugalmi potenciál egyetlen kísérletsorozatban észlelt növekedése (4. táblázat, 5c. kísérletsorozat) nem konzekvens. Eltérést jelent azonban a békaszívtől az a jelenség, hogy cellulin-A jelenlétében a macskaszívfülcse sejtek aktivitási indexe elveszti állandóságát, azaz az aktivitási index értéke a nyugalmi potenciál növekedésével csökken. Az aktivitási index dimenzióját $\left(\frac{AP}{\text{depol.sebesség}} = \frac{mV}{V/sec}\right)$ figyelembe véve ez azt jelenti, hogy minél nagyobb a fülcsesejt nyugalmi potenciálja, annál nagyobb mértékben fokozza cellulin-A a sejt depolarizációs sebességét (V/sec), míg az akciós potenciál amplitúdójának (gyakorlatilag a fordított potenciál amplitúdójának) fokozódása ezzel nem tart lépést.

ÖSSZEFOGLALÁS

1. 580 kontroll akciós potenciál részletes analízisével meghatároztuk az elektromosan ingerelt macskaszívfülcse mikroelektrofiziológiai paramétereit. Statisztikus módszerünkkel e preparátumon is igazoltuk a nyugalmi potenciál és a depolarizációs sebesség közti következetes összefüggést.

2. A külső káliumkoncentráció 2,5-szeres emelésekor a nyugalmi potenciál 11—13%-kal csökkent, a depolarizációs sebesség csökkenése azonban messzemenően meghaladta a nyugalmi potenciál változása alapján várható mértéket.

3. Adrenalin a nyugalmi potenciál és a depolarizációs sebesség befolyásolása nélkül jelentősen növelte a fülcsesejtek fordított potenciálját („overshoot") és gyorsította a sejtmembrán repolarizációját. A fordított potenciál növekedése adrenalin hatására káliumtúlsúlyos környezetben kifejezettebb volt.

4. Cellulin-A a nyugalmi potenciál megváltoztatása nélkül szignifikánsan növelte a macskaszívfülcsesejtek depolarizációs sebességét és fordított potenciálját, és meggyorsította a repolarizáció fázisát. 2,5-szeres káliumtúlsúly jelenlétében a cellulin-A hatásának jellege azonos volt, a káliumtúlsúllyal deprimált depolarizációs sebesség és fordított potenciál értékek százalékos növekedése azonban feltűnően nagyobb volt.

IRODALOM

Burgen, A. S. V. és *Terroux, K. G.:* J. Physiol. (London) **119,** 139 (1953).
Carmeliet, E. és *Vereecke, J.:* Pflüger's Arch. ges. Physiol. **313,** 300 (1969).
Coraboeuf, E.: J. Physiol. (Paris) **52,** 323 (1960).
Hagiwara, S. és *Nakajima, S.:* J. gen. Physiol. **49,** 793 (1966).
de Hemptinne, A.: Arch. int. Pharmacodyn. **158,** 467 (1965).
Hodgkin, A. L. és *Huxley, A. F.:* J. Physiol. (London) **116,** 497 (1952).
Kelemen, K., Kecskeméti, Valéria és *Knoll, J.:* MTA V. Oszt. Közl. **16,** 351 (1965).
Kelemen, K., Kecskeméti, Valéria, Scultéty, L. és *Friedmann, T.:* MTA V. Oszt. Közl. **18,** 305 (1967).
Knoll, J.: Orvostudomány, **21,** 271 (1970).
Knoll, J., Scheiber, Eszter, Magyar, K., Hadházy, P. és *Friedmann, T.:* MTA V. Oszt. Közl. **16,** 327 (1965).
Morales-Aguileira, A. és *Vaughan Williams, E. M.:* Brit. J. Pharm. Chem. **24,** 332 (1965).
Niedergerke, R. és *Orkand, R. K.:* J. Physiol (London) **184,** 291 (1966).
Pappano, A. J.: J. Pharmacol. Exp. Ther. **177,** 85 (1971).
Petterson, N. S. és *Feigen, G. A.:* Amer. J. Physiol. **202,** 950 (1962).
Reuter, H. és *Beeler, G. W.:* Science **163,** 399 (1969).
Rougier, O., Vassort, G., Garnier, D., Gargouil, Y. M. és *Coraboeuf, E.:* C. R. Acad. Sci. (Paris) **266,** 802 (1968).
Rougier, O., Vassort, G., Gargouil, Y. M. és *Coraboeuf, E.:* Pflüger's Arch. ges. Physiol. **308,** 91 (1969).
Spilker, B. és *Cervoni, P.:* J. Pharmacol. Exp. Ther. **168,** 60 (1969).
Szekeres, L. és *Vaughan Williams, E. M.:* J. Physiol. (London) **160,** 470 (1962).
Vassort, G., Rougier, O., Garnier, D., Sauviat, M. P., Coraboeuf, E. és *Gargouil, Y. M.:* Pflüger's Arch. ges. Physiol. **309,** 70 (1969).
Ware, F.: Amer. J. Physiol. **201,** 1113 (1961).
Weidmann, S.: J. Physiol. (London) **127,** 213 (1955/a).
Weidmann, S.: J. Physiol. (London) **129,** 568 (1955/b).
Wright, E. B. és *Ogata, M.:* Amer, J. Physiol. **201,** 1101 (1961).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Neurologiai és Psychiatriai Klinikája, Budapest

AZ AGY BARRIER-RENDSZEREINEK VISELKEDÉSE KÜLÖNBÖZŐKÉPPEN PENETRÁLÓ CHOLINESTERASE-BÉNÍTÓKKAL SZEMBEN

I. FÉNYMIKROSZKÓPOS HISZTOKÉMIAI VIZSGÁLATOK

PAPP MÁTYÁS

Közlésre érkezett: 1972. III. 29.

A központi idegrendszer jól ismert somaticus és viscerális efferens cholinergiás rendszerei mellett intenzív cholinesterase aktivitást mutat az „ascendáló cholinergiás reticuláris rendszer" és a „cholinergiás limbicus rendszer" (*Shute és Lewis* 1967, *Lewis és Shute* 1967). Ezek az agytörzs különböző szintjén és a bazális telencephalon néhány sejtcsoportjából erednek és felszállnak az agykéregig, miközben az agytörzs és törzsdúcok legtöbb sejtcsoportját és az egész agykérget ellátják cholinesterase aktivitású nyúlványokkal. Elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt jelentős kérdés: hogyan érvényesülnek ezekben a rendszerekben és mikrokörnyezetükben azok a strukturális-neurobiológiai alapelvek, amelyeket az agyi barrierekre vonatkozó újabb vizsgálatok feltártak (*Lajtha* 1964, *Bakay és Lee* 1965, 1865, *Reese és Karnovsky* 1967, *Dobbing* 1968, *Brightman és Reese* 1969, *Battistin és Lajtha* 1970). Ismertetendő munkánkban az agy barrier-rendszereinek két, különböző typusú cholinesterase bénítóval szembeni viselkedését tanulmányoztuk a protektív enzymgátlás módszerével úgy, hogy a cholinesterase tartalmú struktúrák hisztokémiailag kimutatható maradék (kivédett) cholinesterase aktivitását tekintettük az egyes enzymgátlószerek penetráló képessége mértékének.

Anyag és módszer

Munkánk folyamán 49 házinyulat dolgoztunk fel. Az állatokat a következőképpen csoportosítottuk:

1. csoport (5 állat) a leölés előtt 5—40 perccel 1,0—3,0 mg 0,1—0,2 ml fiziológiás konyhasó oldatban feloldott Mytelaset (Ambenonim chlorid, WIN 8077, Winthrop comp.) kapott a jobb oldali oldalkamrába. Ezt közvetlenül a jobb oldali sutura coronaria mögött a középvonaltól 6—8 mm-re készített 6 mm átmérőjű furat nyíláson keresztül tuberculin fecskendővel adtuk be a dura megnyitása után.

2. csoport (5 állat) 0,1—1,0 mg DFP-t (diisopropylfluorophosphate, L. Light and Co.) kapott a jobb oldali arteria carotis communisba. 1%-os isopropylalkoholban oldott DFP-ből készítettük a végleges oldatot fiziologiás

konyhasó oldat segítségével közvetlenül a felhasználás előtt úgy, hogy az arteria carotis communisba 3—5 ml folyadékot fecskendeztünk be $^1/_2$—1 perc alatt.

3. *csoport* (15 állat) 1,0—3,0 mg Mytelaset kapott a jobb oldali oldalkamrába az 1. csoportnál leírt módon, majd 5—40 perc múlva 0,1—1,0 mg DFP-t a jobb oldali arteria carotis communisba.

4. *csoport* (5 állat) 1,0—3,0 mg Mytelaset kapott a jobb oldali oldalkamrába az 1. csoportnál leírt módon, majd 5—40 perc múlva 0,1—0,5 mg DFP-t ugyancsak a jobb oldali oldalkamrába.

5. *csoport* (4 állat) 1,0—10,0 mg Mytelaset kapott a vena femoralisba, illetve a jobb oldali fülvénába, majd 5—15 perc múlva 0,1—1,0 mg DFP-t a jobb oldali arteria carotis communisba.

6. *csoport* (15 állat) normál kontrollként szolgált. Ebből 10 állat semmilyen anyagot sem kapott, a többinek pedig fiziológiás konyhasó oldatot adtunk a jobb oldali oldalkamrába az 1. csoportnál leírt módon vagy/és a jobb oldali arteria carotisba.

Feldolgoztunk ezenkívül még 8 macskát is. Ezek közül 5 normál kontrollként szolgált, 1 1,0 mg Mytelaset kapott a jobb oldali oldalkamrába és 1,0 mg DFP-t a jobb oldali arteria carotis communisba, 2 pedig a Mytelase jobb oldali oldalkamrába vitele után 5, illetve 15 perc múlva ugyanoda 0,3 mg DFP-t kapott.

A házinyúlnál minden beavatkozást helyi érzéstelenítésben (Lidocain) végeztünk, a macskáknak Evipant is adtunk.

A nyulak egy részét (20 állat) a DFP beadása után 5—40 perc múlva hagytuk spontán elpusztulni; 24 állatot a fülvénába adott levegővel öltünk meg; 5 állatot Evipan túladagolás után perfúzióval fixáltuk (*Novikoff, Quintana, Villaverde és Forschirma* 1966). Az állatok agyát azonnal kivettük, 3—5 mm-es darabokra szeleteltük és fiziológiás konyhasó oldatban mostuk enyhe mozgatással 10 percig, majd 8%-os neutrális formalinban 20 óráig fixáltuk. Sem az exitus módja, sem a fixálás különbözősége nem okozott fénymikroszkóppal észrevehető különbséget a visszamaradt cholinesterase aktivitás eloszlásában. Egy-egy állatból csak 3—5 blockot dolgoztunk fel, ezért nem nyertünk minden állatból minden kívánt magasságból metszetet (pl. a 3. és 4. csoport 20 állatából csak 14-nél vizsgáltunk olyan blockot, ami nagyagyi kérget vagy a törzsdúcok orálisabb részét tartalmazta). A fixált blockokból 40 mikronos fagyasztott metszeteket készítettünk, amelyeket 2—20 óráig incubáltunk acetylthyocholinjodidban (ATCh) és néhány esetben butyrylthyocholinjodidban (BuTCh) 5,5 körüli pH-n *Koelle és Friedenwald* (1949) *Gerebtzoff* (1959) által módosított módszere szerint szobahőmérsékleten, illetve +37 °C-on. Az 1. és 6. csoporthoz tartozó állatok egy részénél a frissen kivett, fixálatlan agyból cryosztáttal 20 mikronos metszeteket is készítettünk és ezeket azonnal az inkubáló oldatba tettük.

A cholinesterase aktivitású struktúrákat *Winkler és Potter* (1911), illetve *Meesen és Olszewski* (1949), *Taber* (1961) és *Wünscher, Schober és Werner* (1965) atlasza szerint localizáltuk.

Eredményeink

Azoknál az állatoknál, amelyek *csak Mytelaset* kaptak *a jobb oldali oldalkamrába* (1. csoport), a szer bevitele után a következő tünetek voltak észlelhetők: a bulbusokban nystagmiform rángások, 2—4 perc múlva a fej átmeneti, néha tartós oldalra fordítása, egy-egy izomcsoportban vagy egy-egy végtagra korlátozódó, csak pár mp-ig tartó clonusos rángások, az 5. perc után mindkétoldali végtagok és a törzs izmaira ráterjedő clonusos rángásokból álló convulsiók, hypersalivatio, izomfasciculatio. Tartós, tónusos görcsökből álló generalizált epilepsziás rohamot a csak Mytelaseval kezelt állatokban ritkán észleltünk. Ezeknek az állatoknak a központi idegrendszerében az alkalmazott hisztokémiai módszerrel eltérést nem észleltünk sem a 20 óráig fixált blockokban, sem a leölés után azonnal kivett és kryosztátban azonnal metszett, majd azonnal inkubált metszetekben. Utóbbi esetben a metszetek az állat leölése után félóránál rövidebb idő alatt (tehát a Mytelase beadása után nem később mint 1 órával) kerültek az inkubáló oldatba.

Azoknál a kísérleti állatoknál, amelyek *csak DFP-t kaptak a jobb oldali arteria carotis communisba* (2. csoport) néha már a beadás másodperceiben tartós tónusos görcsökkel járó generalizált roham lépett fel és a későbbiekben ez ismétlődött. Ezenkívül izomfasciculatio, hypersalivatio, hasfalon keresztül is látható hyperperistaltica és légzészavar volt náluk észlelhető. Néha már az anyag bevitele után 3—5 perce múlva légzésbénulás lépett fel. Mesterséges légzéssel ezeket az állatokat sok esetben 10—20 percig is életben lehetett tartani és az így elpusztult állatok sectiojakor még működő szívet találtunk. Ezeknek az állatoknak a központi idegrendszeréből készített metszetekben cholinesterase aktivitást az alkalmazott módszerrel kimutatni nem tudtunk (1b., 8c. ábra).

A Mytelase jobb oldali oldalkamrába, majd ezt követően *a DFP azonos-oldali arteria carotis communisba* vitele után (3. csoport) a fentebb leírt cholinergiás tünetek az anyagok bevitelének sorrendjében léptek fel. Eltérően azonban a csak Mytelaseval, illetve a csak DFP-vel kezelt állatoktól, ezen állatok központi idegrendszeréből készült hisztokémiai metszetekben a kivédett és legátolt területek sajátos eloszlást mutatnak: az agyállománynak a liquorűrtől távolabbi részében a cholinesterase aktivitás teljesen kiesett, ezzel szemben a liquorűrhöz közelebbi állományban az enzymaktivitás jelentős része megmaradt.* Némileg eltérő a helyzet a nagyagykéregben, elsősorban a filogeneti-

* Az enzymaktivitás hasonló eloszlása volt megfigyelhető akkor is, amikor a Mytelase oldalkamrai beadása után 5—40 perc múlva a DFP-t ugyanabba az oldalkamrába adtuk (4. csoport).

kailag fiatalabb kérgi régiókban (2a., 2b., 3b. ábra): 14 ilyen szempontból értékelhető kísérleti állatból 7-nél a neocortex cholinesterase aktivitása teljesen kiesett, 5-nél a felszínhez közeli rétegekben az enzymaktivitás megmaradt, 2-nél a neocortexben szabálytalan foltokban maradt csak enzymaktivitás. Ennél jóval kisebb mértékű ingadozás volt észlelhető a törzsdúcokban visszamaradt cholinesterase aktivitás eloszlásában. 14 ilyen szempontból értékelhető kísérleti állatból 11-nél a törzsdúcok aktivitásának egy része kétoldalon szimmetrikusan esett ki, 3-nál a kétoldal visszamaradt enzymaktivitása között különbség volt. Ezzel szemben az agytörzsben (nyúltvelő, híd, mesencephalon, thalamus) a kivédett és legátolt területek eloszlása minden esetben követte azt a törvényszerűséget, hogy az agytörzs liquorűrhöz közeli állományában (és néha a raphehoz közelebb eső területen) a cholinesterase aktivitás jelentős része megmaradt, az agytörzsfelek centrálisabb állományában pedig teljesen kiesett (4—9. ábrák).

A Mytelase csak a specificus- vagy acetylcholinesterasehoz (AChE) kapcsolódik (*Lands és Karczmar* 1955, *Koelle* 1957, *Lehrer* 1967); feltételezhető, hogy a DFP irreverzibilis gátlásával szemben is csak az AChE-t védi ki. Ez bizonyítható volt Mytelase és DFP kombinált adásával macska központi idegrendszerében, ahol az AChE-n kívül nagy mennyiségű butyrylcholinesterase (BuChE) is van (*Koelle* 1955) (7a., 7b. ábra). Kitűnt, hogy a Mytelaseval és DFP-vel kezelt macskában jelentős ATCh-t hydrolyzáló enzymaktivitás védhető ki (a házinyúlnál megfigyelt fénymikroszkópos eloszlásban), ezzel szemben a BuTCh-t hydrolyzáló enzym hisztokémiai metszeteinkben többé nem volt kimutatható (7c., 7d. ábra). Ez arra utal, hogy a házinyúlon végzett kísérleteinkben is kizárólag, vagy csaknem kizárólag a specifikus enzymhez kapcsolódik az in vivo bevitt Mytelase.

Korábbi munkánkban kimutattuk, hogy a megmaradt (kivédett) enzymaktivitás fénymikroszkóposan a neuropilben, a capillarisok falában és az axon kötegekben lokalizálódik (*Papp és Bozsik* 1966), azaz csak az „externális" AChE aktivitás (*Koelle* 1957), illetve az „extracelluláris" AChE aktivitás (*Lewis, Shute és Silver* 1964) marad meg, míg a perikaryon AChE aktivitása („intracelluláris" AChE aktivitás: *Fukuda és Koelle* 1959) ilyen kezelés után kiesik. Ezt a jelenséget most is megfigyelhettük: kísérleti állataink közül csak háromnál láttuk az agytörzs felszínéhez közel elhelyezkedő idegsejtekben (pl. a nucleus nervi hypoglossi, nucleus nervi vagi) 2 óránál hosszabb inkubáció után perikaryális AChE aktivitás kivédését. Az agytörzsben a gátlással szemben a legnagyobb rezisztenciát a capillárisok AChE aktivitása mutatta: egyes állatoknál a teljesen legátolt centrálisabb állományban is látható capilláris aktivitás szigetszerű foltokban (4b., 5e., 6b., 9b. ábra). Elektronmikroszkópos vizsgálataink szerint, más szerzők megfigyelésével megegyezően (*Joó és Csillik* 1966) a kivédett capilláris reakció nem artefactum, hanem a basalis membrán sajátos enzymaktivitását tükrözi (*Papp* 1972).

A Mytelase penetratiójának mérvét az enzymaktivitást mutató zóna vastagságával próbáltuk meghatározni. Ezt azonban több tényező nehezítette. A kivédett és legátolt területek már kis nagyítás mellett sem határolhatók el élesen. Emellett a kivédett és a legátolt területek határvonalai nem mindig követik az agytörzs felszínének körvonalait. Ezért a mérést olyan helyen végeztük, ahol ezek a hibák legkevésbé jelentkeznek: a III. kamra dorsalis részében (az ependyma rétegétől horizontális irányba) és az aquaeductus Sylviinél (ugyancsak az ependyma rétegétől horizontális irányba; 4b.

I. táblázat

A kísérleti állat jele	A Mytelase penetratiójának ideje percekben	A kivédett területnek az aquaeductus Sylvii ependyma rétegétől mért mélysége az oculomotorius magcsoport magasságában mikronban	A kivédett területnek a III. kamra ependyma rétegétől mért mélysége a diencephalon különböző magasságában mikronban
$M_1 + DFP_c$	30		1500 hátsó hypothalamus magasságában
$M_3 + DFP_c$	20		1600 massa intermedia magasságában
$M_4 + DFP_c$	30	2000	2100 habenula magasságában
$M_7 + DFP_c$	10	2250	2250 habenula magasságában
$M_{10} + DFP_c$	15		1600 habenula magasságában
$M_{12} + DFP_c$	15		1600 n. anterior thalami magasságában 1800 habenula magasságában
$M_{13} + DFP_c$	10	1200	1200 n. anterior thalami magasságában 1000 habenula magasságában
$M_1 + DFP_v$	15	2000	
$M_3 + DFP_v$	40	2500	2250 massa intermedia magasságában
$M_4 + DFP_v$	5	2000	2000 ganglion geniculatum lat. oralis része magasságában

$M + DFP_c$ = Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd DFP az azonos oldali arteria carotis communisba.
$M + DFP_v$ = Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd DFP ugyanoda.

és 5d. ábra). Az állatok többségének 1,0 mg Mytelaset adtunk a jobb oldali oldalkamrába, de a kivédett és a legátolt állomány nagyságát nem befolyásolta lényegesen az sem, ha az intraventricularisan bevitt Mytelase mennyiségét 1,0 és 3,0 mg között változtattuk. A Mytelase penetratiojára az egyes állatoknál különböző időtartamot hagytunk. A maximális idő 40 perc, a legrövidebb idő 5 perc volt. Kitűnt, hogy már 5 perc is elég ahhoz, hogy az agyállomány legtöbb helyén a Mytelaseval kivédett terület mélysége megközelítse annak a területnek a mélységét, amit 40 perces penetratio után észleltünk (5d., 5f. ábra, I. táblázat).

A kivédett és legátolt területek határai általában nem esnek egybe az egyes anatómiai sejtcsoportok határaival, de az alsó agytörzsben (nyúltvelő,

híd és mesencephalon) a legátolt terület döntő részét a formatio reticularis magcsoportjaihoz tartozó állomány foglalja el (*Meesen és Olszewski* 1949, *Olszewski és Baxter* 1954, *Wünscher, Schober és Werner* 1965) (5—9. ábrák). A subnucelus reticularis ventralis és dorsalis medullae oblongatae, a nucleus reticularis gigantocellularis, nucleus reticularis parvocellularis, nucleus reticularis pontis caudalis és oralis jelentős része akkor is belekerült a teljesen legátolt területbe, amikor a Mytelase penetratiojára hosszabb időt engedélyeztünk (6b., 6d., 8b., 9b., 9c, ábra). Ezzel szemben az agytörzs szélén, a liquorűrhöz közelebb fekvő formatio reticularis magcsoportok (subnucleus lateralis caudalis magnocellularis és parvocellularis medullae oblongatae és a nucleus reticularis lateralis), valamint a raphe magok jelentős részében az AChE aktivitás (az egyes állatoknál különböző mértékben) megmarad. A kivédett területek döntő részét azonban nem a formatio reticularis széli magcsoportjai, hanem a somaticus és visceralis efferens és afferens magcsoportok, relay magok és tractusok képezték. A teljesen legátolt területek állandó alkotó része volt a mesencephalonban is a formatio reticularis (nagyobbrészt a nucleus cuneiformishoz tartozó állomány). A nucleus ruber capillarisai falának enzymaktivitása sok esetben megmaradt. A teljesen legátolt terület mindkét oldalon keskeny sarló alakjában benyúlt a tectumba is (5b., 5c., 5d., 5e., 5f. ábra).

Bizonyos fokig egybeesnek a functionális szempontból lokalizált területek és a kivédett, illetve nem-kivédett zónák határai a diencephalonban is. A ventralis magcsoport legnagyobb részében néhány cholinesterase pozitív capillarison kívül teljesen kiesett az enzymaktivitás. A teljesen legátolt zónába esik a nucleus reticularis thalami és a subthalamicus vidék jelentős része, valamint néha a ventrális magcsoport melletti lateralis és medialis magcsoport széli része is. Az elülső, medialis és lateralis magcsoportok nagyobb részében az enzymaktivitás megmaradt (4a., 4b., 4c. ábra).

Az 5. csoporthoz tartozó kísérleti állatok a *Mytelaset a vena femoralisba, illetve a fülvénába, majd a DFP-t a jobb oldali arteria carotis communisba* kapták. Ezek közül egy állatban az agytörzsi capillarisok enzymaktivitása megmaradt; a többi kísérleti állat központi idegrendszerében nem láttunk cholinesterase aktivitást.

Megbeszélés

Koelle (1957) figyelte meg először, hogy Mytelase és DFP kombinált adása a peripheriás ganglionokban az idegsejtek perikaryonjának AChE aktivitását elektive legátolja, viszont a nem perikaryális AChE aktivitás hisztokémiai módszerrel továbbra is kimutatható. Véleménye szerint a Mytelase a ganglionsejtek plasmamembránján nem képes átjutni, ezért csak a számára elérhető „externális" AChE aktivitást védi ki a később beadott DFP irreverzi-

bilis gátlásával szemben. Korábbi munkánkban demonstráltuk, hogy az „externális" vagy „extracelluláris" cholinesterase aktivitás a Mytelaseval megfelelő módon kezelt házinyúlnál a központi idegrendszerben is kivédhető a DFP irreverzibilis gátlásával szemben (*Papp és Bozsik* 1966). Koelle magyarázata értelmében a visszamaradó AChE aktivitás kísérleteinkben is azt a helyet mutatja, ahol a kísérlet ideje alatt a Mytelase és az AChE között kapcsolat jött létre. Bár ez a módszer a Mytelase behatolásának kimutatására közvetett jellegű (végleges bizonyítékot csak magának a Mytelasenak a kimutatása adna, pl. autoradiographiával), mégis, mivel ellentétes adat mindezideig nem merült fel, eredményeink értelmezésénél ebből a felfogásból indulunk ki. A visszamaradt (kivédett) AChE eloszlásából következtetni lehet tehát a Mytelase penetratiojának mélységére a házinyúl központi idegrendszerében. Nem zárható ki azonban az, hogy a kivédett területen belül sem jut el mindegyik „externális" AChE molekulához a kis lipoid-oldékonyságú Mytelase az agyszövet bonyolult barrier rendszerei miatt. Ezzel a kérdéssel részletesebben elektronhisztokémiai vizsgálataink eredményeinek leírásában foglalkozunk (*Papp* 1972).

A fenti meggondolások alapján az enzymaktivitás kivédésének teljes hiánya az agytörzsfelek mélyebb állományában vagy azzal magyarázható, hogy a Mytelase ide nem jutott be, vagy azzal, hogy bejutott ugyan, de nem kapcsolódott az ittlevő AChE molekulákhoz. Az utóbbi lehetőség felvetését indokolttá teszi a neocortex viselkedése. A Mytelase és DFP fenti kombinációjával kezelt kísérleti állatok többségének hisztokémiai metszeteiben feltűnő, hogy a Mytelase a filogenetikailag fiatalabb kérgi régiók (area insularis, area perietalis, area temporalis) AChE aktivitását az agyfelszínhez közelebbi régiókban sem védi ki. Ezzel szemben a filogenetikailag ősibb cortex (rhinencephalon, régió limbica) AChE aktivitása, különösen az agy basalis felszínén jól kivédhető (1a., 2a., 2b., 3b., 4c. ábra). Az utóbbi évek neuropharmakologiai vizsgálatai bebizonyították, hogy a központi idegrendszerben az acetylcholinnal ingerelhető idegsejtek többsége muscarinszerű, kisebb része pedig inkább nicotinszerű választ ad (*Krnjevic és Phillips* 1963, *Curtis és Crawford* 1969, *Kawamura és Domino* 1969). Lehetséges, hogy a kivédett és a legátolt területek eloszlásában a transport tényezőkön kívül esetleg neuropharmakologiai tényezők is szerepet játszanak.

Koelle fenti magyarázata értelmében tehát a kétféle terület eloszlásában a Mytelase penetratiojának a DFP beadásáig elért mélysége az egyik meghatározó tényező. Vizsgálatainkból kitűnik, hogy a Mytelase penetratiojának mélysége és a penetratiora engedélyezett idő között egyáltalán nincs párhuzam (I. táblázat.).

Milyen tényezők befolyásolják a Mytelase intracerebrális eloszlását? A fiziológiás anyagcserében nem résztvevő anyagok intracerebrális mozgásában a legfontosabb meghatározó tényezőnek a szabad diffúziót tartják (*Steinwall* 1964, *Rall* 1968). A szabad diffúziót azonban elsősorban a Mytelase molekula

fiziko-kémiai tulajdonságai befolyásolják. A Mytelase* két quaterner nitrogént tartalmazó vegyület. Molekulasúlya 608. Vízben jól oldódik, lipoidoldékonysága kicsi (*Koelle* 1963).

Emellett azonban célszerű, ha részletesen megvizsgáljuk az agy barrierrendszereinek azokat az utóbbi évek során felismert struktúrelemeit (*Reese és Karnovsky* 1967, *Brightman és Reese* 1969) és functionális sajátosságait (*Lajtha* 1964, *Bakay és Lee* 1965, *Dobbing* 1968) is, amelyeknek szerepük lehet a Mytelase intracerebrális eloszlásában.

1. *Az ependyma sejtrétege.* Felvételeink bizonyítják, hogy az agykamrából a Mytelase gyorsan átjut az agyparenchymába. Kis molekuláról lévén szó, nem zárható ki, hogy az ependyma sejtek cytoplasmáján keresztül vándorol. Az újabb vizsgálatok szerint azonban az ependyma sejtek között nem zonula occludensek, hanem úgynevezett gap junction-ok vannak (*Brightman és Reese* 1969); ezeknek 20—30 Å széles résein több tízezres molekula súlyú fehérjék is átjutnak. Ezért ez az út sokkal kevésbbé energiaigényes és gyorsabb útnak látszik a vízben jól oldódó, kisfokban lipoid oldékony Mytelase számára, mint az ependyma sejteken való keresztüljutás.

2. Valamilyen „akadály" az agyállományban a Mytelase diffúziójának útjában.

Az agykamrából az ependyma rétegen át az agyállomány mélyebb részébe juthatnak egyes anyagok vagy az intercellularis réseken át vagy úgy, hogy bejutnak az agy különböző sejtjeibe; ezenkívül keresztezhetik a capillárisok falát és kijuthatnak a vérkeringésbe (*Fenstermacher, Patlak, Levin és Rall* 1969, *Pollay és Kaplan* 1970).

Eddigi vizsgálataink eredményei alapján nem dönthető el az, hogy a Mytelase csak az intercelluláris állományban, vagy csak a gliasejteken keresztül, vagy mindkét úton terjed az agyállomány mélyebb részeibe. Nem tudjuk, vajon képes-e az alig lipoid oldékony Mytelase átjutni a gliasejteket és nyúlványaikat határoló plasmamembránon. Koelle fenti magyarázata szerint az idegsejtek plasmalemmáján nem jut át. A gliasejtek plasmamembránjának az idegsejtekétől eltérő transzport sajátosságai (*Kuffler és Nicholls* 1966) a Mytelase rajtuk való átjutásának lehetőségét nem zárják ki. Elektronhisztokémiai vizsgálatok tanúsága szerint az AChE aktivitást jelző elektrondenz csapadék legtöbbször nemcsak a membrán-profilokon helyezkedik el, hanem az egymással szembenéző plasmamembránok közti „rést" is kitölti (*Lewis és Shute* 1966, *Kása és Csillik* 1966, *Csillik* 1967, *Kása* 1967, *Hajós, Priymak és Kerpel-Fronius* 1970, *Tennyson és Brzin* 1970). Akár extracellulárisan, akár extracellulárisan *és* gliacellulárisan megy végbe a Mytelase mozgása az agyállo-

* A Mytelase a Neostigminnél háromszor erősebb antagonistája a d-tubokurarinnak, hatszor erősebben potenciálja a macska ideg-izom készítményében az izom összehúzódását és erős vasopressor hatású (*Lands és Karczmar* 1955). Parasympathicomimeticus hatása a Neostigminnél és a Pyridostigminnél is gyengébb (*Grab* 1963).

mányban, ahhoz, hogy a nem-perikaryális („externális") AChE-t tartalmazó külső membrán-felszíneket elérje, mindenképpen át kell jutnia az idegsejteket és nyúlványaikat körülvevő intercellularis réseken. *Kuffler és Nicholls* (1966) szerint az agyparenchymában az anyagok továbbjutásának legkevésbé energiaigényes útja az intercelluláris réseken keresztüli szabad diffúzió. Elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint is nemcsak a nagyobb molekulák (pl. a ferritin, peroxidase, (*Reese és Karnovsky* 1967, *Brightman és Reese* 1969), de kisebb, néhány-száz molekulasúlyú, nem metabolizálódó anyagok (pl. a $Na_4Fe\,CN_6$, *Casley-Smith* 1970) is az intercelluláris résekben mozognak az emlősök agyának mélyebb részeiben.

Az agyállományban extracellurális úton továbbjutó anyagok transportját a fentieken kívül még egyéb tényezők is befolyásolhatják. Ilyenek elsősorban az intercelluláris résrendszer záróberendezései:

a) Nagyobb molekulák számára már a 20—30 Å széles „*gap-junction*"-ok is akadályt képezhetnek; pl. a ferritin (molekulasúlya 500 000—1 000 000, átmérője 100 Å) megakad, de az ennél kisebb molekulasúlyú fehérje, a peroxidase (molekulasúlya 40 000—50 000, átmérője 40—50 Å) átjut (*Brightman és Reese* 1969). Ilyen sejtkapcsoló struktúrák az ependyma sejtek között, a capillárisok basalis membránját körülvevő gliatalpak között és az agyfelszínt határoló-astrocyta nyúlványok között találhatók nagyobb számmal, de az agyállomány mélyebb részeiben gliasejtek között emlősök agyában is megtalálhatók (*Brightman és Reese* 1969). A gap junction-ok átmérőjük alapján nem valószínű, hogy akadályt jelentenének a Mytelase intracerebrális terjedésében.

b) Zonula occludensek. Ezek egyesek szerint teljesen zárt sejtkapcsoló struktúrák, ahol a két egymásmelletti sejt plasmamembránjának külső ozmiofil rétege nemcsak összefekszik, hanem confluál is (*Brightman és Reese* 1969), mások szerint a zártság az agyban és más szervekben is változó lehet (*Reese és Karnovsky* 1967, *Casley-Smith* 1970, *Dobbins, Emory és Rollins* 1970). A központi idegrendszerben ezek az agyparenchyma capillárisainak endothel sejtjei és a plexus chorioideus epithel-sejtjei között folytonos gyűrűt, övet képezhetnek. Gerincesek központi idegrendszerében más sejtféleségek között egyesek szerint gyakoriak (*Peters* 1962), mások szerint csak ritkán fordulnak elő (*Brightman és Reese* 1969). Physiologiás körülmények között emlősök agyában e rések a kisebb fehérjemolekulákat sem engedik át, de elektronmikroszkópos megfigyelések szerint vízben oldódó néhányszáz molekulasúlyú anyagok az agyi capillárisok endothel-sejtjei közti zonula occludenseken átjuthatnak (*Casley-Smith* 1970).

c) Az utóbbi évek elektronhisztokémiai vizsgálatai igazolták *Hess* (1962) feltételezését, miszerint az agy intercelluláris réseiben mucopolysaccharid természetű anyag („ground substance") foglal helyet. Emlősök központi idegrendszerében ideg- és gliasejtek, valamint nyúlványaik „graeter membrane"-jának külső rétegében (*Revel és Ito* 1967, *Lehninger* 1968) és az intercelluláris

résekben polysaccharid tartalmú anyagok (glycoproteinek, mucopolysaccharidok) jelenlétét mutatták ki (*Pease* 1966, *Ramburg és Leblond* 1967), ami biokémiai vizsgálatokból is ismert (*Clouson és Hanson* 1963, *Singh, Chandrasekaran, Cherien és Bachawat* 1969, *Margolis* 1967). Hasonlóan más szövetek extracellularis mucopolysaccharidjaihoz, ez nagy hatást gyakorolhat az agy intercellularis transzportjára is (*Laurent* 1966, *Schmitt* 1969).

3. A Mytelasenak az agytörzs mélyebb állományába jutását gátolhatják mindazok a mechanizmusok, amelyek elősegítik az anyagok távozását az agyparenchymából és a liquorűrből.

a) Az agyparenchymából az anyagok távozásában fontos szerepet játszik *a liqour „sink action"-ja* (*Oldendorf és Davson* 1967). Mivel ez a mechanizmus a concentratio gradiens irányában működik, ezért szerepét akkor kezdi betölteni, amikor a liquor Mytelase tartalma már jelentősen csökkent. Szerepének mérlegelésekor az is figyelembe veendő, hogy a Mytelase az „externális" AChEval tartós kapcsolatba lép.

b) Az agycapillárisok „sink effect"-je segítségével (*Pollay és Kaplan* 1970) a liquorból az agyparenchymába jutott anyag az agy capillárisain keresztül a concentratio gradiens irányába a vérbe jut, még mielőbb az agyállomány mélyebb részeibe bejuthatna. Az a tapasztalat, hogy fordított irányba, a vérből az agyparenchymába a Mytelase csak nagyon kis mennyiségben juthat át (Anyag és módszer 5. csoport), e mechanizmus létezését nem zárja ki, mert ismeretesek más asymmetriás, erősen polarizált transzport rendszerek (pl. a plexus chorioideus).

c) A *Pacchioni granulatiokon* (*Weed* 1914), valamint a spinális és agyidegek gyökerei vénáinak lumenébe bemélyedő és a Pacchioni granulatiokra emlékeztető struktúrákon át (*Welch és Pollay* 1963) egyesek szerint aktív transzport segítségével (*Lorenzo, Hammerstud és Cutler* 1970) távozhatnak anyagok.

d) A *plexus chorioideusokon keresztül* ugyancsak aktív transzport segítségével (*Pappenheimer, Heisey és Jordan* 1961, *Tochino és Shanker* 1965) távozhatnak a liquorűrből anyagok.

e) A piális ereken keresztül (*Schaltenbrand és Putman* 1927, *Davson* 1960) is távozhatnak anyagok.

f) Földi és munkatársai szerint (*Földi, Csanda, Simon, Obál, Schneider, Dobranovics, Zoltán, Kozma és Poberai* 1968, *Földi* 1969) az agyi vérerek falában „praelymphaticus" rendszer van, amely az érfalak és az idegszövet anyagtranszportjában vesz részt. A nyaki nyirokáramlás mechanikus insufficientiája az agyi erek „lymphogen haemangiopathiája"-hoz, ez utóbbi pedig az agysejtek károsodásához vezet (*Földi, Csillik, Joó és Zoltán* 1967).

4. Az intercelluláris résrendszerben viszont elősegítheti az anyagmozgást két tényező:

a) Echoencephalographiás vizsgálatok alátámasztani látszanak azt az elképzelést, miszerint az agyféltekék és a plexus chorioideusok térfogata minden

egyes arteriás pulsusnál megnő, aminek eredményeként az egész kamrarendszer űrtartalma minden egyes systolenál megkisebbedik. Így ez szerepet játszhat a liquorcirculatioban (*Bering* 1962, *Ter Braak és de Vlieger* 1965, *Campbell, Clark, Jenkins és White* 1970) és elősegítheti az anyagok parenchymába jutását.

b) Crogg (1968) nem tartja kizártnak azt, hogy a gliasejteknek szövetkultúrában megfigyelt peristaltikus mozgása (*Lumsden és Pomerat* 1951) az élő agyban is befolyásolhatja az intercelluláris résekben az anyagok mozgását.

5. Felmerül a kérdés, milyen szerepet játszanak a teljesen legátolt és kivédett területek eloszlásában az egyes agyi régiók lokális keringési viszonyai. A kéregben a piális erek, az agytörzsben a circumferrens ágak látják el a kivédett területek jelentős részét. Több tényező azonban arra utal, hogy a teljesen legátolt és kivédett területek eloszlása nem magyarázható sem a véredények ellátási területének eloszlásával, sem az egyes agyi régiók lokális keringésbeli sajátosságaival. Ugyanis

a) az egyikoldali arteria carotis communisba adott igen kis mennyiségű (0,1 mg) DFP a központi idegrendszer mindkét felében egyenlően legátolt minden cholinesterase aktivitást a beadás után rövidebb mint 5 perc alatt (1b. ábra). Csak 2 esetben észleltük a cholinesterase aktivitásnak kifejezetten asymmetriás kiesését a Mytelase intraventriculáris beadása, majd pedig a DFP azonosoldali arteria carotis communisba vitele után (1a. ábra).

b) A legátolt és kivédett területek azonos eloszlást mutattak függetlenül attól, hogy a Mytelase jobb oldali oldalkamrába vitele után a DFP-t ugyanabba az oldalkamrába vagy az azonosoldali arteria carotis communisba adtuk.

c) Az sem valószínű, hogy a Mytelase csak az agyszövetbe be-, ill. kilépő véredények mentén jutott volna az agyállomány mélyebb részeibe. Az aquaeductus Sylvii körüli agyállományt az agytörzs külső, konvex felszíne felől az agyállományba lépő véredények és az agytörzs bázisa felől jövő paramedián arteriák ágai látják el. Az aquaeductus falában, eltérően az oldalkamráktól nagyobb vénák sem futnak. Itt az agyállományban megmaradt enzymaktivitást jelző festődés úgy oszlik el, mintha a kivédő anyag az aquaeductus középpontjából diffundált volna, egyáltalán nem felel meg egy ér ellátási területének sem.

A véredények eloszlása, lokális keringésbeli különbségek, valamint a DFP mennyisége* egy bizonyos határon belül tehát nem tekinthető meghatározó tényezőnek a kivédett és legátolt területek eloszlásában. Úgy látszik azonban, hogy a véredényfalak vagy az őket közvetlenül körülvevő állomány játszhat bizonyos szerepet a Mytelase mélyebbre terjedésében.

A capillárisok enzymaktivitása ugyanis nemcsak a kivédett területen,

* A Mytelase és DFP kombinált adásakor a legátolt és kivédett területek nagyságát a kísérleti állatok többségénél nem befolyásolta lényegesen az sem, hogy a DFP-ből a teljes legátláshoz szükséges minimális mennyiséget (0,1 mg), vagy ennek 10, illetve 5 ×-t adtuk az arteria carotis communisba, illetve az azonos oldalkamrába.

hanem az agytörzs centrális, teljesen legátolt állományában is sok esetben kisebb szigetekben megmaradt (4b., 5b. ábra). Mint már említettük, a capillárisok endothel sejtjei és az astrocyták pericapilláris végtalpai között elhelyezkedő többszáz Å széles basal is membránon nagy molekulájú fehérjék is könnyen átjutnak (*Reese és Karnovsky* 1967, *Brightman és Reese* 1969). Elektronhisztokémiai vizsgálataink szerint a basalis membránban a Mytelase is könnyen terjed. A perivasculáris struktúrák diffúziót elősegítő szerepére utal, hogy az agytörzs centrális, teljesen legátolt állományában néha nemcsak a capillárisoknak megfelelően, hanem a nagyobb véredények körül az agyállományban is maradt vissza enzymaktivitás (5b., 7c. ábra).

Egyelőre nem határozható meg pontosan, hogy a fentebb felsorolt tényezők milyen mértékben játszanak szerepet a Mytelase intracerebrális eloszlásában. Annyi nyilvánvaló, hogy a Mytelaseval és a DFP-vel in vivo kezelt kísérleti állatok központi idegrendszerében visszamaradt AChE aktivitásnak a hisztokémiai képeken látható eloszlása sok tekintetben még tisztázásra váró struktúrák bonyolult, de összehangolt működésének eredménye, ami elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt jelentős diffúziós és transzport folyamatok finomabb mechanizmusára vethet fényt.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző az agy berrier-rendszereinek viselkedését vizsgálta két különbözőképpen penetráló és a kétféle cholinesterasera különbözőképpen ható cholinesterase bénító egyszeri alkalmazása után visszamaradt cholinesterase aktivitás hisztokémiai kimutatása segítségével. Az így nyert adatok olyan tényezőkre utalnak, amelyek gátolják az oldalkamrába bevitt kis lipoidoldékony Mytelase egyenletes eloszlását az agy mélyebb (főleg a putamen, pallidum, n. ventralis thalami, formatio reticularis) és felszínesebb állományában.

RÖVIDÍTÉSEK

A — aquaeductus Sylvii
Ai — area insularis
Al — area limbica
Ap — area parietalis
Bp — brachium pontis
C — nucleus cuneatus
Ca — comissura anterior
CAm — cornu Ammonis
Cc — corpus callosum
Ce — capsula externa
Ci — capsula interna
Ch — cochlearis magok
Clr — colliculus rostralis
Co — centrum ovale
Coe — nucleus coeruleus
Cr — corona radiata
Crc — crus cerebri
Cs — nucleus centralis superior
Cu — nucleus cuneiformis
F — fornix
Ff — fimbria fornicis
Frh — fissura rhinica
Gc — griseum centrale
Ggl — ganglium geniculatum laterale
Ggm — ganglium geniculatum mediale
Ha — habenula
I — infundibulum
Ip — ganglion interpedunculare

L	— lemniscus medialis	Rl	— nucleus reticularis lateralis
La	— a thalamus lateralis magcsoportja	Rpc	— nucleus reticularis pontis caudalis
Ld	— nucleus lemnisci lateralis dorsalis	Rpo	— nucleus reticularis pontis oralis
Lp	— lobus piriformis	Rt	— nucleus reticularis thalami
Me	— a thalamus medialis magcsoportja	Ru	— nucleus ruber
Na	— nucleus amygdalae	Sn	— substantia nigra
Nc	— nucleus caudatus	Sp	— septum pellucidum
NIII	— nucleus nervi oculomotorius	Tr	— tractus opticus
nV	— nervus trigeminus	Ve	— a thalamus ventralis magcsoportja
nVII	— nervus facialis	Vl	— ventriculus lateralis
Oi	— oliva inferior	Zi	— zona incerta
Os	— oliva superior és corpus trapesoides	III	— harmadik kamra
P	— griseum pontis	IV	— negyedik kamra
Pa	— pallidum	V	— tractus és nucleus spinalis trigemini
Pc	— nucleus reticularis parvocellularis		
Ppc	— pes pedunculi cerebri	Vm	— nucleus motoricus nervi trigemini
Pr	— nucleus praepositus hypoglossi	VII	— nucleus nervi facialis
Pu	— putamen	VIII	— vestibularis magok
Py	— tractus pyramidalis	X	— nucleus alaris
Rg	— nucleus reticularis gigantocellularis	XII	— nucleus nervi hypoglossi

IRODALOM

Bakay, L., J. C. Lee: Cerebral Edema. C. Thomas, 1965.

Battistin, L. és *Lajtha, A.:* J. Neurol. Sci. **10,** 313 (1970).

Bering, E. A.: J. Neurosurg. **19,** 405 (1962).

Brightman, M. W. és *Reese, T. S.:* J. Cell. Biol. **40,** 648 (1969).

Casley-Smith, J. R.: Experientia, **25,** 845 (1970).

Clausen, J. és *Hansen, A.:* J. Neurochem. **10,** 165 (1963).

Cragg, B. G.: Gross, microscopical and ultramicroscopical anatomy of the adult nervous system. „Applied Neurochemistry". (Ed. A. N. Davison, J. Dobbing), Blackwell Sci. Publication, Chapter 1., pp. 3—47 (1968).

Csillik, B.: A synaptikus transmissio strukturális alapjai. Doktori értekezés, Szeged, (1967).

Curtis, D. R. és *Crawford, J. M.:* Ann. Rev. Pharmacol. **9,** 209 (1969).

Dobbing, J.: The blood-brain barrier. „Applied Neurochemistry." (Ed. A. N. Davison, J. Dobbing) Blackwell Sci. Publication, Chapter 8., pp. 317—331 (1968).

Dobbins, W. O. és *Rollins, E. L.:* J. Ultrastructure Res. **33,** 29 (1970).

Fenstermacher, J. D., Patlak, C. S., Levin, V. A. és *Rall, D. P.:* Fed. Proc. **28,** 578 (1969).

Földi, M.: Orvostudomány, **20,** 53 (1969).

Földi, M., Csanda, E., Simon, M., Obál, F., Schneider, I., Dobranovics, I., Zoltán, Ö. T., Kozma, M. és *Poberai, M.:* Angiologica, **5,** 250 (1968).

Földi, M., Csillik, B., Joó, F. és *Zoltán, Ö. T.:* Angiologica, **4,** 50 (1967).

Fukuda, T. és *Koelle, G. B.:* J. Biophys. Biochem. Cytol. **5,** 433 (1959).

Gerebtzoff, M. A.: Cholinesterases. A. Histochemical Contribution to the Solution of Some Functional Problems. Pergamon Press, (1959).

Grab, D.: Therapy of Myasthenia Gravis. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. XV. Cholinesterases and Anticholinesterase Agents, (Ed. G. B. Koelle) Springer, pp. 1028—1050 (1963).

Hajós, F., Priymak, E. Kh. és *Kerpel-Fronius, S.:* Acta histochem. **35,** 114 (1970).

Hess, A.: World Neurol. **3,** 118 (1962).

Joó, F. és *Csillik, B.:* Exp. Brain Res. **1,** 147 (1966).

Kása, P.: Az acetyl- és butyrylcholinesterase ultrastrukturális organizációja emlős állatok kisagyában. Kandidátusi disszertáció. Szeged, (1967).

Kása, P. és *Csillik, B.:* J. Neurochem. **13,** 1345 (1966).

Koelle, G. B.: J. Pharmacol. exp. Ther. **114,** 167 (1955).

Koelle, G. B.: J. Pharmacol. exp. Ther. **120,** 488 (1957).

Koelle, G. B.: Cytological distributions and physiological functions of cholinesterases. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. XV. Cholinesterases and Anticholinesterase Agents. Chapter 6. (Ed. G. B. Koelle). Springer, pp. 189—298 (1963).

Koelle, G. és *Friedemwald, J. S.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **70,** 617 (1949).

Kuffler, S. W. és *Nicholls, J. G.:* Ergeb. Physiol. biol. Chem. expt. Pharmakol. **57,** 1 (1966).

Krnjevic, K. és *Phillis, J. W.*: J. Physiol. **166,** 328 (1963).
Lajtha, A.: The uptake of aminoacids by brain in various species. „Comperative Neurochemistry." Proceedings of the Fifth International Neurochemical Sympsium. (Ed. D. Richter) Pergamon Press, pp. 193—204 (1964).
Lands, A. M., Karczmar, A. G., Howard, J. W. és *Arnold, A.*: J. Pharmacol. exp. Ther. **115,** 185 (1955).
Laurent, T. C.: Fed. Proc. **25,** 1128 (1966).
Lehninger, A. L.: 1968: cit. F. O. Schmitt. Neurosciences Res. Prog. Bull. **7,** 281 (1969).
Lehrer, G.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **144,** 660 (1967).
Lewis, P. R. és *Shute, C. C. D.*: J. Cell Sci. **1,** 381 (1966).
Lewis, P. R. és *Shute, C. C. D.*: Brain **90,** 521 (1967).
Lewis, P. R., Shute, C. C. D. és *Silver, A.*: J. Physiol. **172,** 9 (1964).
Lorenzo, A. V., Hammerstud, J. P. és *Cutler R. W.*: J. neurol. Sci. **10,** 247 (1970).
Lumsden, E. és *Pomerat, C. M.*: 1951, cit. B. G. Cragg: Gross, microscopical and ultramicroscopical anatomy of the adult nervous system. „Applied Neurochemistry." (Ed. A. N. Davison and J. Dobbing) Blackwell Sci. Publication, Chapter 1., pp. 3—47 (1968).
Margolis, R. U.: Biochim. Biophys. Acta **141,** 91 (1967).
Meesen, H. és *Olszewski, J.*: A Cytoarchitectonic Atlas of the Rhombernecphalon of the Rabbit. Karger, (1949).
Novikoff, A. B., Quintana, N., Villaverde, H. és *Forschirma, R.*: J. Cell Biol. **29,** 525 (1966).
Oldendorf, W. H. és *Davson, H.*: Arch. Neurol. **17,** 196 (1967).
Olszewski, J. és *Baxter, D.*: Stem. Karger, (1954).
Papp M. Orvostudomány (1972). Megjelenés alatt.
Papp, M. és *Bozsik, Gy.*: Modification in the intracytoplasmic and extracellular acetylcholinesterase activity of the brain-stem following administration of some anticholinesterase agents. „Clinical Experiences in Brain Stem Disorders." Acta Conventus Neuropsychiatrici et EEG Hungarici, Budapestini 157—160 pp. (1966).
Pappenheimer, J. R., Heisey, S. R. és *Jordan, E. F.*: Amer. J. Physiol. **200,** 1 (1961).
Pease, D. C.: J. Ultrastructure Res. **15,** 555 (1966).
Peters, A.: J. Anat. (London) **96,** 237 (1962).
Pollay, M. és *Kaplan, R. J.*: Brain Res. **17,** 407 (1970).
Rall, D. P.: Progress Brain Res. **29,** 159 (1968).
Ramburg, A. és *Leblond, C. P.*: J. Cell Biol. **32,** 27 (1967).
Reese, T. S. és *Karnovsky, M. J.*: J. Cell Biol. **34,** 207 (1967).
Revel, J. P. és *Ito, S.*: 1967, cit. F. O. Schmitt. Neurosciences Res. Prog. Bull. **7,** 281 (1969).
Schaltenbrand, G. és *Wolff, H.*: Die Produktion und Zirkulation des Liquors und ihre Störungen. Handbuch der Neurochirurgie I/1. H. Olivecrona, W. Tönnis, Springer, p. 130 (1959).
Schmitt, F. O.: Neurosciences Res. Prog. Bull. **7,** 281 (1969).
Shute, C. C. D. és *Lewis, P. R.*: Brain **90,** 497 (1967).
Steinwall, O.: 1964, cit. G. B. Cassano, G. F. Placidi: Penetration and distribution of neuropharmacological agents in the brain. Pharmacopsychiat. **2,** 160—175 (1969).
Taber, E.: J. Comp. Neurol. **116,** 27 (1961).
Tennyson, V. M. és *Brzin, M.*: J. Cell Biol. **46,** 64 (1970).
Ter Braak, J. W. G. és *de Vlieger, M.*: Neurology **18,** 1101 (1968).
Tochino, Y. és *Shanker, L. S.*: Amer. J. Physiol. **208,** 666 (1965).
Weed, L. H., 1914, cit. Lorenzo, A. V., J. P. Hammerstud and R. W. P. Cutler: Cerebrospinal fluid formation and absorbtion and transport of iodide and sulfate from the spinal subarachnoid space. J. neurol. Sci. **10,** 247—258 (1970).
Welch, K. és *Pollay, M.*: Anat. Rec. **145,** 43 (1963).
Winkler, C. és *Potter, A.*: An Anatomical Guide to Experimental Researches on the Rabbit's Brain. W. Versluys, (1911).
Wünscher, W., Schober, W. és *Werner, L.*: Architektonischer Atlas vom Hirnstamm der Ratte. Hirzel Verlag, (1965).

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója
Műszaki szerkesztő: Helle Mária
A kézirat nyomdába érkezett: 1972. VII. 19, Terjedelem: 10,50 (A/5) ív
72.73915 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

Ára: 23,— Ft

TARTALOM

Gömöri Pál: Megemlékezés Farkas Gézáról 137

Babics Antal és *Papp György:* Adatok az elzárt vese vér- és nedvkeringéséhez 147

Felkai Dénes: Egészségügy és nemzetközi szervezetek — Egészségügyi nemzetközi szervezetek 153

Bálint Péter, Szőcs Éva és *Tarján Éva:* Az intrarenalis nyomásgrádiens, valamint a sorba kapcsolt érszakaszok ellenállásának meghatározása normális kutyavesében 175

Bálint Péter, Szőcs Éva és *László Katalin:* Az intrarenalis nyomásgrádiens, valamint az intrarenalis érszakaszok ellenállása dehydratiós azotaemiában. 189

Bálint Péter, Szőcs Éva és *László Katalin:* Sublimat-mérgezés hatása az intrarenalis nyomásgrádiensre és az egyes intrarenalis érszakaszok ellenállására..... 203

Bálint Péter, Fekete Ágnes és *Szőcs Éva:* A vese-arteria időleges leszorításának hatása az intrarenalis keringésre 217

Kelemen Károly, Kecskeméti Valéria és *Knoll József:* A cellulin-A hatásának vizsgálata macskaszívfülcsén transzmembrán potenciálmérések segítségével 231

Papp Mátyás: Az agy barrier-rendszereinek viselkedése különbözőképpen penetráló cholinesterase-bénítókkal szemben I. Fénymikroszkópos hisztokémiai vizsgálatok 243

Megjelent 1972. XII. 22.

Index: 26.615

ORVOSTUDOMÁNY

SZERKESZTI: KNOLL JÓZSEF

23
KÖTET

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

AKADÉMIAI KIADÓ, 1972

3–4
SZÁM

ORVOSTUDOMÁNY

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztályának
Közleményei

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

BABICS ANTAL, ERNST JENŐ, GEGESI KISS PÁL, GÖMÖRI PÁL, HAYNAL IMRE,
MISKOLCZY DEZSŐ, ZSEBŐK ZOLTÁN

FŐSZERKESZTŐ
KNOLL JÓZSEF

TECHNIKAI SZERKESZTŐ
KNOLL BERTA

SZERKESZTŐSÉG: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 26.
KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V., ALKOTMÁNY UTCA 21.

Az Orvostudomány változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Négy füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

*Az Orvostudomány*ban 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:

Orvostudomány
Budapest VIII., Üllői út 26.

A közlésre el nem fogadott kéziratokat a szerkesztőség lehetőleg visszajuttatja a szerzőhöz, de felelősséget a beküldött kéziratok megőrzéséért vagy továbbításáért nem vállal.

Az Orvostudomány előfizetési ára kötetenként 60 forint. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest V., Alkotmány u. 21. Pénzforgalmi jelzőszámunk 215—11488.), külföldre a „KULTÚRA" Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32. Pénzforgalmi jelzőszám: 218-10990 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 XI., Bókay J. u. 53.
Acta Physiologica szerkesztősége, Pécs, Rákóczi u. 80, Élettani Intézet.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermekklinikája, Budapest

A CSECSEMŐK ÉHSÉG-SÍRÁSÁNAK ÉLETKORRA JELLEMZŐ SAJÁTOSSÁGAI*

GEGESI KISS PÁL
akadémikus
MAKÓI ZITA, SASVÁRINÉ SZŐKE ZSUZSA, SASVÁRI LAJOS és POPPER PÉTER

Közlésre érkezett: 1972. VII. 6.

Az újszülött vagy csecsemő egészségének, ill. betegségének „első pillantásra" való megítélésében a fekvés formáján, a mozgáson és a bőrön látható elváltozásokon kívül nagy szerepet játszik a hangadás és ezen belül a sírás. Fontos jelzések ezek mind a szakember, mind a szülő számára. Adataink, amelyekről e közleményben beszámolunk, részeredményei azon vizsgálatsorozatnak, amely a csecsemősírásnak mint hangzással jelzésnek életkorra, fiziológiás állapotokra és különböző patológiás állapotokra jellemző sajátosságai megismerésére irányul. A nemzetközi irodalomban jelentős számban közöltek olyan vizsgálati eredményeket, amelyek egyértelműen bizonyítják, hogy a csecsemőkori sírás képes a fenti értelemben differenciált állapotok kifejezésére, ill. hangzással jelzésére. A sírás tehát bizonyos mértékig specifikusnak tekinthető információkat hordoz. Ezek az adatok objektív módszerekkel is igazolják a szülők, orvosok és gondozónők mindennapos tapasztalatát arról, hogy — *W. Gardiner* szavaival élve — „a csecsemők a sírás segítségével könnyen kifejezik kívánságaikat, örömüket, fájdalmukat, jóval a szavak használatának megtanulása előtt".

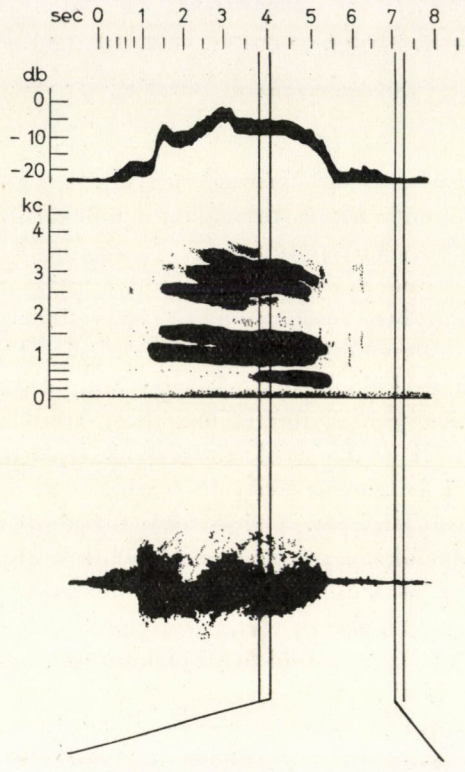
Saját vizsgálatainkban már korábban bizonyítottuk a csecsemősírás életkorra jellemző differenciáltságát a sírásfelismerés módszerével. E vizsgálatok eredményei bátorítottak arra, hogy keressük a csecsemősírás életkorra jellemző sajátosságainak objektív paramétereit.

Módszer

A csecsemősírás regisztrálására általában spektrográfiás és oszcillográfiás módszert szoktak alkalmazni *(1. ábra)*. A spektrogram a hangmagasság változásainak, az oszcillogram pedig a hangnyomás (hangerő) változásainak időbeli eloszlását mutatja. Mindkét módszer rendelkezik a műszeres vizsgálatok objektivitásának előnyeivel és alkalmas arra, hogy a sírás hangmagasságának és hangerejének változásait vizuálisan megjelenítse és mérhetővé tegye.

* A Magyar Pszichológiai Társaság Orvosi (klinikai) Pszichológiai Szekciója 1972. ápr. 28-i ülésén tartott előadás

E módszerek hátránya, hogy nem az érzékelt anyagot jelenítik meg, hanem a hangnak műszer által mért egy vagy több jellemzőjét. A természetes hallás olyan nagyteljesítményű analizátor segítségével történik, amelynek finom differenciáló képességét jelenlegi műszereink egyike sem képes megközelíteni. A hallás differenciáltságát és precizitását többek között az érzéke-



1. ábra. A csecsemősírás intenzitás görbéje, spektrogramja, oszcillogramja

lés során érvényesülő Gestalt-elv biztosítja. A hang egyes paramétereit izoláltan rögzítő műszerek ábrái éppen ettől az érzékelési komplexitástól fosztják meg a vizsgálót. Ez az érzékelési komplexitás tartja fenn mindmáig a hallgatódzás és a kopogtatás kezdetlegesnek tűnő vizsgálati módszerét is.

E meggondolásokból kiindulva kerestük a spektrografiás és oszcillográfiás módszerek mellett a sírásnak olyan rögzítési és ábrázolási lehetőségét, amely csökkenti az informatív elemek terén mutatkozó veszteséget és a lehető leggazdagabb és variábilisabb „sírás-kép" előállítását teszi lehetővé. Felkeltették figyelmünket hazai ornitológusaink világszerte elismert eredményei, amelyek bebizonyították, hogy az ötvonalas rendszerű hanglejegyzés — közismerten „kottázás" — nemcsak a humán zenei alkotások objektív rögzítésé-

nek módszere, hanem sikeresen alkalmazható a természetes hangok ábrázolására is. Témánk szempontjából különösen fontosnak tűnt a különböző korú madárfiókák éhség-jelzéseinek változásait összefoglaló kutatási beszámoló. Kerestük az együttműködési lehetőséget és rövidesen kialakult jelenlegi teamünk, amelynek gyermekorvos, pszichológus, ornitológus, muzsikus és hangfizikus tagjai együttesen próbálnak előrehaladni a csecsemősírás által nyújtott diagnosztikus lehetőségek mélyebb megismerése terén.

Az ötvonalas skála rendszerű hangmagasság-ábrázolás a műszeres eljárásokhoz képest a sírás-folyamat differenciáltabb és precízebb vizuális megjelenését biztosítja, s ezáltal lehetőséget nyújt az árnyaltabb, quantitatív és qualitatív elemzésre. A humán zenei gyakorlatban kialakult hagyományos jelrendszer, amely történetileg is mélyen beépült a mai ember kultúrájába, nemcsak érthető, hanem a belső hallás segítségével érzékelhető információkat ad. Bár az első híradás 1832-ből származik, ennek ellenére a csecsemősírás kottázásának módszerével viszonylag kevesen próbálkoztak. *W. Gardiner* lekottázta egy „valamitől megfosztott" — ma úgy mondanánk: frusztrált — gyermek sírását. Elemezte a különböző érzelmek megnyilvánulásait a sírásban és kimutatta a „naturális" zenei elemek megjelenését különböző zeneművekben. 1962-ben *P. F. Ostwald, D. G. Freedman és J. H. Kurtz* 16 ikerpárt vizsgált meg az első élethónap folyamán. Spontán sírást elemeztek hanganalizátor segítségével. A sírás fonetikus jellemzőit összehasonlították a zenei görbével. A monozygota és a dizygota párok között nem mutatkozott szignifikáns hasonlóság vagy különbség. Úgy tűnt, hogy a genetikai determináns a sírás jellegének meghatározásában nem elsődleges. 1964-ben *E. Sedláčková* 30 újszülött vizsgálatáról számolt be, akikről 4 órás — 10 napos koruk között összesen 197 szonogram felvételt készített, majd 4—8 hetenként rögzítette sírásukat 9 hónapos korukig. Egy-egy felvétel sírás időtartama 2 perc volt. Az elemzés során egyrészt sikerült leírnia az újszülött-sírás típusos spektrogramját, másrészt az alábbi módon osztályozta a csecsemőhangokat:

I. Sírások: 1. egyszerű sírás (leírja dallamát, amelynek során a hangmagasság változása két és fél oktáv is lehet. Vokális szempontból „a", „e", „oe" és „oa" típusú sírásokat különböztet meg). 2. spasztikus sírás, 3. inspiratorikus sírás, 4. laryngeális fütyülés, 5. trillázás, 6. clonicus sírás.

II. *Ritmikus köhögés*

III. *Nyögés*

IV. *Nyafogás—nyűgösködés*

V. *Gagyogás.*

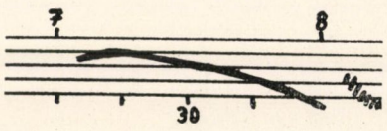
Jelen vizsgálatainkban az anyag homogenitása kedvéért kizárólag *a spontán jelentkező éhség-sírást vizsgáltuk*, anyagunkból kiemelt azonos csecsemőknél egy-két napos, kéthetes és kéthónapos korukban. (Két-három hónapos kor után a sajátos éhség-sírás fokozatosan eltűnik).

Az újszülöttek a Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Női

klinikáján születtek zavartalan terhességből sima szüléssel. Születési súlyuk 2500—4000 g között volt. Sem a perinatalis időszakban, sem a megfigyelési idő alatt nem szenvedtek betegségben. A felvételek mindig azonos etetési időpontban készültek, kezdetben a II. sz. Női klinikán, később a lakáson. A csecsemők nyugalmi periódus után a síráson kívül egyéb éhségre utaló jeleket is mutattak: aktív szopó-, illetve kereső-mozgás, később ujjszopás. A sírásfelvételek elkészülése után a táplálék adására a sírás abbamaradt. Sírást kiváltó egyéb okok, pl. nedves pelenka kizárhatók voltak. A szülők önként és szívesen kooperáltak. A felvételek UHER L—4000 riporter-magnetofonnal készültek 19 mm/sec sebességgel. A mikrofon minden esetben 3—5 cm-re volt a csecsemő szájától. A hang tisztasága érdekében a felvétel megfelelő árnyékolásban történt, hogy kiküszöböljük az esetleges hangtorzulásokat és visszhangjelenségeket. A magnetofonfelvételeket négyszeres lassítás után kottáztuk. Ennek megfelelően a kottázott sírások hangmagassága a természetes hangénál két oktávval mélyebben van. Mivel a csecsemősírások struktúrája többségében folyamatos hangmagasság-változásokból (hangköz csúszások) épülnek fel, a hangformák pontosabb és szemléletesebb érzékelésére e jelrendszerben a hangjegyírás helyett a hangvonalas ábrázolást alkalmaztuk. A helyes ábrázolás objektív előfeltételeként a hangok részletes analízisét, a mélyebb szerkezeti összefüggések feltárását a hangok lelassításával, azaz időbeli megnyújtásával végeztük el. Így lehetőségünk nyílt arra, hogy kiértékeljük és összehasonlíthassuk a különböző sírások hangmagasság-változásait, időviszonyait, az esetenkénti többszólamúságot stb.

Eredmények

1. Mindegyik csecsemő sírása egyedi strukturális (formai) jegyeket hordoz. Minden csecsemő más-más hangvonalú (alakú), hangerejű és időtartamú hangokat ismételget, illetve variálgat. Ezek a „hanglökések" individualisan jellegzetes strukturális alapegységeknek tekinthetők. Emellett a hangismételgetés egész rendszere (formája, ill. szerkezete) is bizonyos fokig individuális, csecsemőnként változó. Ezek az egyénre viszonylag konstans módon jellemző sírásjegyek a csecsemőkor folyamán fokozatosan változnak. E változások ellenére azonban a sírás individuális struktúrája, formai jellege általában mindvégig felismerhető marad.



2. ábra. Hanglökések csúszva ereszkedő magasságvonala



3. ábra. Hanglökések ívelt magasságvonala

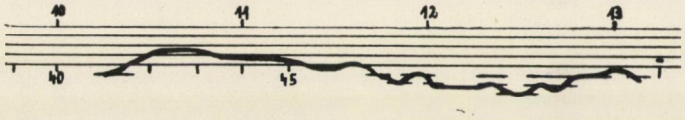
2. Az individualis jegyek mellett mind a 11 csecsemőre egyaránt jellemző közös strukturális és formai jegyeket is találtunk:

a) Mindegyik sírás „hanglökések", azaz ismétlődő elemi hangkibocsátások és az ezeket elválasztó (vagy összekötő) kis „szerves" szünetek, hangadás-megszakítások folyamata.

b) A hanglökéseket, azaz a tulajdonképpeni síráshangokat általában hangzó (hallható) levegőbeszívások előzik meg. E légvételek időtartama a síráshangokéhoz képest rövid.



4. ábra. Hanglökések hullámzóan ívelt magasságvonala



5. ábra. Az ívelésen belül apróbb ingadozásokat mutató magasságvonal

c) A csecsemősírás szakaszos szerkezetű. Az egyes sírásszakaszokat hosszabb szünet választja el egymástól. E szüneteknek nincsen olyan jellegű összekötő szerepe, mint az egyes hanglökések közötti kis szüneteknek, amelyek a sírás-szakasz szerves részét alkotják. — Megjegyezzük, hogy tapasztalataink szerint nagyobb időegységre vonatkoztatva is beszélhetünk a sírás szakaszosságáról. Feldolgozható lenne az egy nap, vagy egy hét alatti sírás mennyiség megoszlása is, a sírások napi vagy heti szerkezete. Ennek diagnosztikai jelentőségét csak további vizsgálatok igazolhatják.

d) Az egyes hanglökések hangzás vonala (intonációs konturja) általában csúszó alakú, azaz glissando. Ez azt jelenti, hogy a hangmagasság folyamatosan, tehát ugrások és kötött hangközök nélkül változik. E tekintetben tehát a csecsemő-sírás nem zenei módon, tehát nem skála-szerűen struktúrált.

e) A hanglökések magasságvonala (hanggörbéje) általában az alábbi típusokat mutatja: csúszva ereszkedő *(2. ábra)*, ívelt *(3. ábra)*, hullámzóan ívelt *(4. ábra)*. Ezen belül a hanglökések magasságvonala olykor — különösen

TÁBLÁZAT

Az újszülött, a kéthetes és a nyolchetes csecsemők sírásának strukturális összehasonlítása

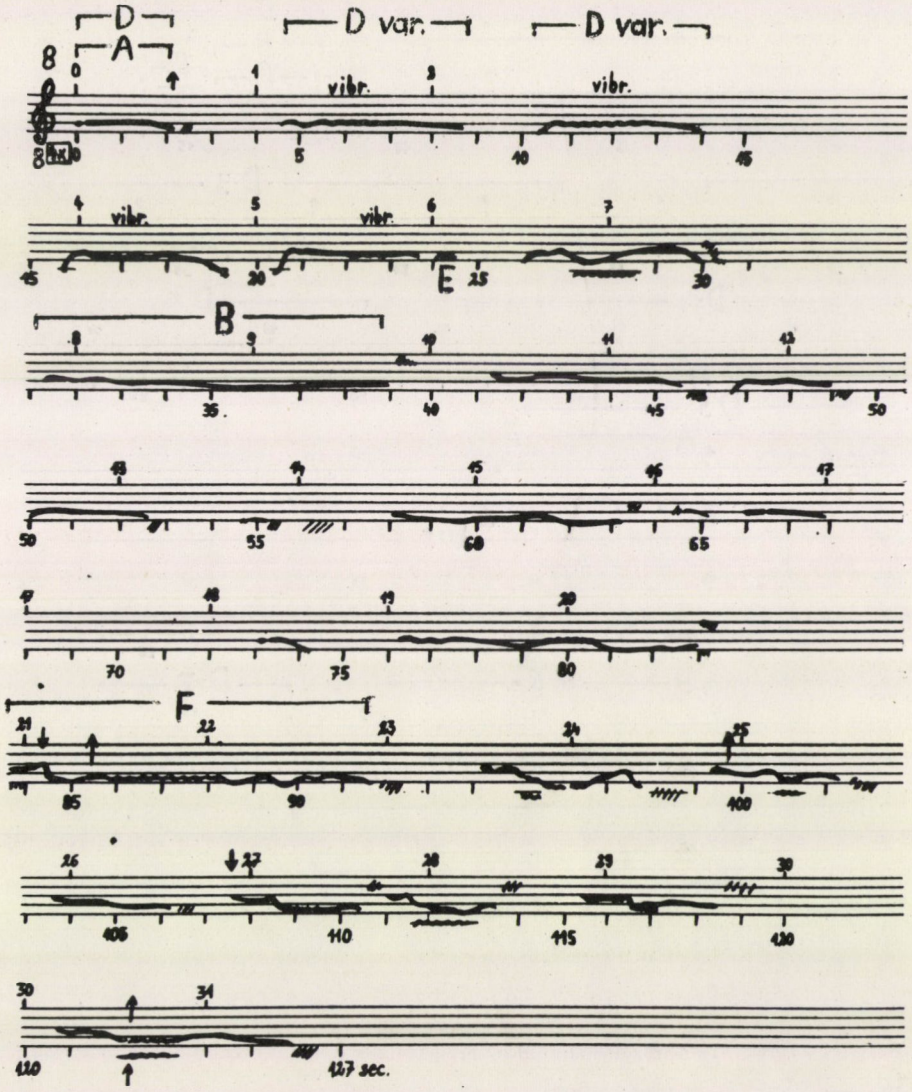
	Újszülött	Kéthetes	Nyolchetes
A *Hanggörbe*	Általában ereszkedő, ritkábban emelkedő	Hasonló az újszülöttekéhez, + megjelennek az ívelt és a kétívű formák	Hasonló az újszülöttéhez és a kétheteshez, + megjelennek az ívelten ereszkedő hangkibocsátások, apróbb hangmagasság ingadozással
B *Hangterjedelem*	Kicsi, enyhén lejtő formák	Lényegesen nagyobb, meredekebb formák	
C *Hangmagasság változások*	Lépcsőzetesen ható hangmagasság változások nincsenek	Megjelennek a lépcsőzetes hangmagasság változások	
D *Ismétlésformák*	Egyetlen típusú hangkibocsátás sokszori variált ismétlődése	Az azonos típusú hangkibocsátás csak néhányszor ismétlődik, utána pedig más típusú hangkibocsátások variált sorozatai következnek	
		Elvétve megjelennek a 2–3 elemből álló hangkibocsátások	A 2–3 elemű hangkibocsátások rendszeressé válnak. A több összetevő együttesen bizonyos ritmikusság benyomását kelti a hallgatóban
E *Légvétel*	Az elnyújtott sírás hanglökéseit mindig rövid, hangzó légvétel előzi meg		A légvételek gyakran hangtalanul mennek végbe
F *Időtartam*	Csak 3 sec-nél rövidebb hangkibocsátások észlelhetők	2 sec időtartamú és igen rövid hangkibocsátások ismétlődnek, ritkán megfigyelhető a 3 sec időtartamú hang	Gyakori a 3 sec körüli időtartamú hangkibocsátás rövidebbekkel variálva
Hangfekvés (hangmagasság-szint)	Mindkét korcsoportban kb. azonos hangmagasság-szint tapasztalható. (Kétvonalas oktáv, mint a szoprán ének legmagasabb hangjai.)		A hangmagasság kb. egy oktávval mélyebb mint az újszülötteké és a kétheteseké. (Egyvonalas oktáv, mint a női átlagos beszédhang.)

A nyomtatott nagybetűvel jelzett jelenségnek megfelelő sírás-típus a kottázott sírásképen ugyanígy megjelölve látható a 6., 7., 8. ábrán.

a 2H és a 8H szakaszban — az ívelésen belül apróbb ingadozásokat mutat *(5. ábra)*.

f) A hanglökés végződésének magassága rendszerint vagy megközelíti a hanglökés kiindulási magasságát, vagy annál még lejjebb száll.

g) A hanglökések magasságvonala — legtöbbször csak szórványosan, de olyankor a sírás egész folyamata alatt — tremolált, vagy vibrált. A tremo-

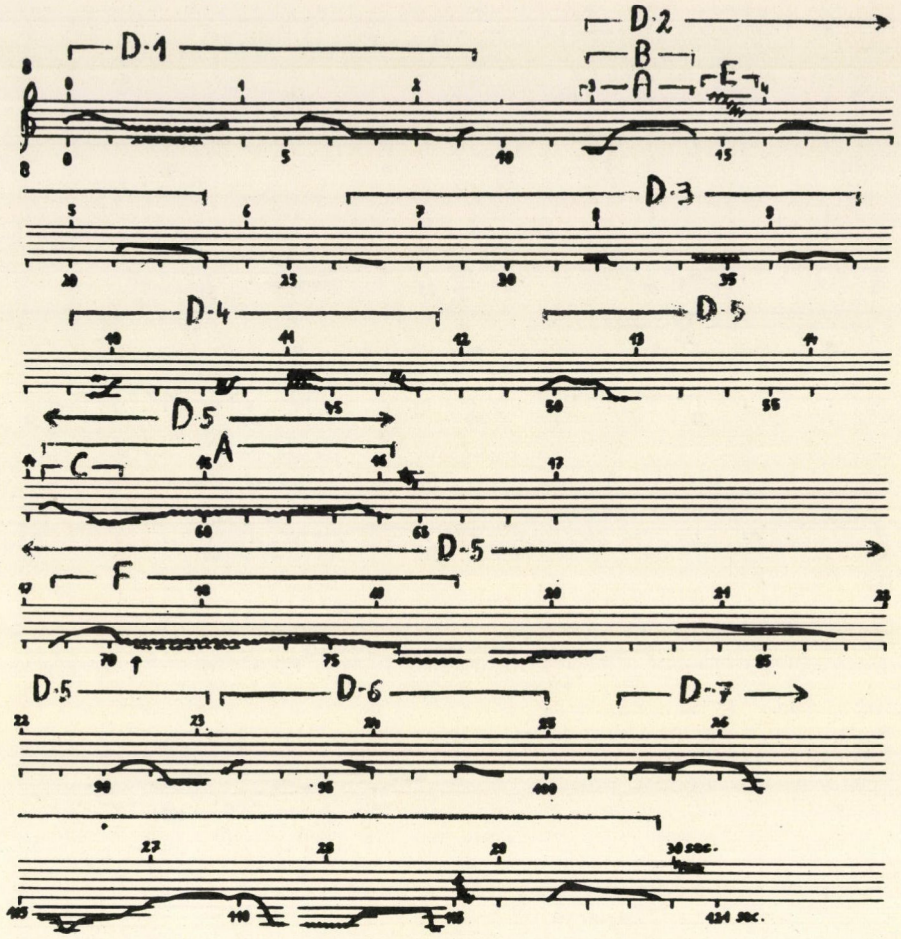


6. ábra. Egészséges újszülött éhség-sírása

lált síráson igen gyors, pergető, egyenletes, megszakításos hangképzést értünk, a vibrált sírás pedig a hangmagasság és általában egyszersmind a hangerő igen gyors, egyenletes ingadozását jelenti.

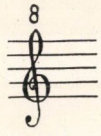
3. A csecsemők fejlődése során az éhség-sírások az életkorra jellemzően átalakulnak. Ezeket a kottázott sírásképről leolvasható változásokat a táblázat foglalja össze.

A nyomtatott nagybetűvel jelzett jelenségnek megfelelő sírástípus a kottázott sírásképen ugyanígy megjelölve látható a *6.*, *7.*, *8. ábrán.*



7. ábra. Egészséges csecsemő sírása 2 hetes korban

Jelmagyarázat a 6., 7., 8. ábrához

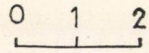


= Az ábrázolt hangnál az eredeti hang egy oktávval magasabban szól.

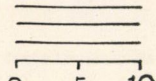
= Az ábrázolt hangnál a jelzett lassításban egy oktávval mélyebben halljuk a hangot.



= A lassítás mértéke

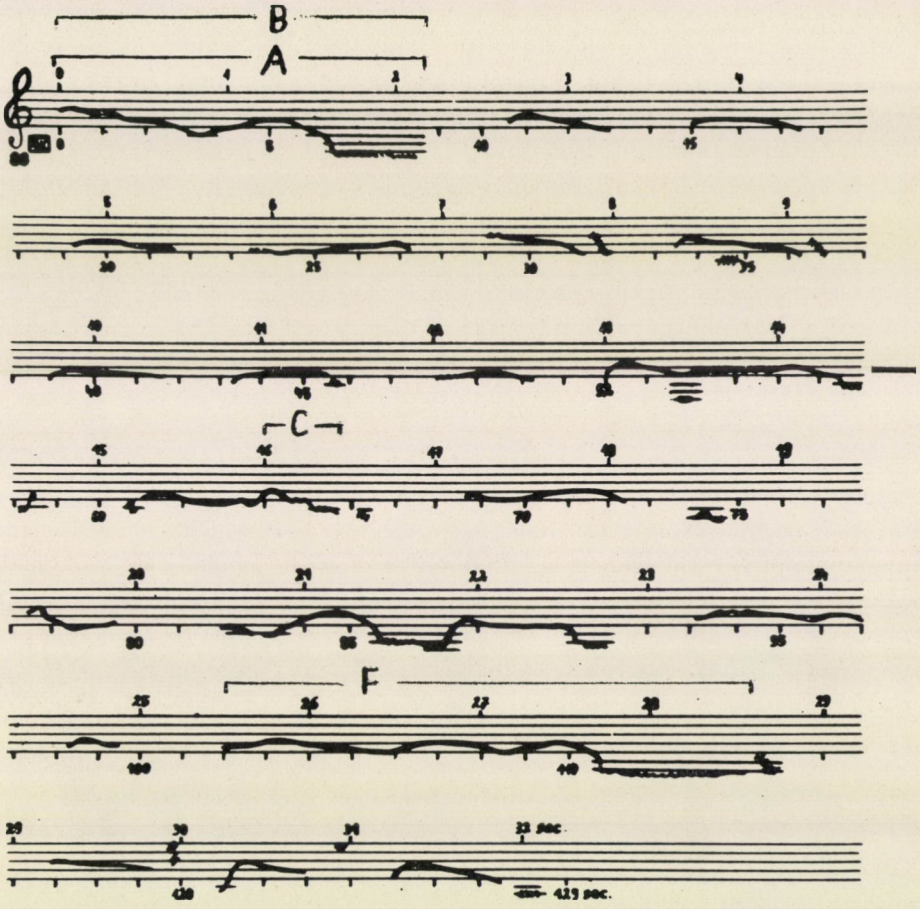


= A természetes hangadás másodpercekben kifejezett mértékegysége



= A lassítás másodpercekben kifejezett mértékegysége

vi br. = vibrátó



8. ábra. Egészséges csecsemő sírása 8 hetes korban A nyomtatott nagybetűvel jelzett (A, B, C stb.) sírás-típus leírása a táblázatban található.

Megbeszélés

Vizsgálatsorozatunk a jelen fázisban arra irányult, hogy bebizonyítsuk, hogy már a korai csecsemőkorra jellemző holokinetikus fázisban megjelennek a sírás individuális és életkorra jellemző elemei. Előző vizsgálatunkban ezt „szubjektív" módszerrel, kísérleti csoport sírás-felismerése útján bizonyítottuk. Feltevésünket most a sírás elemző leírásával — kottázással — támasztottuk alá.

A kottázás mint grafikus ábrázolás differenciáltabb elemzésre nyújt módot, mint a szonogram, illetve oszcillogram, ezért metodikailag ezt tartjuk a követendő útnak. E módszer elvezethet a patologikus sírások, azaz az egyes kórformákra jellemző sírásfajták differenciáltabb leírásához is. A sírás elemzés gyakorlati alkalmazásának lehetőségei a differenciáldiagnosztikában egyre inkább körvonalazódnak. Fejlődéslélektani szempontból elképzelhető, hogy

fokozatosan eljutunk oda, hogy rekonstruálni tudjuk azt az utat, amelyet az újszülött érési folyamat során bejár a spontán jelzéstől a szándékos kifejezésig.

A csecsemőkor pszichológiájáról aránylag keveset tudunk annak ellenére, hogy jelentőségét a későbbi személyiségfejlődés szempontjából a fejlődéslélektani és a pszichoanalitikus irodalom egyértelműen aláhúzza. A csecsemőkor pszichés történéseire, élményanyagára azonban csak indirekt úton tudunk visszakövetkeztetni a személyiség alapvető mechanizmusainak alakulására gyakorolt, ha szabad a hegeli terminológiával élni „megszüntetve megőrzött" hatásából, az anamnesisből, vagy az esetleges regresszív tünetek értékeléséből. Ezért tartunk értékesnek minden olyan módszert, amely közvetlen úton közelíti meg a csecsemő pszichikumát és értelmezni próbálja spontán reakcióit, köztük a sírását is.

Összefoglalás

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermekklinikájának kutatócsoportja újszülött, kéthetes és nyolchetes csecsemők éhség-sírásának vizsgálati módszeréről számol be. Bizonyítja, hogy a hanglassítás és a hallás észlelésének megfelelő hangábrázolás (kottázás) differenciáltabb, közérthetőbb elemzésre nyújt lehetőséget, mint a tisztán műszeres fizikai eljárások (spektrogram, oszcillogram). Szerzők összefoglalják a három korcsoport sírásában kimutatható azonosságokat és specifikumokat.

IRODALOM

Brazelton, T. B.: Pediatrics **29,** 5 (1962).
Gardiner, W.: The music of nature, X. Human cries, p. 195. London (1832).
Illingworth, R. S.: Brit. med. J. **1,** 75 (1955).
Makói, Z., Popper, P. és *Gegesi Kiss, P.:* Orvostudomány **21,** 249 (1970).
Ostwald, P. F., Freedman, D. G. és *Kurtz, J. M.:* Fol. phoniat. **14,** 37 (1962).
Popper, P., Makói, Z. és *Gegesi Kiss, P.:* Pszichol. Tanulm. **13,** 461 (1972).
Sasvári, L. és *Szőke, Zs.:* Biol. Közl. **17,** 37 (1969).
Sedláčková, E.: Fol. phoniat. **16,** 44 (1964).
Sherman, M.: J. comp. Psychol. **7,** 335 (1927).
Truby, H. M., és *Lind, J.:* Cry sounds of the newborn. Acta paediat. scand. Sppl. 163. (1965).
Wasz-Höckert, O., Valanne, E., Vuorenkoski, V., Michelsson, K. és *Sovjarvi, A.:* Ann. Paediat. Fenn. **9,** 1 (1963).
Wasz-Höckert, O., Partanen, T., Vuorenkoski, V., Valanne, E. és *Michelsson, K.:* Develp. Med. Child Neurol. **16,** 393 (1964).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Neurológiai és Pszychiátriai Klinikája, Budapest

AZ AGY BARRIER-RENDSZEREINEK VISELKEDÉSE KÜLÖNBÖZŐKÉPPEN PENETRÁLÓ CHOLINESTERASE BÉNÍTÓKKAL SZEMBEN

II. ELEKTRONHISZTOKÉMIAI VIZSGÁLATOK*

PAPP MÁTYÁS

Közlésre érkezett: 1972. III. 29.

Az intracerebrális anyagmozgás fény- és elektronmikroszkopos tanulmányozása az utóbbi években alkalmazott elektron-denz fehérjék (apoferritin, peroxidase, microperoxidase) segítségével sokat fejlődött (*Brightman* 1965 a, b, *Reese és Karnovsky* 1967, *Reese, Feder és Brightman* 1971). Az idegszövetben végbemenő anyagmozgás functionális-morfológiai vizsgálatának másik módja a protektív enzymgátlás in vivo alkalmazása. E módszer segítségével a magas cholinesterase tartalmú idegszövetben a fehérjéknél jóval kisebb molekulasúlyú vízoldékony reverzibilis cholinesterase gátlóknak az útja követhető az általuk kivédett cholinesterase aktivitás mikroszkopos localisatioja segítségével (*Koelle* 1957). Korábbi munkáinkban e módszer in vivo alkalmazásával a Mytelaseval (Ambenoium chloride) a DFP (diisopropylphosphofluoridate) ellen kivédhető acetylcholinesterase (AChE) aktivitás fénymikroszkopos eloszlását írtuk le emlősök agyában (*Papp és Bozsik* 1966, *Papp* 1972). Ismerve a Mytelase fontosabb élettani és fiziko-kémiai tulajdonságait (*Lands, Karczmar, Howard és Arnold* 1955, *Koelle* 1963, *Webb* 1965), az idegsejt membránjáról szerzett újabb ismereteink birtokában (*Pease* 1966, *Bondareff* 1967, *Ramburg és Leblond* 1967, *Revel és Ito* 1967, *Lehninger* 1968, *Schmitt* 1969) érdemesnek látszik a Mytelaseval kivédhető „externális" AChE aktivitás (*Koelle* 1957) eloszlásának elektronhisztokémiai vizsgálata. Ez adatokat szolgáltathat a Mytelasehoz hasonló fiziko-kémiai tulajdonságokkal rendelkező anyagok intracerebrális mozgásának, azaz az agy barrier-rendszereinek (*Lajtha és Ford* 1968) a tanulmányozásához és lehetőséget ad az agyszövet AChE aktivitásának pontosabb szubcelluláris localisatiojához. Ezenkívül felvilágosítást nyújthat az ideg- és gliasejtek sejtmembránjának és mikrokörnyezetüknek szubmikroszkópos felépítéséről is.

Anyag és módszer

15 felnőtt, mindkét nembeli házinyúl agyát dolgoztuk fel elektronhisztokémiai vizsgálatainkhoz. Ebből 5 normál kontrollként szolgált. A többi állat-

* Az ismertetésre kerülő anyag egy részéről a Nemzetközi Neurokémiai Társaság III. Nemzetközi Találkozóján (Third International Meeting of the International Society for Neurochemistry, Budapest 5—9 July, 1971) röviden beszámoltunk (Papp, 1971a).

nak a Mytelaset (Ambenonium chloride, WIN 8077, Winthrop Comp.), majd a DFP-t (diisopropylphosphofluoridate, L. Light and Co.) a korábbi munkánkban leírt módon adtuk be *(Papp* 1972) a jobb oldali oldalkamrába. Az így kezelt és a normál állatok agyát Evipán túladagolás után az aorta felszálló ágán keresztül cacodylát pufferben oldott paraformaldehyd és glutaraldehyd keverékével (pH 7,0) fixáltuk 20 percig. Az így fixált és 1—2 mm-es blockokra vágott agyból friss guilette penge és fedőlemez segítségével 200—300 mikronos metszeteket készítettünk fagyasztás nélkül. Ezeket a metszeteket, valamint a belőlük elektronmikroszkopos beágyazásra kivágott darabokat *Lewis és Shute* (1966) által megadottak szerint kezeltük +4 °C-on az alábbi különbséggel:

1. A perfúzió utáni glutaraldehydes fixálást 2 órára,
2. a rézthiocholinos inkubálás idejét 20, 40 és 90 percre,
3. a cacodylát pufferes mosás idejét a glutaraldehydes fixálás után 3 órára, az inkubálás után pedig 1 órára csökkentettük,
4. az ozmium utófixálás idejét 30 percre rövidítettük.

A normál házinyulakból nyert metszeteket acetylthiocholinjodid (ATCh) (Fluka AG. Buchs SG) és Ro-2-0683 (2-hydroxy-5-phenylbenzyl-trimethylammonium bromide dimethyl carbonate, Hoffmann—La Roche/6 $\times 10^{-8}$M elegyében, az in vivo Mytelaseval, majd DFP-vel kezelt (M + DFP) állatok központi idegrendszeréből nyert metszeteket pedig csak ATCh-ban inkubáltuk. A hisztokémiai reactio elvégzése után olyan magcsoportokból vágtunk ki a kontroll és az M + DFP állatok metszeteiből az elektronmikroszkopos beágyazáshoz megfelelő szeleteket, amelyek az oldalkamrába adott Mytelase számára elérhetőek voltak, azaz az M + DFP állatoknál a kivédett enzymaktivitású állományban helyezkedtek el *(Papp* 1972): nucleus caudatus, rhinencephalon basalis része, nucleus oculomotorius, pontin sejtek, nucleus nervi hypoglossi, nucleus praepositus hypoglossi, nucleus nervi facialis, nucleus reticularis lateralis és nucleus lemnisci lateralis. Ezeket a szövetdarabokat 1/2-órás 0_s0_4 utófixálás, kimosás, majd felszálló alkohol sorozatban történt dehydrálás után Durcupanba ágyaztuk. A blockokból félvékony és ultravékony metszeteket készítettünk Reichert és LKB ultratommal. Az ultravékony metszeteket csak ólomcitráttal kontrasztoztuk *(Reynolds* 1963) 3 percig. Az elektronmikroszkópos felvételeket Tesla BS 513A és kisebb részben Philips 300 elektronmikroszkópokkal készítettük.

Eredményeink

N o r m á l h á z i n y ú l. A perikaryon enzymaktivitását jelző elektrondenz csapadék döntő része az idegsejtek perinucleáris cysternájában és a granuláris endoplazmás reticulum cysternáiban található (3c ábra). Az elektrondenz csapadék megfigyelhető ezenkívül a nyúlványok mikrotubulusaiban és a dendritek endoplazmás reticulumának profiljain is (1a, 2a, 2b, 3a és 3b ábra). Kimutatható még egyes idegsejtek sejttestének plasmamembránja és egyes

myelinhüvelyes axonok axolemmája körül (4b ábra). AChE aktivitást jelző csapadékot találtunk még néhány gliasejt perinucleáris és granuláris endoplazmás reticulumának cysternáiban is. A csapadék nagyobb része azonban a neuropilben található a legkülönbözőbb nyúlványok plasmamembránjai között (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a és 3b ábra).

Korábbi megfigyelésekkel megegyezően (*Joó és Csillik* 1966), amelyeket patkányon végeztek, a házinyúl intracerebrális capillárisainak falát alkotó egyes elemek is erős cholinesterase aktivitást mutatnak. A házinyúlnál ezen a helyen, eltérően a patkánytól nem pseudo-cholinesterase, hanem AChE van (7a, 7b és 7c ábra). Az elektron-denz csapadék teljesen kitölti a perivascularis astrocyta nyúlványok plasmamembránja és az endothel sejtek kontraluminális plasmamembránja közti intercelluláris teret, beleértve a pericyták körüli lamina basalist is, és beterjed az endothel sejtek közti intercelluláris anyagra is valószínű egészen a tight juntionig (7a ábra).

A reactio-termék eloszlása elsősorban a neuropilben mutatott más képet a rövid és a hosszabb inkubálás után. Különösen ott figyelhető meg jól, ahol a metszés síkja a plasmamembránra merőleges, hogy az elektron-denz csapadék rövid inkubálás után (20—40 perc) a két plasmamembrán közti résben helyezkedik el helyenként megközelítően azonos átmérőjű (100—200 Å) szemcsék formájában, sok helyen megközelítően azonos távolságra egymástól (200—400 Å) (2a, 2b, 2c, 3a és 3b ábra), de a szemcsék egymásközti távolsága nyúlványonként változhat (1b ábra). Az elektron-denz szemcsék nagysága is változhat, így hosszabb inkubálás után a szemcsék összeolvadnak (4a ábra). Ezenkívül a reactio-végtermék mennyiségét olyan tényezők is befolyásolják, mint az ozmium dekoloráló hatása (*Reale és Luziano* 1964) és tapasztalatunk szerint az ólomcitrátos kontrasztozás is csökkenti. Az elektron-denz szemcsék szabályos elhelyezkedésére néhol ott is következtetni lehet, ahol a membránokat ferde síkban metszettük át (1b és 1c ábra). Ott, ahol az intercelluláris rés két membrán között kiszélesedik, a szemcsék a trilamináris membrán külső felszínéhez látszanak tapadni (2b ábra). Ott, ahol kettőnél több intercelluláris rés találkozik, az elektron-denz csapadék néha még a rövid ideig inkubált anyagunkban is kitölti a tág intercelluláris teret (1a, 2a és 3a ábra).

Az intersynaptikus résekben az elektron-denz csapadék eloszlása néhol azonos az előbbiekkel (2a ábra), máshol (1a és 1c ábra) a prae- és subsynaptikus membránokra merőlegesen vagy ferde síkban helyezkedik el nagyjából párhuzamosan, valószínűleg az intersynaptikus filamentumok (*De Robertis, Pelegrino, Lorez Arnaiz és Salganicoff* 1961), ill. az intersynaptikus organellumoknak (*Kása* 1968b) megfelelően.

A normál házinyúl két óráig inkubált anyagában az elektron-denz csapadék nagyjából szabályos, partikuláris eloszlása megszűnik. A csapadék a legtöbb helyen teljesen kitölti az intercelluláris teret vagy különböző nagyságú darabokból áll, amelyek szabálytalan távolságra helyezkednek el egymástól (4a ábra).

A Mytelaseval majd DFP-vel kezelt (M + DFP) házinyulak központi idegrendszerében elektron-denz csapadék sem ideg- sem gliasejtek perikaryonjában (granuláris endoplasmás reticulum, perinuclearis cysterna) nem észlelhető és csak kivételesen fordul elő az idegsejtek nyúlványaiban (mikrotubulusokban és az endoplasmás reticulum nyúlványainak profilján). A kivédett enzymaktivitást jelző csapadék azokon a helyeken látható, ahova az élő agyban a döntően extracellulárisan mozgó és elektronmikroszkoppal is jól követhető peroxidase és microperoxidase eljut (*Brightman és Reese* 1969, *Reese, Feder és Brightmann* 1971). Ezek a helyek: a neuropil intercelluláris rései (5a, 5b, 6a, 6b és 6c ábra), az intersynaptikus rések (6a, 6b és 6c ábra), myelin hüvellyel borított axonok axolemmája körüli extracelluláris rés, az astrocyták pericapilláris nyúlványainak és az endothel és peritheliális sejteknek plasmamembránjai közti intercelluláris tér (lamina basalis) (7a, 7b 7c ábra). A reactio-csapadéknak tehát csak kis része synaptikus elhelyezkedésű, nagyobb része a legkülönbözőbb nyúlványok közti intercelluláris térben helyezkedik el (5a, 5b és 6a ábra). Eltérően normál anyagunktól, az M + DFP nyulaknál hosszabb inkubálási idő után is (90 perc) az intercelluláris rések többsége csak apróbb szemcséket tartalmaz (5a, 5b, 6a, 6b és 6c ábra). Ezek néha nagy területen is ugyan olyan szabályos elhelyezkedésűek, mint a normál agyban rövid inkubálás után, azaz átmérőjük megközelítően egyforma (100—200 Å) és egymástól nagyjából azonos távolságra (200—400 Å) helyezkednek el (5a, 5b, 6a, 6b és 6c ábra).

A reagáló synapsisok jelentős hányadában az elektron-denz csapadék ugyanilyen szabályos eloszlású (6a, 6b és 6c ábra), de előfordulnak olyanok is, ahol a csapadék az intersynaptikus organellumoknak megfelelően oszlik el.

A kivédett AChE aktivitás egy kisebb része a myelinnel borított axonok plasmamembránját körülvevő intercelluláris résben helyezkedik el ugyanolyan eloszlásban mint normál kontroll anyagunkban (4b ábra).

A kivédett enzymaktivitást jelző csapadék jelentős része a capillárisok falát alkotó néhány struktúrában helyezkedik el, elsősorban a lamina basalisban és az endothel sejtek között, azaz úgy mint normál anyagunkban (7a és 7c ábra). Sem a pericapilláris astrocyta nyúlványok, sem az endothel sejtek plasmamembrán profilját nem foglalja el reactio-csapadék (7b ábra). Előfordulnak az endothel és pericyta sejtekben pinocytotikus vesiculumoknak megfelelő elektron-denz struktúrák (7c ábra).

Megbeszélés

A Mytelaseval kivédhető AChE aktivitás finomszerkezeti eloszlásának vizsgálata különösen két szempontból lehet fontos:

1. Mivel semmi sem szól azon feltételezésünk ellen, miszerint az M + DFP kísérleti állatok agyában AChE aktivitást jelző csapadék csak ott látható,

ahova a Mytelase bejutott *(Papp* 1972), a házinyúl idegrendszerének magas AChE tartalma *(Koelle* 1953, 1965) lehetőséget nyújt arra, hogy az oldalkamrába juttatott Mytelase útját fény- és elektronmikroszkopos nagyságrendben nyomon kövessük közvetett módon, azaz az általa kivédett AChE aktivitás hisztokémiai kimutatása segítségével. A Mytelase fontosabb fiziko-kémiai tulajdonságainak az ismeretében (l. lentebb), e módszer adatokat nyújthat az intracerebrális anyagmozgás (az agy barrier-rendszerei, *Lajtha és Ford* 1968) megértéséhez.

2. A Mytelase a legspecifikusabb reverzibilis AChE gátlók egyike *(Lands, Karczmar, Howard és Arnold* 1955, *Koelle* 1963, *Lehrer* 1967). A DFP elleni protektív gátlása kísérleteinkben in vivo, tehát az enzym működése szempontjából a kísérletesen előállítható legfiziologiásabb viszonyok között ment végbe. Ezért feltételezhető, hogy az elektron-denz csapadék specifikusan a kivédett AChE aktivitás megközelítő helyét mutatja. Így a Mytelase diffúziós sajátosságainak figyelembevételével, az idegsejt membránjáról és mikrokörnyezetéről szerzett újabb ismereteink birtokában *(Pease* 1966, *Bondareff* 1967, *Ramburg és Leblond* 1967, *Lehninger* 1968, *Brightman és Reese* 1969, *Schmitt* 1969) további adatokat nyerhetünk az AChE finomszerkezeti elhelyezkedéséről, valamint az ideg- és gliasejtek sejtmembránjának és mikrokörnyezetének szubmikroszkopos felépítéséről.

Vizsgálataink szempontjából a Mytelase diffuziós sajátosságai és más fiziko-kémiai tulajdonságai közül a következőknek lehet jelentősége:

1. A Mytelase vízben jól oldódó, nem lipoid oldékony, pozitív töltésű, 608 molekulasúlyú, bisquanterner nitrogén tartalmú anyag *(Lands, Karczmar, Howard és Arnold* 1955, *Koelle* 1957, *Webb* 1965).

2. Az alkalmazott mennyiség egyszeri adása mellett az idegsejtek perikaryonjába számottevő mértékben nem jut be, ezért csak az „externális" AChE aktivitást védi ki a peripheriás ganglionokban *(Koelle* 1957, *McIsaac és Koelle* 1959) és az agyban *(Papp és Bozsik* 1966).

3. Az élő állat oldalkamrájába adott Mytelase igen rövid idő alatt (4—5 percen belül) bejut nemcsak a periventriculáris állományba, hanem az alsó agytörzs caudalis részének 2—3 mm mélyen fekvő állományába is *(Papp* 1972). Tehát az élő agyban gyorsan terjed, ami nem lipoid oldékony anyag esetében inkább extracelluláris mint gliocelluláris terjedés mellett szól *(Kuffler és Nicholls* 1966, *Nicholls és Wolffe* 1967).

4. Mivel kísérleteinkben az élő idegsejt perikaryonjába számottevő mennyiségben nem jutott be, ezért az idegsejt membránjának külső részében levő AChE molekulát (*Kása* 1967) csak az extracelluláris tér felől érhette el.

5. Kísérleteinkben a Mytelase csak azokon a helyeken védte ki az AChE aktivitást, ahova más, typusosan extracellulárisan mozgó anyagok in vivo körülmények között eljutnak (peroxidase — *Brightman és Reese* 1969, microperoxidase — *Reese, Feder és Brightman* 1971).

A Mytelase itt felsorolt tulajdonságai inkább extracelluláris mint gliocelluláris terjedés mellett szólnak.

Az extracelluláris kompartmentum határán elhelyezkedő AChE finomabb localisatiojához és a Mytelase intracerebrális mozgásának jobb megértéséhez igen fontos volna tudnunk azt, hogy az enzym a vitális feltételek megszűnte után és a hisztokémiai reactio-termékek a szövetkezelés ideje alatt milyen artefaktumos elmozdulást végeznek. Mivel az AChE proteázok hatására vízben oldhatóvá válhat *(Ho és Ellman* 1969), ezért az enzym post mortalis diffuziója nem zárható ki. Mai ismereteink nem elegendőek ahhoz, hogy nyomon kövessük az enzym artefaktumos mozgását, de mások és saját megfigyeléseink alapján bizonyos következtetéseket vonhatunk le a reactiocsapadék művi elmozdulásának irányára. Az élő agyban extracellulárisan elhelyezkedő néhány anyagról tudjuk, hogy közvetlenül a halál beállta előtt az intracelluláris kompartmentumok felé mozdulnak el *(Van Hareveld, Crowell és Malhotra* 1965). Fixált vagy anaerob körülmények között tartott agyszeletbe az anyagok csak igen kis távolságra jutnak be, de még a nagyobb molekulák (pl. a thorotrast és peroxidase) sem respektálják ilyenkor az extracelluláris rések határait, hanem a legkülönbözőbb nyúlványok plasmamembránjain is átjutnak és nagyrészt intacellulárisan helyezkednek el *(Torock* 1965, *Brightman és Reese* 1969). A gyors extracelluláris anyagmozgás úgy az alsóbbrendű állatok központi idegrendszerében, mint az emlősök agyában is az élő idegszövet egyik fontos tulajdonsága *(Kuffler és Nicholls* 1966, *Nicholls és Wolffe* 1967) és nemcsak a halál után *(Brightman és Reese* 1969), hanem az agy lehűtésekor *(Klatzo, Li, Long, Bak, Mossakowski, Parker és Rasmussen* 1968), vagy néhány perces ischaemia után is jelentősen lelassul *(Papp* 1971b).

A post mortalisan fellépő artefaktumos eredetű anyagmozgásra és annak az intracelluláris irányára anyagunkban is bizonyítékot nyertünk akkor, amikor az eredeti leírás szerint *(Lewis és Shute* 1966) túl hosszú ideig fixáltuk, inkubáltuk majd mostuk a metszeteket. Ilyenkor az elektron-denz csapadék nagyobb része nem a plasmamembránok közti térben, hanem az idegsejtek perikaryonjában és nyúlványaik belsejében helyezkedett el. Ha a szövetkezelés idejét az eredeti egyharmadára csökkentettük, akkor nemcsak az alapszerkezet maradt meg jobban, de az artefaktumos diffuzio is jellentősen csökkent.

Az alábbi megfigyeléseink viszont arra utalnak, hogy a fixált agyszövet intercelluláris réseiben a reactio-termék nagyobb utat nem tesz meg, legalábbis a rövid ideig inkubált anyagunkban.

Egyenlőre nem dönthető el az, hogy a reactio-végtermékének helyenként megfigyelhető szabályos elhelyezkedése artefaktum-e vagy szabályosan ismétlődő makromolekuláris struktúráltságra utal. A szabályosan elhelyezkedő elektrondenz szemcséknek egymásközti távolsága megközelítően 200—400 Å úgy a normál, mint az M + DFP állatok anyagában. Ez nagyon közel áll

ahhoz, amit *Csillik* (1967) mért uranyl-thiocholinos módszerével kezelt neuromusculáris junctio prae- és postsynaptikus membránján. Úgy véljük azonban, hogy anyagunkban csupán elektronhisztokémiai vizsgálataink alapján nem dönthető el az, hogy az elektron-denz szemcsék valóban az enzym egy-egy „aktív centrumának" felelnek-e meg *(Barnard és Roger* 1967, *Csillik* 1967, *Csillik és Knyihár* 1968) vagy a fixált agyszövet intercelluláris réseiben uralkodó sajátságos és egyenlőre tisztázatlan fiziko-kémiai feltételek hozzák létre ezt a képet. Mindenesetre az a megfigyelésünk, miszerint az elektron-denz csapadék ilyen szabályos eloszlása inkább a rövid mint a hosszabb ideig inkubált anyagunkban észlelhető egyrészt amellett szól, hogy a csapadék ezeken a helyeken az intercelluláris résekben a szövetkezelés ideje alatt nagyobb utat nem tett meg. Másrészt ez szabályosan ismétlődő-makromolekuláris elrendeződésére utalhat a greater membrane *(Revel és Ito* 1967, *Lehninger* 1968) külső glycoprotein rétegében *(Ramburg és Leblond* 1967) vagy az intercelluláris anyagban, de e kérdés eldöntése még további vizsgálatokat tesz szükségessé.

Azokban a munkákban, ahol az eredeti thiocholinos módszert *(Koelle és Friedenwald* 1949) lényegesebb változtatás nélkül alkalmazták elektronhisztokémiai vizsgálatra a felvételek döntő többségén a neuropil AChE aktivitását jelző elektron-denz csapadék az egymással szembenéző trilaminális plasmamembránok közti térben helyezkedik el és csak kivételesen terjed rá a plasmamembrán profiljára *(Lewis és Shute* 1966, *Brzin*, *Tennyson és Duffy* 1966). Az elektron-denz csapadék nagyobb része akkor is az intercelluláris résekben helyezkedik el, amikor a rezet vas sóival kapcsolják össze *(Karnovsky és Roots* 1964, *Karnovsky* 1964, *Novikoff*, *Quintana*, *Villaverde és Forschirml* 1966, *Hajós*, *Primyak és Kerpel-Fronius* 1970). Gyakrabban kaptak a plasmamembrán profilján ülő csapadékot akkor, amikor ólommal kötötték össze a hisztokémiai reactio során képződött rézthiocholint, de a végtermék döntő része ilyenkor is intercellulárisan helyezkedik el *(Csillik*, *Joó*, *Kása és Sávay* 1966, *Kása és Csillik* 1966, *Csillik* 1967, *Kása* 1967). Lényeges módosításnak tekinthető az, amikor az eredeti Koelle, Friedenwald reactioba arany *(Davis és Koelle* 1967), illetve uranyl ionokat *(Csillik* 1967) vezettek be. A neuromusculáris junctioból vett anyag nagyon rövid idejű fixálása és inkubálása után (10 mp—3 perc) ilyenkor elsősorban a prae- és postsynapticus membrán trilaminális profilján írnak le az említett szerzők elektron-denzitást. Leleteik kiértékelésénél azonban óvatosságra intenek a következők:

1. Maguk az említett nehézfémsók is kapcsolódnak a sejtmembránhoz, hiszen ennek segítségével történik az elektronmikroszkópos anyagok rutinszerű kontrasztozása uranylacetáttal és ólomcitráttal.

2. Ezekben a munkákban olyan rövidre vették az inkubálás idejét, ami a kívánt localisatiohoz a legalkalmasabb volt. Az a törekvés, hogy az AChE aktivitást mindenáron a trilaminális membrán profiljára helyezzék

azért volt abban az időben uralkodó, mert még nem volt megnyugtatóan bizonyítva az ideg- és gliasejtek felszíni membránjának glycop rotein rétege (*Bondareff* 1967, *Ramburg és Leblond* 1967, *Lehninger* 1968, *Schmitt* 1969).

3. Úgy az uranyl-, mint az aranythiocholinos közegben inkubált végkészülékek képein jól látható, hogy az igen rövid ideig tartó inkubálással nyert elektron-denz csapadék is túlterjed a plasmamembran profilján, illetve a két plasmamembran közti anyagba is beterjed az elektron-denzitás (*Csillik* 1967, *Davis és Koelle* 1967, *Waser és Nickel* 1969).

A fenti észrevételek tehát azt mutatják, hogy az eddigi elektronhisztokémiai módszerek egyikénél sem zárhatók ki művi tényezők. Ezért sem a normál, sem az M + DFP házinyulak agyában az AChE aktivitás in vivo helyét nem határozhatja meg egyedül a hisztokémiai reactio során kialakult elektrondenz csapadék helye. Ennek elhelyezkedéséből, az enzym és a reactio-termékek fentebb ismertetett művi elmozdulásának figyelembevételével csak következtetéseket vonhatunk le az enzym valódi helyére vonatkozóan. Éppen ezért a Mytelaseval in vivo kivédhető AChE aktivitás localisatiojában segítségünkre lehetnek azok az adatok, amelyeket a Mytelasenak a diffúziós sajátosságairól és egyéb fiziko-kémiai tulajdonságairól és az élő idegszövetbeni mozgásáról (*Koelle* 1963), valamint az ideg- és gliasejtek felszíni membránjának és mikrokörnyezetének ultramikroszkópos-makromolekuláris felépítéséről az utóbbi években megismertünk (*Pease* 1966, *Ramburg és Leblond* 1967, *Bondareff* 1967, *Margolis* 1967, *Lehninger* 1968, *Schmitt* 1969). Vizsgálataink azt mutatják, hogy a Mytelase az élő agyszövet sejtmembránjának (greater membranenak — *Revel és Ito* 1967, *Lehninger* 1968) az intercelluláris résekbe benyúló külső glycoproteid rétegében (*Ramburg és Leblond* 1967) könnyen terjed és valószínűleg eljut a belső, főleg proteolipidekből álló kompakt rétegnek, a trilamináris unit membranenak (*Robertson* 1960) a külső felszínéig is. Ezért a Mytelaseval kivédhető enzymaktivitás a sejtmembran olyan rétegében helyezkedhet el, amit a nem lipoid oldékony Mytelase az extracelluláris tér felől nagyon könnyen elér. Így a Mytelaseval kivédhető AChE aktivitást a greater membrane külső, glycoprotein rétegébe, vagy a trilamináris plasmamembran külső felszínére lokalizálhatjuk. Korábbi szerzők sem zárták ki annak a lehetőségét, hogy az AChE molekulák csak alapváznak használják fel a trilamináris unit membranet és abból többé-kevésbé „kiemelkedhetnek" vagy „kilóghatnak" (*Csillik* 1967, *Kása* 1967). *Nachmansohn* (1967) az AChE-t „a membranban vagy annak közelében" posztulálja („in or adjacent to the membrane").

Az a megfigyelésünk, hogy a nem lipoid oldékony Mytelase az élő agyban az extracelluláris tér felől igen könnyen eljut a membranok AChE molekuláihoz megegyezik azokkal az észlelésekkel, amelyek szerint a greater membrane glycoprotein rétegében más nem lipoid oldékony anyagok is (peroxi-

dase, microperoxidase) könnyen mozognak (*Brightman és Reese* 1969, *Reese, Feder és Brightman* 1971). Ez azt jelenti, hogy az élő agyban az extracelluláris térben mozgó fiziológiás vízoldékony anyagok is eljuthatnak ide.

Az idegszövetben végbemenő anyagmozgást illetően megfigyeléseink különböznek azoktól az észlelésektől, amelyeket in vitro körülmények között nyertek vízben oldható cholinesterase gátlókkal. *Bullock, Nachmansohn és Rotenberg* (1946) izolált axonokat kezelt cholinesterase gátlókkal és úgy találták, hogy a quaterner nitrogént tartalmazó reverzibilis gátlók (physostigmin, neostigmin) csak magas koncentrációban (10^{-2}M) és hosszú idő után (30 perc) okoztak vezetési zavart. Ennek okát az axolemmát körülvevő barrierekben látták. Megfigyeléseik minden bizonnyal csak in vitro kísérletekre vonatkoznak, mert az alábbi adatok amellett szólnak, hogy az élő idegszövetben, legalábbis a házinyúl agyában, az említett anyagokkal szemben ilyen barrierek nincsenek:

1. Neostigmin methylsulphatenak (Prostigmin, Hoffmann — La Roche) az agykamrába vitele után 4—5 perc múlva leölt házinyúl agyában cholinesterase aktivitás az alkalmazott hisztokémiai módszerekkel nem mutatható ki (Papp, közöletlen megfigyelés). Ez azt jelenti, hogy

a) a Prostigmin, ellentétben a Mytelaseval az élő agy sejtjeinek a plasmamembránján is nagyon könnyen átjut és az „internális" vagy „intracelluláris" AChE aktivitást (*Fukuda és Koelle* 1959) is eléri,

b) ez a gátlás sokkal kevésbbé reverzibilis mint a Mytelase gátlása.

2. Az M + DFP kísérleteinkben az oldalkamrába adott Mytelase, amelynek a lipoidoldékonysága valószínűleg a Prostigminénál is kisebb, már 5 percen belül eljutott 1—2 mm mélyre a nyúltvelő állományába is (*Papp* 1972) és a myelinhüvelyes axonok AChE aktivitását is kivédte.

A fenti szerzők izolált axonokon végzett megfigyelései és saját in vivo megfigyeléseink jól demonstrálják a holt és az élő idegszövetben végbemenő anyagmozgás közti óriási különbséget, azt, hogy a gyors anyagmozgás még a Mytelasenál lipoid oldékonyabb anyagokra nézve is csak az élő idegszövet tulajdonsága és a halál vagy ischaemia következtében az anyagmozgás az idegszövetben lelassul vagy leáll (*Klatzo, Miquel, Ferris, Prokop és Smith* 1964, *Brightman és Reese* 1969, *Papp* 1971b.).

Vizsgálataink nem nyújtanak elég adatot annak eldöntéséhez, hogy a Mytelase a felszíni membránok AChE aktivitását teljes egészében vagy csak részben védi ki. Az alkalmazott elektronhisztokémiai módszer nem ad lehetőséget quantitatív meghatározásokra, mert olyan tényezők mint pl. az ozmium dekoloráló hatása és az elektronhisztokémiai vizsgálatra kivágott szövetszelet különböző részeiben uralkodó különböző diffúziós viszonyok a reactio-végtermék lokális mennyiségét ellenőrizhetetlenül befolyásolják. Mégis, szubjektív megfigyeléseink szerint az M + DFP állatok agyában a Mytelaseval kivédhető enzymaktivitást jelző elektron-denz csapadék az intercelluláris résekben a vizs-

gált anyagok többségében hosszabb inkubálási idő után is (90 perc) csak apróbb szemcsék formájában volt jelen. Így nem zárható ki az, hogy a sejtmembránok AChE aktivitása feloszthatő Mytelaseval elérhető és Mytelaseval nem elérhető részre.

Az agyi capillárisok falának pseudocholinesterase aktivitása egyes szerzők szerint szerepet játszhat a capilláris-permeabilitásban (*Koelle* 1954), illetve a vér-agy gát működésében (*Joó és Csillik* 1966). A házinyúlnál ezen a helyen nem pseudocholinesterase, hanem AChE aktivitás mutatható ki (*Crook* 1963). Ezért az agyi capillárisok basalis membránjának Mytelaseval kivédhető AChE aktivitása külön figyelmet érdemel. A többszáz Å széles basalis membrán Mytelaseval in vivo kivédhető AChE aktivitása a legszembetűnőbb bizonyítéka annak, hogy a központi idegrendszerben a nem-perikaryális AChE aktivitás jelentős része nem az idegsejtek membránjához kötött. Ez pedig azokat a feltételezéseket támasztja alá, amelyek szerint az AChE biológiai szerepe nem szorítkozik a synapsis acetylcholinjának hydrolysisére (összefoglaló irodalom *Silver*-nél, 1967). Az AChE transportjáról kialakított mai felfogásunkkal (*Kása* 1968a, *Lubinska* 1971) nem tudjuk kielégítően magyarázni azt, hogy honnan kerül az AChE a házinyúl agyi capillárisainak basalis membránjába, amelynek közvetlen közelében csak astrocyta sejtek pericapilláris nyúlványai, endothel és peritheliális sejtek vannak. Korábbi fénymikroszkópos hisztokémiai megfigyeléssel megegyezően (*Abrahams* 1963) normál anyagunkban mi is találtunk gliasejtekben AChE aktivitásra utaló csapadékot. E sejtek némelyike az oligodendrogliára, mások az astrocytákra emlékeztettek. Az irodalomban több olyan sejtféleségről tudósítanak, amelyek nem idegsejtek, mégis nagy mennyiségben szintetizálnak AChE-t. Az idegsejtek AChE aktivitásának finomszerkezeti eloszlásához talán leginkább a házinyúl parathyreoidea „C" sejtjeinek AChE eloszlása hasonlít (granuláris endoplasmás reticulumban, a perinucleáris cysternában és a plasmamembrán körül, *Welsch és Pearse* 1969.)

Vizsgálataink azt mutatják, hogy a basalis membran nemcsak hogy nem képez „gátat" az oldalkamrába beadott Mytelaseval szemben, hanem abban nagyon is könnyen terjed. A vérpályába adott Mytelasenak (*Papp* 1972) az agyállományba jutását sem a basalis membran akadályozta meg, hanem, valószínűleg az endothel sejtek, mert ilyenkor kivédett enzymaktivitás nem volt megfigyelhető az agyi capillárisok falában.

Bár az utóbbi években kimutatták, hogy az egyes anyagok intracerebrális mozgását nagyon specifikus transport rendszerek szabályozzák (pl. az aminosavakét, *Lajtha* 1968), egyben az is kimutatható volt, hogy sok olyan anyag, amely a fiziológiás anyagcserében nem vesz részt, sok tekintetben a fiziológiás anyagokhoz hasonlóan mozog az agyban. Erre jó példa a peroxidase intracerebrális eloszlása (*Brightman és Reese* 1969), amely bizonyos állapotokban azonos lehet a plasma fehérjék intracerebrális eloszlásával (*Olsson és Hassmann* 1970). Így nem kizárt, hogy a vízoldékony Mytelase, amelynek moleku

lasúlya is közel áll a fiziológiás anyagcserében résztvevő anyagokéhoz, sok tekintetben utánozhatja azok intracerebrális mozgását és így modelként szolgálhat.

Összefoglalás

A nem lipoidoldékony, igen specifikus reverzibilis AChE gátlónak tartott Mytelaseval (Ambenoium chloride) in vivo kivédett AChE aktivitás finomszerkezeti eloszlását vizsgálta a szerző a házinyúl agyában. A Mytelase útját jelző kivédett enzymaktivitás ugyanazokon a helyeken volt megfigyelhető, mint ahova a majdnem kizárólag csak extracellulárisan mozgó és elektronmikroszkóppal is jól követhető peroxidase és microperoxidase eljut (*Brightman és Reese* 1969, *Reese, Feder és Brightman* 1971): a neuropil intercelluláris réseiben, az intersynaptikus résekben, egyes myelinnel borított axonok axolemmája mentén és a capillárisok lamina basalisában. Az elektrondenz csapadéknak csak kis része volt synaptikus elhelyezkedésű, döntő része a legkülönbözőbb nyúlványok szembenéző plasmamembránjai között foglalt helyet. A synaptikus és intercelluláris résekben a reactio-csapadék gyakran szabályosan helyezkedett el (100—200 Å nagyságú szemcsék 200—400 Å távolságra egymástól). Ez a jelenség utalhat szabályos makromolekuláris elrendeződésre elsősorban a greater membrane (*Revel és Ito* 1967) külső, glycoproteid rétegében, de ennek tisztázása további vizsgálatokat tesz szükségessé.

A szerző vizsgálatai arra utalnak, hogy 1. a Mytelase a házinyúl agyában döntően extracellulárisan mozog és

2. az általa kivédett AChE aktivitásnak a sejtmembrán olyan rétegében kell lenni, ahova a nem lipoidoldékony Mytelase az extracelluláris tér felől nagyon könnyen eljut (greater membrane külső, glycoproteid rétegében, illetve a belső kompakt vagy proteolipid réteg külső felszínén).

Ezúton mondok köszönetet Dr. Szentágothai János professzornak, a Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Anatómiai és Szövettani Intézet vezetőjének, amiért lehetőséget adott az ultramikrotom használatára.

Köszönöm Dr. Csillik Bertalan egyetemi tanárnak és Dr. Hámori József egyetemi docensnek igen értékes szakmai tanácsaikat.

Az elektronmikroszkopos felvételek az Országos Reuma- és Fizioterápiás Intézet Elektronmikroszkópos Laboratóriumában készültek.

IRODALOM

Abrahams, V. C.: J. Physiol. **165,** (1963).
Barnard, E. A. és *A. W. Rogers:* Ann. N. Y. Acad. Sci. **144,** 584 (1967).
Bondareff, W.: Anat. Rec. **157,** 527 (1967).
Bullock, T. H., D. Nachmansohn és *M. A. Rothenberg:* 1964, cit. Nachmansohn, D.: Action on axons, and evidence for the role of acetylcholine in axonal conduction. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, XV. ed. G. B. Koelle, Springer, 1963, 701—740.
Brightman, M. W.: J. Cell Biol. **26,** (1965/a).
Brightman, M. W.: Amer. J. Anat. **117,** (1965/b).
Brightman, M. W. és *T. S. Reese:* J. Cell Biol. **40,** 648 (1969).
Brzin, M., V. M. Tennyson és *P. E. Duffy:* J. Cell Biol. **31,** 215 (1966).
Crook, A.: Nature **199,** 41 (1963).
Csillik, B.: A synaptikus transmissio strukturális alapjai. Doktori értekezés, Szeged (1967).
Csillik, B., F. Joó, P. Kása és *Gy. Sávay:* Acta Histochem. **25,** 58 (1966).
Csillik B. és *E. Knyihár:* J. Cell Sci. **3,** 529 (1968).

Davis, R. és *G. B. Koelle:* J. Cell Biol. **34,** 157 (1967).
Fukuda, T. és *G. B. Koelle:* J. Biophys. Biochem. Cytol. **5,** 433 (1959).
Hajós, F., E. Kh. Priymak és *S. Kerpel-Fronius:* Acta histochem. **35,** 114 (1970).
Ho, I. K. és *G. L. Ellman:* J. Neurochem. **16,** 1505 (1969).
Joó, F. és *B. Csillik:* Exp. Brain. Res. **1,** 147 (1966).
Karnovsky, M. J.: J. Cell Biol. **23,** 217 (1964).
Karnovsky, M. J. és *L. Roots:* J. Histochem. Cytochem. **12,** 219 (1964).
Kása P.: Az acetyl- és butyrylcholinesterase ultrastrukturális organizációja emlős állatok kisagyában. Kandidátusi disszertáció, Szeged (1967).
Kása, P.: Nature **218,** 1256 (1968 a).
Kása, P.: Histochemie **14,** 161 (1968 b).
Kása, P. és *B. Csillik:* J. Neurochem. **13,** 1345 (1966).
Klatzo, I., C-L. Li, D. M. Long, A. F. Bak, M. J. Mossakovski, L. O. Parker és *L. E. Rasmussen:* Progr. Brain. Res. **29,** 385 (1968).
Klatzo, I., J. Miquel, P. J. Ferris, J. D. P. Prokop és *D. E. Smith:* J. Neuropath. Exp. Neurol. **23,** 18 (1964),
Koelle, G. B.: Biochem. J. **53,** 217 (1953).
Koelle, G. B.: J. Comp. Neurol. **100,** 211 (1954).
Koelle, G. B.: J. Jharmacol. exp. Ther. **120,** 488 (1957).
Koelle, G. B.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. B. XV. Ed. G. B. Koelle, Springer pp. 189—298 (1963).
Koelle, G. B.: Pharmacol. Rev. **18,** 359 (1966).
Koelle, G. B.: J. S. Friedenwald: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **70,** 617 (1949).
Kuffler, S. W. és *J. G. Nicholls:* Ergeb. Physiol. Biol. Chem. expt. Pharmakol. **57,** 1, (1966).
Lajtha, A.: Progr. Brain Res. **29,** 201 (1968).
Lajtha, A. és *D. Ford:* Progr. Brain Res. **29,** 535 (1968).
Lands, A. M., A. G. Karczmar, J. W. Howard és *A. Arnold: J.* Pharmacol. exp. Ther. **115,** (1955).
Lehninger, A. L.: Proc. Nat. Acad. Sci. **60,** 1069 (1968).
Lehrer, G.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **144,** 660 (1967).
Lewis, P. R. és *C. C. D. Shute:* J. Cell Sci. **1,** 381 (1966).
Lubinska, L.: Acta neuropath. Suppl. *V.:* 136 (1971).
Margolis, R. U.: Biochem. Biophys. Acta **141,** 91 (1967).
McIsaac, R. J. és *G. B. Koelle:* J. Pharmacol. exp. Ther. **126,** (1959).
Nachmansohn, D.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **137,** 877 (1966).
Nicholls, J. G. és *D. E. Wolfe:* J. Neurophys. **30,** 1574 (1967).
Novikoff, A. B., N. Quintana, H. Villaverde és *R. Forschirm:* J. Cell Biol. **29,** 525 (1966),
Olsson, X. és *K. A. Hossmann:* Acta neuropath. **16,** 103116 (1970).
Papp, M.: Third International Meeting of the Internationa Sociaty for Neurochemistry, Abstracts, p. 220, Budapest, Akadémiai Kiadó (1971 a).
Papp, M.: W. klin. Wchschr. 84, 432 (1972). 2. Donau-Symposium für Neuropathologie, Wien, 6—9. Oktober (1971 b).
Papp M.: Az agy barrier rendszereinek a viselkedése különbözőképpen penetráló cholinesterase-bénítókkal szemben. I. Fénymikroszkópos hisztokémiai vizsgálatok. Orvostud. **23,** 242 (1972).
Papp, M. és *Gy. Bozsik:* „Acta Conventus Neuropsychitrici et EEG Hungarici, Budapestini 1966, 157—160.
Peaes, D. C.: J. Ultrastructure Res. **15,** 555 (1966).
Ramburg, A. és *C. P. Leblond:* J. Cell Biol. **32,** 27 (1967).
Reale, E. és *L. Luziano:* J. Histochem Cytochem. **12,** 713 (1964).
Reese, R. S., N. Feder és *M. W. Brightman:* J. Neuropath. Exp. Neurol. **30,** 137 (1971).
Reese, T. S. és *M. J. Karnovsky:* J. Cell Biol. **34,** 207 (1967).
Revel, J. P. és *S. Ito:* 1967, cit. F. O. Schmitt, Neurosciences Res. Progr. Bull. 7: 281—301 (1969).
De Robertis, E., A. Pellegrino de Iraldi, G. Rodriguez de Lorez Arnaiz és *L. Salganicoff:* Anat. Rec. **139,** 220 (1961).
Robertson, D. J.: Progr. Biophys. **10,** 343 (1960).
Reynolds, E. S.: J. Cell Biol. **17,** 207 (1963).
Schmitt, F. O.: Neurosciences Res. Prog. Bull. **7:** 281 (1969).
Silver, A.: Internat. Rev. Neurobiol. **10,** 57 (1967).
Torack, R. M.: J. Ultrastructure Res. **14,** 590 (1966).
Van Hareveld, A., J. Crowell és *S. K. Malthotra:* J. Cell Biol. **25,** 117 (1965).
Waser, P. G. és *E. Nickel:* Progr. Brain Res. **31,** 157 (1969).
Webb, G. B.: Biochem. Biophys. Acta **102,** 172 (1965).
Welsch, U. és *A. G. E. Pearse:* Histochemie **17,** 1 (1969).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikája, Budapest

NATRIUMÜRÍTÉS ÉS AZ INTRARENALIS KERINGÉS ÖSSZEFÜGGÉSE DENERVÁLT VESÉN*

BENCSÁTH PÁL, SZALAY LÁSZLÓ és TAKÁCS LAJOS

Közlésre érkezett: 1972. VII. 19.

Számos szerző igazolta, hogy a veséhez futó idegek átmetszését, az ún. denerválást a víz- és natriumürítés jelentős fokozódása követi *(Claude Bernard* 1859; *Marshall* és *Kolls* 1919; *Fischer* és mtsai 1956; *Blake* 1962; *Bonjour* és mtsai 1969 stb.). Bizonyítottnak látszik, hogy a denervatios diuresis és natriuresis okaként a vesevéráramlás (RBF) és/vagy a glomerulusfiltráció (GFR) emelkedése nem szerepelhet, így a jelenség a natrium és a víz csökkent tubularis reabsorptiojára vezethető vissza *(Kaplan* és *Rapoport* 1951; *Sartorius* és *Burlington* 1956; *Fischer* és *mtsai* 1957; *Blake* 1962; *Takeuchi* és mtsai 1968; *Takács* és mtsai 1971 stb.). A só- és vízürítés idegi szabályozásának vizsgálatakor jelentős annak az eldöntése, hogy vajon a sympathicus idegi aktivitás haemodynamikai változások nélkül befolyásolhatja-e a tubularis electrolyt transportot. Kétségtelen ugyanis, hogy a vese idegeinek olyan enyhe izgatása, amely még a teljes RBF-ben és GFR-ben nem okoz változást, intrarenalis keringés-átrendeződéshez és natrium retencióhoz vezethet *(Barger* és mtsai 1966; *Gill* és *Bartter* 1966). Az utóbbi években az individualis nephron filtráció mérésének technikáival a GFR redistributióját is igazolták különböző állapotokban *(Horster* és *Thurau* 1968; *Rouffignac* és *Bonvalet* 1970; *Jamison* és *Lacy* 1971). Nem szükséges tehát, hogy az esetleges intrarenalis GFR vagy RBF átrendeződés a teljes filtráció és vesevéráramlás változásában is jelentkezzék. A denervatios diuresis és natriuresis valamint az intrarenalis keringés átrendeződése között elvileg kétféle összefüggés lehetséges:

a) denerválást követően az RBF a külső kéreg felé tolódna el, ahol rövidebb Henle-kacsú, valószínűleg kisebb reabsorptív kapacitású nephronok találhatók;

b) ellenkezőleg, medullaris vasodilatatio, a velőkeringés fokozódása jelentkeznék, ami az osmoticus velőgradiens kimosását eredményezi.

A vizelet- és sóürítés mindkét esetben fokozódik, bár egészen más úton. Míg az első esetben a medulla mélyebb rétegeibe jutó víz és Na mennyiség kevesbedik meg, a másodikban a cortico-medullaris osmoticus gradiens csök-

* A közlemény Bencsáth Pálnak az MTA Orvosi Tudományok Osztálya által 1972. május 10-én tartott tudományos ülésén elhangzott előadásának nyomán készült.

kenése a koncentrálás ellenáram-mechanizmusának kevésbé eredményes működését eredményezi.

Kísérleteink során egyoldali splanchnicotomiat („vese-denerválást") követően a natriumot és vizet fokozottan ürítő denervált vese intrarenalis keringési változásait vizsgáltuk.

Vizsgálatainkhoz mindkét nemből származó korcs kutyákat használtunk. A bal oldali n. splanchnicus maior-t 1—2 héttel a kísérletek előtt chloralose altatásban (0.1 g/kg i. v.), steril körülmények között átmetszettük. Négy sorozatban, hydropenias, normál állapotú, isotonias- és hypotoniás volumen-expandált állatokon végeztük kísérleteinket. Egy-egy csoportba 9—15 állat tartozott. A vizsgálatok módszereiből az alábbiakat emeljük ki (*Bencsáth* és *Takács* 1971);

Altatásra pentobarbitalt (Nembutal) használtunk, 25 mg/kg adagban intravénásan. A GFR-t inulin clearance-el mértük, a szeparáltan gyűjtött vizeletek és a plasma osmoticus koncentrációit Fiske-osmometerrel, a Na koncentrációkat lángfotometriával határoztuk meg. Hydropenias csoportunkban az állatokat 72 óráig szomjaztattuk a kísérletek előtt és az eredmények értékelésénél azokat a kutyákat vettük csak figyelembe, amelyek vizelet-osmolaritása meghaladta az 1000 mOsm-t.

Isotonias volumen-expansiót a következőképpen hoztunk létre: A testsúly 3%-ának megfelelő mennyiségű fiziológiás konyhasót gyorsan, néhány perc alatt infundáltunk előadagként, majd fenntartó dosisnak 0.5—1.5 ml/min/kg mennyiséget adtunk.

A „hypotoniás" csoportban altatás előtt 300 ml csapvizet adtunk az állatoknak gyomorszondán keresztül. A volumen-expansiót ugyanolyan mennyiségek infusiójával hoztuk létre, mint az isotonias csoportban, azonban az oldat 40 mEq/l Na-t, 10 mEq/l K-t és 20 g/l glucose-t tartalmazott.

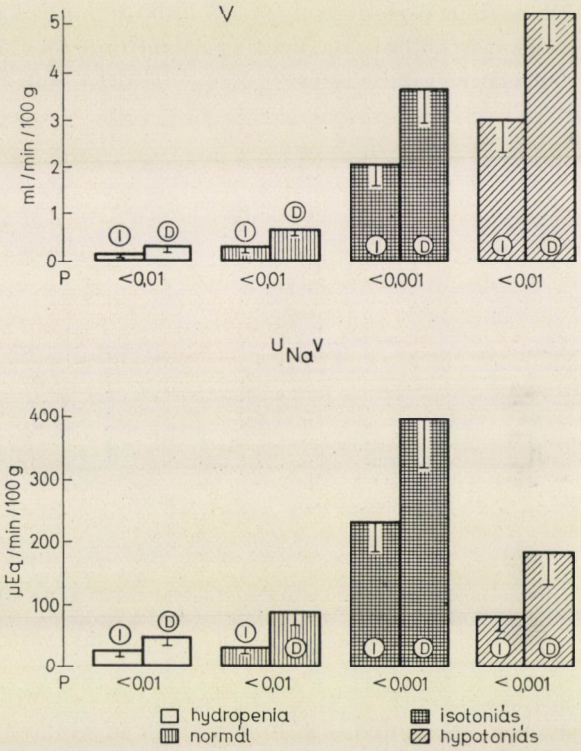
Az intrarenalis keringést *Sapirstein* (1956, 1958) isotop indicator fractionálási módszerének a vesekeringés mérésére adaptált módosításával (*Deutsch* és *Dreichlinger* 1963; *Hársing* és *Pelley* 1965) mértük. A hydropeniás és control csoportban 100—140 μCi ^{86}Rb-ot 3—4 clearance periodus után injiciáltunk a v. jugularison át a jobb pitvarba vezetett katheteren keresztül. A volumen expansiós csoportokban az isotop adására akkor került sor, amikor az innervált oldal percdiuresise meghaladta a 0.7 ml/min-t és 2—3 periodus alatt relative konstans volt. Az állatokat 120 sec-mal az isotop injiciálása után öltük le i. v. adott chloroformmal. A radioaktivitás mérésére nyert kéreg, külső és belső velő mintákban a szöveti Na-koncentrációkat is meghatároztuk.

További 11 normál állapotú és 10 isotoniás volumen-expandált kutyában megmértük a cortico-medullaris Na- és víztartalmat az innervált és denervált vesékben egyaránt.

Az 1. sz. ábra a vizelet- és natriumürítésben talált változásokat összegezi. Világosan látható, hogy denervatios diuresis és natriuresis valamennyi kísér-

leti csoportban észlelhető volt a hydráltság, az extracellularis tér változtatásától függetlenül. Megjegyezzük, hogy az innervált és denervált vesék GFR-je egyik állapotban sem tért el egymástól.

A vizelet osmolaris koncentrációja a denervált oldalon mérsékelten, de significansan alacsonyabb volt mindegyik csoportban. Hydropenias és normál



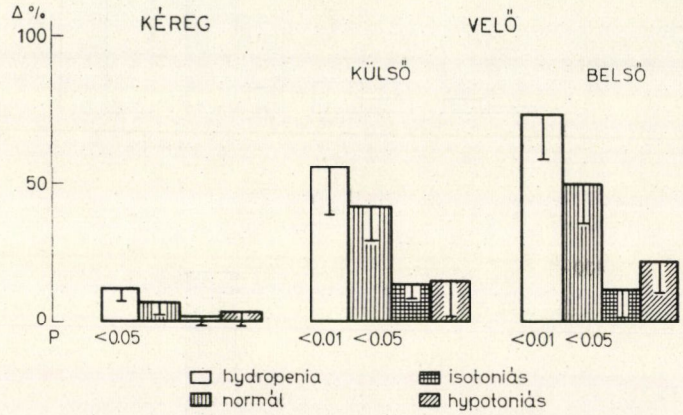
1. ábra. Denervatios diuresis és natriuresis különböző hydráltsági állapotokban. Volumen expansioban az innervált (I) és denervált (D) vesék víz- és Na-ürítése megsokszorozódik, a különbség közöttük azonban továbbra is jelentős.

állatokban a vizelet Na-koncentrációja magasabb volt a splanchnicotomisalt oldalon, volumen-expansióban ez a különbség megszűnt.

A véráramlásban észlelt eltéréseket a *2. sz. ábra szemlélteti.* A denervált vesék medullaris keringése mind a négy csoportban fokozott volt. Hydropeniás és normál kutyákban mind a külső, mind a belső velő áramlása szignifikánsan magasabbnak bizonyult, az isotoniás csoportban a külső, hypotoniás expansióban pedig a belső velő keringését találtuk fokozottnak. A medullaris áramlás növekedése százalékos és absolut értékben kifejezve is hydropeniás állatokon volt a legjelentősebb. E csoportban az innervált és denervált vesék

közötti eltérés átlagosan 58 ± 17% volt a külső velőben és 78 ± 18% a belső medullában.

A denervált oldal vizelet- és natriumürítése 100—170%-kal haladta meg az innerváltét, akár hydropeniás akár volumen expandált állataink eredményeit vesszük figyelembe. Az absolut különbségeket illetően azonban szembetűnő, hogy isotoniás és hypotoniás volumen expansio a denervált vesék hydropeniában és normál állapotban észlelt excretios többletét megsokszorozták *(3. sz. ábra)*. Így a percdiuresis különbsége 0.13—0.19 ml/min-ról 1.59—2.35 ml/min-ra, a natrium ürítésben talált eltérés 21.4—25.9μEq/min-ról 165.9—104.5



2. ábra. Az intrarenalis keringés eltérései. Az oszlopok a denervált és az innervált vesék áramlási értékeinek százalékos különbségeit ábrázolják. A legjelentősebb eltérések a medullaris keringésben hydropeniás állatokban voltak.

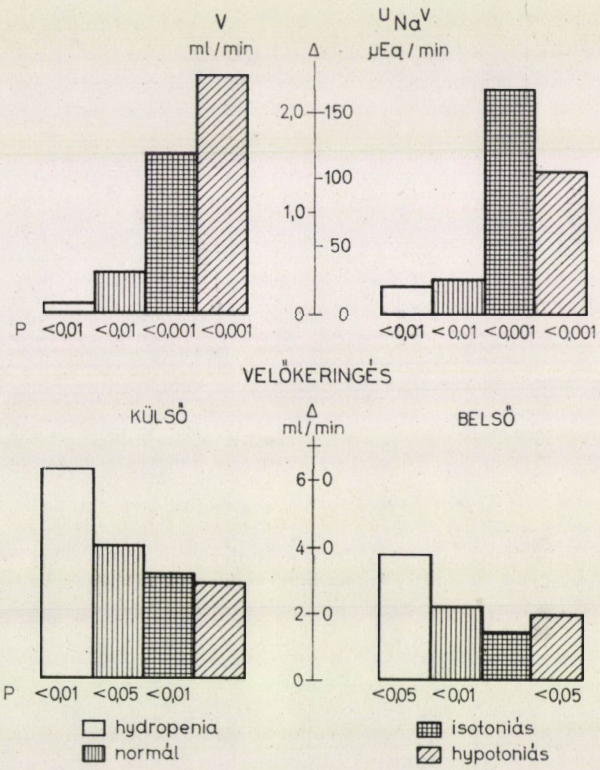
μEq/min-ra nőtt. A só- és vízürítés különbségének megsokszorozódásával egyidejűleg a medullaris keringésben ellentétes változásokat találtunk. A velőkeringésben ugyanis a hydropeniában és normál állapotban jelenlevő különbségek csökkentek. Míg a hydropeniás és normál kutyákban a külső velő áramlása 63 és 40 ml/min-mal volt magasabb, az isotoniás és hypotoniás volumen expandált csoportban az eltérés 32 és 29 ml/min volt. Hasonlóképpen, a belső velőben, a 38 és 22 ml/min különbség 15—20 ml/min-ra mérséklődött.

Denerválás a szöveti Na-koncentrációkat lényegében nem befolyásolta; az egyetlen szignifikáns eltérést a normál csoportban észleltük, ahol a külső velő koncentrációja az innerválténál magasabb volt *(4. sz. ábra)*. A volumen expansio következtében a cortico-medullaris gradiens meredeksége jelentősen csökkent, e változás azonban az innervált és denervált veséket egyaránt jellemezte.

A natrium tartalomban ugyancsak nem volt jelentős különbség a két oldal között; egyedül az isotoniás csoportban volt a denervált vesekéreg Na-

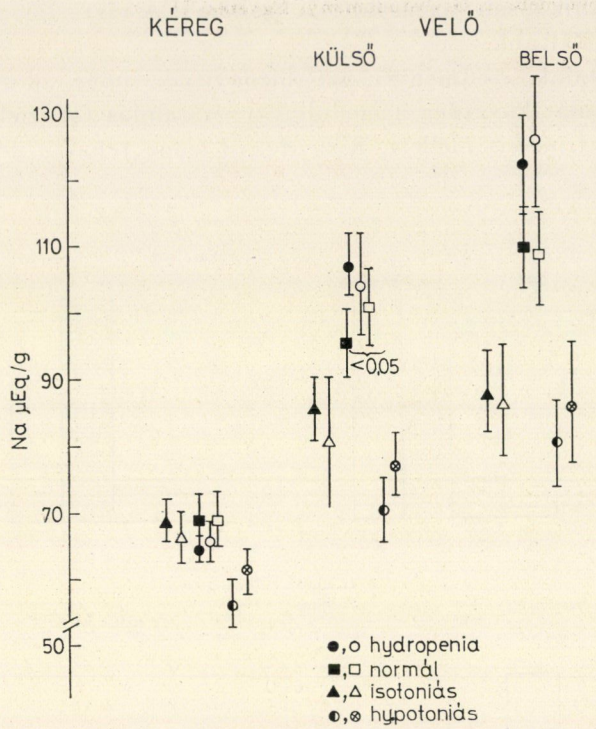
tartalma szignifikánsan magasabb *(5. sz. ábra)*. A víztartalomban semmilyen eltérést nem találtunk.

Vizsgálataink eredményei azt bizonyítják, hogy altatott kutyákban splanchnicotomiát követően a medullaris véráramlás fokozódhat az egyidejű polyuria és natriuresis mellett. Kézenfekvő lenne tehát a denervatiós jelen-

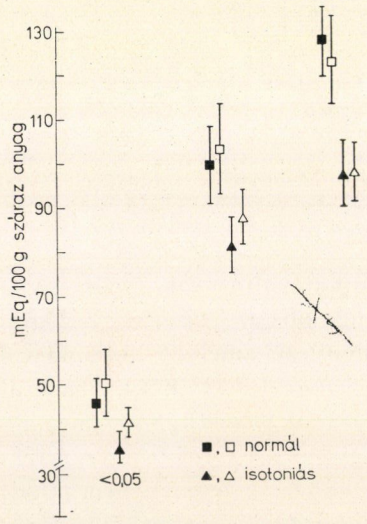


3. ábra. A víz- és Na-ürítés, valamint a velőkeringés eltérései abszolút értékben kifejezve. A denervált vesék diureticus-natriureticus többletének megsokszorozódása a velőkeringés különbségeinek mérséklődésével járt együtt.

séget *csak* haemodynamikai változások eredményének tekintenünk. A velőkeringés fokozódásával ugyanis az osmoticus velőgradiens csökken, s ez a diuresis növekedését eredményezi, amelyet „kimosási diuresis"-nek is neveznek *(Berliner* és mtsai 1958; *Selkurt* 1963, 1969;). A medullaris keringés és a natrium Henle-kacsbeli transportjának összefüggései még nem teljesen világosak, az azonban bizonyított, hogy magas velőkeringési értékek mellett a Na tubularis transportja fokozódhat ebben a segmentben *(Giebisch* és *Windhager* 1964; *Shuster* és mtsai 1966; *Bahlmann* és mtsai 1967). Ha a medullaris áramlás fokozódása és a denervatios natriuresis ok-okozati kapcsolatban állanának egymás-



4. ábra. **Szöveti Na-koncentrációk. A cortico medullaris gradiens a két oldalon nem tér el egymástól. A sötét jelek az innervált vesék értékeit jelentik.**



5. ábra. **A szöveti Na tartalom, ill. gradiensben a két oldal között nincs lényegi eltérés. Jelzés, mint a 4. ábrán.**

sal, azt várhatnók, hogy az áramlásbeli különbség növekedésével az ürített natrium mennyiségében talált különbség is növekszik. Ezt nem tapasztaltuk. A volumen expandált csoportokban az innervált és denervált vesék percdiuresisében és sóürítésében észlelt, a hydropenias és normál csoportok eltérésének sokszorosát jelentő különbségek a velőkeringési többlet csökkenésével jártak együtt. Nem volt egyértelmű változás a szöveti Na-koncentrációban. Na- és víztartalomban.

A kérgi véráramlás egy csoportban fokozott volt a denervált oldalon egyidejűleg magasabb medullaris keringéssel együtt. Egyébként az áramlási értékek nem tértek el egymástól és corticalis redistributióra utaló változást nem észleltünk. E negatív tapasztalás jó összhangba hozható más kísérleti eredményeinkkel, amelyek szerint patkányban acut denerválás diuretikus-natriuretikus hatás mellett a glomerulusfiltráció átrendeződéséhez nem vezet (*Bencsáth* és mtsai 1971).

A sympathicus idegi aktivitásnak, ill. a keringő katecholaminoknak az intrarenalis keringésre kifejtett hatásával kapcsolatban nincs egységes álláspont. ^{85}Kr-nal végzett vizsgálatok alapján *Pomeranz* és mtsai (1968) közölték, hogy a vese idegeinek enyhe izgatásakor a külső velő áramlása nő és a corticalis regióké csökken. A rövid Henle-kacsú, tehát a felületen elhelyezkedő nephronok ilyenkor létrejövő hypoperfusiójával magyarázzák a csökkenő vizelet- és natriumürítést. Denerválás tehát, ami polyuriát és natriuresist okoz, épp ellenkezőleg hatna. A külső kéreg áramlásának fokozódásáról számolnak be *Lackner* és *McKay* (1971). Ugyancsak radioxenonnal dolgozva, *Kilcoyne* és *Cannon* (1971) azonban nem észleltek intrarenalis keringés átrendeződést denerválást követően. A kérgi redistributio lehetősége ellen szólnak *Aukland* (1968) eredményei is, aki a veseidegek izgatásakor, illetve noradrenalin infusiójakor a külső velő véráramlásának csökkenését figyelte meg. Újabb kísérleti adatok szerint (*Wallin* és mtsai 1971) isotoniás sódiuresisben a juxtamedullaris nephronok vérellátása fokozódik. A denerválást követő fokozott só- és vízürítés tulajdonképpen enyhe osmoticus diuresisnek tekinthető. Valamennyi kísérleti csoportunkban a velőáramlás fokozódását, medullaris vasodilatációt találtunk, és a külső velő áramlás csökkenését egyetlen esetben sem figyelhettük meg. Eredményeink tehát ellentmondanak *Pomeranz* és mtsai (1968) véleményének, egyszersmind azonban arra utalnak, hogy a denervatiós natriuresis és az intrarenalis keringés átrendeződése között nincs feltétlenül oki kapcsolat.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a kutyákon egyoldali splanchnicotomia jelentős diuresist és natriuresist eredményez. Egyidejűleg az intrarenalis keringés átrendeződése, a velőáramlás fokozódása is észlelhető. A csökkent tubularis natriumtransport egyedüli oka azonban e keringési redistributio nem lehet.

Szerzők őszinte köszönetüket nyilvánítják Karai Antalnak, néhai Kukucska Jánosnak, Dr. Vajda Dezsőnének és Kiss Imrénének értékes technikai segítségükért.

IRODALOM

Aukland, K.: Acta physiol. scand. **72,** 498 (1968).
Bahlmann, J., Giebisch, G., Ochwadt, B. és *Schoeppe, W.:* Amer. J. Physiol. **212,** 77 (1967).
Barger, A. C., Herd, J. A. és *Sparks, H. V. jr:* Symposium on congestive heart failure. American Heart Association Monograph, no 1. **49,** (1966).
Bencsáth, P., Bonvalet, J-P. és *de Rouffignac, C.:* Proc. of the IUPS, *IX*, 50 (1971).
Bencsáth, P. és *Takács, L.:* J. Physiol. (London) **212,** 629 (1971).
Berliner, R. W., Levinsky, N. G., Davidson, D. G. és *Eden, M.:* Amer. J. Med. **24,** 730 (1958).
Bernard, C. L.: Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris: Baillère (1859).
Blake, W. D.: Amer. J. Physiol. **202,** 707 (1962).
Bonjour, J-P., Churchill, P. C., és *Malvin, R. L.:* J. Physiol. (London), **204,** 571 (1969).
Deutsch, G. és *Dreichlinger, O.:* Studii Cerc. stiint. Baza Timisoara, **10,** 59 (1963).
Fischer, A., Szécsény, A. és *Virányi, A.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **10,** 57 (1956).
Fischer, A., Takács, L., és *Varga, S.:* Z. ges. exp. Med. **129,** 33 (1957).
Giebisch, G. és *Windhager, E. E.:* Amer. J. Med. **36,** 643 (1964).
Gill, J. R. és *Bartter, F. C.:* New Engl. J. Med. **275,** 1466 (1966).
Hársing, L. és *Pelley, K.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **285,** 302 (1965).
Horster, M. és *Thurau, K.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **301,** 162 (1968).
Jamison, R. és *Lacy, F. B.:* Amer. J. Physiol. **221,** 690 (1971).
Kaplan, S. A. és *Rapoport, S.:* Amer. J. Physiol. **164,** 175 (1951).
Kilcoyne, M. M. és *Cannon, P. J.:* Amer. J. Physiol. **220,** 1231 (1971).
Lackner, L. H. és *McKay, M.:* Invest. Urol. **9,** 39 (1971).
Marshall, E. K. és *Kolls, A. C.:* Amer. J. Physiol. **49,** 302 (1919).
Pomeranz, B. H., Birtch, A. G. és *Barger, A. C.:* Amer. J. Physiol. **215,** 1067 (1968).
Rouffignac de, C. és *Bonvalet, J. P.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **317,** 141 (1970).
Sapirstein, L. A.: Circulat. Res. **4,** 689 (1956).
Sapirstein, L. A.: Amer. J. Physiol. **193,** 161 (1958).
Sartorius, O. W. és *Burlington, H.:* Amer. J. Physiol. **185,** 407 (1956).
Selkurt, E. E.: Handbook of Physiology, section 2, vol. II., 1457 Washington (1963).
Selkurt, E. E.: Amer. J. Physiol. **217,** 955 (1969).
Shuster, A., Alexander, E. A., Lalone, R. C. és *Levinsky, N. G.:* Amer. J. Physiol. **211,** 1181 (1966).
Takács, L., Bencsáth, P. és *Demeczky, L.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **39,** 283 (1971).
Takeuchi, J., Ohya, N. és *Sakai S.:* Jap. Heart J. **9,** 564 (1968).
Wallin, J. D., Blantz, R. C., Katz, M. A., Andreucci, V. E., Rector, F. C. jr. és *Seldin, D. W.:* Amer. J. Physiol. **221,** 1297 (1971).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Élettani Intézete, Budapest

A RENIN-ANGIOTENSIN RENDSZER SZEREPE A VESEVÉRÁTÁRAMLÁS SZABÁLYOZÁSÁBAN*

FORGÁCS IVÁN és GAÁL KATALIN

Pickering és Prinzmetal már 1940-ben kimutatták, hogy vese extractum (renin) infusio hatására vesevérátáramlás (RBF) és glomerulusfiltratio (GFR) csökkenés jön létre.

Az ötvenes évek derekán a tisztított, majd syntheticus angiotensin előállítása és elterjedése lehetőséget nyújtott az intravenásan, vagy direkt arteria renalisba infundált angiotensin vesevérkeringésre gyakorolt hatásának széleskörű vizsgálatára. A nagyszámú kísérleti eredmények megegyeznek abban, hogy a vizsgált speciestől és alkalmazott dosistól függően octapeptid hatására afferens arteriolás spazmus, RBF és GFR csökkenés következik be. *Carriere* és *Biron* (1970) decapeptid arteria renalisba történő infusiójára a vese corticalis véráramlásának csökkenését találták, változatlan külső medullaris véráramlás mellett. Feltehető, hogy kísérleteikben a decapeptid-octapeptid convertatio a kérgi állományban történt.

A hatvanas években *Gross* és *mtsai* (1965) mutattak rá, hogy a renin-angiotensin-rendszer (RAS) elsősorban a volumen regulatióban tölt be fontos szerepet.

A RAS-nak a vesehaemodynamika és extracellularis volumen szabályozásában játszott szerepét *Thurau* (1964 és 1972) theoriája hozza közös nevezőre. A még ma is sokat vitatott Thurau-effectus lényege, hogy a macula-densa segmentumhoz érkező natrium mennyiség emelkedése — feed-back reactio értelmében — ugyanazon nephronhoz tartozó afferens arteriolában vasospasmust hoz létre. A natrium terhelés fokozódás hatására emelkedik a JGA renin-activitása *(Thurau* és *mtsai* 1972), amely in-loco végbemenő angiotensinogén-angiotensin convertatión keresztül vált ki vasoconstrictiót. A decapeptid-octapeptid átalakulást az intrarenalisan is jelenlevő converting-enzim biztosítja *(Granger* és *mtsai* 1969). Eszerint tehát a volumen regulatióban vezető szerepet játszó natrium ürítésének szabályozása a RAS irányításával az RBF, illetve GFR szabályozásán keresztül történik. A conceptio továbbfejlesztését jelentette annak felismerése, hogy konyhasó-szegény étrenden tartott patká-

* A dolgozat Forgács Iván az MTA Orvosi Tudományok Osztálya által 1972. május 10-én tartott tudományos ülésén elhangzott előadásának nyomán készült.

nyok reninben gazdag veséjében a corticalis GFR csökken, míg a juxtamedullaris fokozódik és fordítva: reninben szegény veséjű állatokban a corticalis GFR emelkedését a juxtamedullaris GFR csökkenése kíséri (*Thurau* 1969).

A különböző szerzők különböző eredményeinek átnézése kapcsán kitűnik, hogy az angiotensin (elsősorban exogén) renalis vasopressor hatását számos tényező módosíthatja, amelyek röviden a következőkben foglalhatók össze:

1. *A juxtaglomerularis sejtek actualis állapota, a vese, illetve a plasma renin-angiotensin tartalma.* *McCaa* és *mtsai* (1967) kimutatták, hogy 0,1 μg/kg-testsúly angiotensin infusió hatására normál kutyák vérnyomása 39-, terhes állatoké 23-, natrium depletáltaké 22- és aldosteronnal előkezelteké 42%-kal emelkedik a kontroll érték fölé. Ez összefügg a klinikai gyakorlatban is alkalmazott Kaplan-test elméleti alapjaival azzal, hogy fordított arányosság áll fenn az exogén angiotensin pressor hatása és az endogén angiotensin plasma-concentratiója között.

2. *A vese innervatiója.* *McGiff* és *Itskovitz* (1964) szerint vesedenerválás után infundált syntheticus octapeptid nem vált ki vasoactiv hatást a veseerekben. *Krück* (1966) feltételezi, hogy az angiotensin nem direct, hanem az adrenerg végkészülékekben felszabaduló catecholamin facilitálásán keresztül fejt ki vasoactiv hatást. *Pals* és *Fulton* (1968) az angiotensin és catecholamin vasopressor hatását synergistaként értelmezik.

3. *A vese vérellátásának actualis állapota.* Igen érdekes *McGiff* és *Itskovitz* (1964) megfigyelése, amely szerint arteria renalis leszorítással létrehozott vese-ischaemiában 0,1 μg/kg-testsúly intravenasan infundált angiotensin hatására az RBF jelentősen emelkedett.

4. *Exogen angiotensinnel* végzett vizsgálatok legnagyobb hátránya, hogy bekerülve a vese véráramlásába, az intrarenalis vérmegoszlással arányosan oszlik meg, míg az in-vivo intrarenalisan termelődő renin a juxtaglomerularis sejtek megoszlásának megfelelően (*Brown* és *mtsai* 1965) döntő mértékben a corticalis érterületen fejti ki hatását. Tovább nehezíti az értékelést, hogy *Dalheim* és *Petschauer* (1969) szerint a syntheticus angiotensin (Hypertensin) sokkal gyorsabban bomlik angiotensinase hatására, mint a naturalis octapeptid.

Mindezen tényezők amellett szólnak, hogy a RAS vesehaemodynamikára gyakorolt hatása csak olyan modellben tanulmányozható, amelyben a renintermelés in-vivo intrarenalisan történik.

Jelen munkánkban laboratóriumunkban végzett két kísérlet-sorozatot ismertetünk. A két sorozatban közös, hogy mindkettőben in vivo intrarenalisan termelődő renin-angiotensin hatására renalis vasoconstrictio jött létre, amely közvetve a volumen regulatiót szolgálta.

A két sorozat különbözik abban, hogy az elsőnek ismertetendőnél acut behatásra néhány perc alatt váltottuk ki a vesevénás vér reninactivitásának fokozódását és a következményes renalis vasoconstrictiót; míg a másodikként

bemutatandó kísérletben subacut körülmények között 7—9 napig tartó natriumvesztés eredményeként észleltük a perifériás vér reninactivitásának növekedését és a GFR jelentős csökkenését.

Elsőként ismertetendő kísérletsorozatunkban előzetesen konyhasó-szegény (1 g/die) és előzetesen konyhasóval terhelt (10 g/die) altatott kutyákban az arteria renalisba (bal) infundált 5,1 ± 1,9 ml/min 20%-os carbamid oldat hatását vizsgáltuk a vesevérkeringés és reninsecretio szempontjából (*Forgács* és *mtsai* 1972).

A konyhasó-szegény, valamint konyhasóval előterhelt csoportok kontroll periodusaiban és 5—10 perces intrarenalis carbamid infusió hatására mért paraméterek átlagértékeit, szórásait, a kontroll és carbamid infusiós periódusok közötti különbségek significantiáját (egymintás t-test) az *1. táblázatban* tüntettük fel.

Az adatokból kitűnik, hogy (1) konyhasó-szegény étrenden tartott állatokban a kontroll periódusban mért vérnyomás, natriumürítés, plasmanatrium concentratio alacsonyabb; az arteriás és vesevénás vér plasmarenin activitása (PRA) magasabb, mint a konyhasóval előterhelt állatokban. (2) Konyhasó-szegény étrenden tartott állatokban intrarenalis carbamid infusio hatására a vesehaemodynamikai parameterek significans változása jelentős vasconstrictiót jelez. Significansan emelkedett a distalis tubulusok natrium terhelése, valamint a vesevénás vér PRA és veno-arteriosus PRA differentia. (3) Konyhasóval előterhelt állatokban azonos mennyiségű carbamid infusio hatására a fenti vesehaemodynamikai, excretiós és PRA paraméterekben nem következett be significans változás.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy acutan létrehozott tubularis natrium terhelés hatására fokozódik az intrarenalis reninactivitás, amely renalis vasoconstrictióra vezet. Az intrarenalis reninactivitás fokozódás és vasoconstrictio mértéke a natriumháztartás függvénye.

Megfigyeléseinket jól alátámasztja egy másik kísérletsorozatunk eredménye (*Forgács* és *Gaál* 1972), amelyben túlélő vesekéregszeleteket különböző NaCl concentratiójú mediumban incubáltunk és megállapítottuk, hogy 10—90 maeq/l natrium concentratio között linearis összefüggés áll fenn az incubáló folyadék natrium concentratiója és a túlélő vesekéregszeletek reninfelszabadulása között. (A regressziós egyenes egyenlete: $Y = -11 + 8{,}60\ (\pm 2{,}45)x$; a nullától való eltérés significans, $p < 0{,}01$.)

In vivo és in vitro végzett kísérleteink egybehangzó eredményei megerősítik azt a felfogásunkat, hogy a RAS a következő séma szerint vesz részt az intrarenalis vérkeringés regulatiójában: tubularis Na-terhelés → renin → intrarenalis angiotensin → corticalis érterület afferens spasmusa.

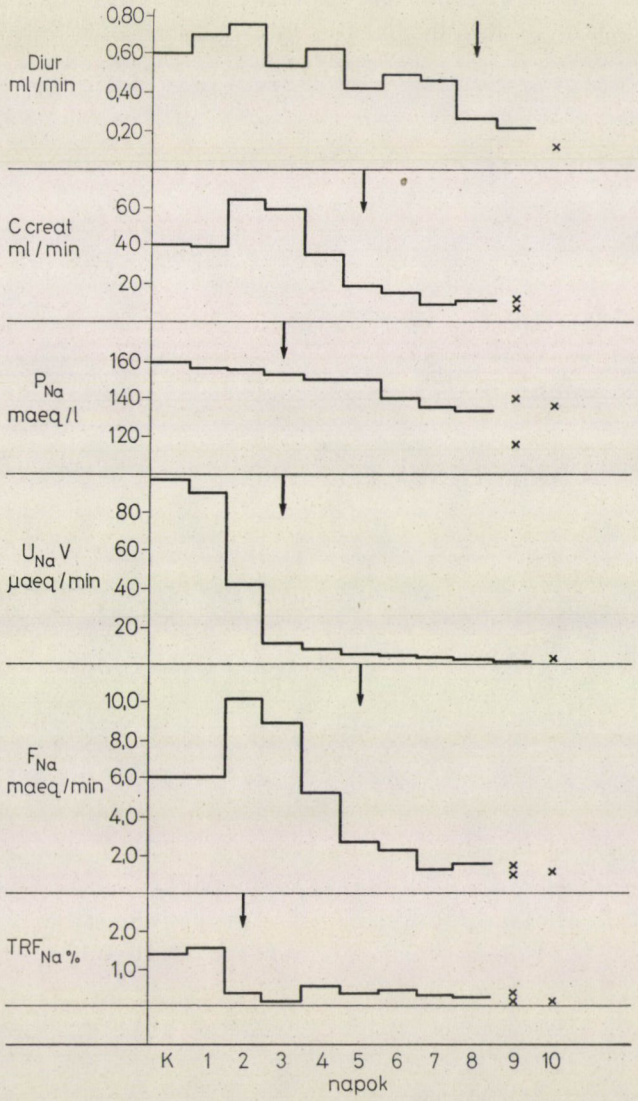
Másodiknak ismertetendő kísérletsorozatunkban kutyákban 7—10 napon keresztül naponta végzett peritonealis dialysissel sóhiányos dehydratiót hoztunk létre (*Forgács* és *mtsai* 1971). Az állatokból naponta vettünk vért és 24

1. táblázat

	Konyhasó-szegény étrend		Konyhasó előterhelés	
	Kontroll $\bar{x} \pm s$ (n)	carbamid infúsió $\bar{x} \pm s$ (n)	Kontroll $\bar{x} \pm s$ (n)	carbamid infúsió $\bar{x} \pm s$ (n)
BP Hgmm	96±21 (10)	123±37 (10) $p < 0{,}10$	119±20 (10)	115±28 (10) $p < 0{,}30$
RBF_{dir} ml/min	381±160 (10)	132±128 (10) $p < 0{,}001$	429±125 (10)	316±116 (10) $p < 0{,}10$
R_{ren}	1,90±1,25 (10)	9,78±11 (10) $p < 0{,}01$	1,80±0,58 (10)	2,66±2,02 (10) $p < 0{,}30$
C_{creat} ml/min	37±9 (9)	35±32 (9) $p < 0{,}90$	53±32 (7)	45±29 (7) $p < 0{,}60$
E_{creat}	0,16±0,05 (10)	0,08±0,21 (9) $p < 0{,}02$	0,17±0,05 (6)	0,12±0,10 (3) $p < 0{,}40$
E_{PAH}	0,84±0,14 (10)	0,41±0,32 (10) $p < 0{,}05$	0,85±0,10 (7)	0,72±0,10 (7) $p < 0{,}80$
P_{NA} maequ/l	132±5 (10)	128±5 (10) $p < 0{,}01$	150±9 (9)	140±7 (5) $p < 0{,}01$
Diuresis ml/min	0,71±0,37 (9)	2,84±2,72 (9) $p < 0{,}05$	0,96±1 14 (9)	3,71±2,88 (7) $p < 0{,}10$
$U_{NA}V$ μaequ/min	18±10 (9)	86±97 (9) $p < 0{,}01$	189±244 (9)	299±222 (5) $p < 0{,}90$
Filtr. Na maequ/min	4,98±3,89 (9)	4,47±4,19 (9) $p < 0{,}80$	8,17±4,88 (7)	6,35±4,20 (5) $p < 0{,}50$
$TRF_{Na}\%$	0,56±0,32 (9)	1,89±0,97 (9) $p < 0{,}01$	3,16±2,58 (7)	6,31±3,93 (5) $p < 0{,}40$
TRF_{H_2O}	2,68±1,26 (9)	7,41±5,23 (9) $p < 0{,}05$	2,74±1,77 (9)	9,07±5,20 (5) $p < 0{,}20$
PRA_{art} ng/ml/24h	82±43 (8)	89±34 (6) $p < 0{,}20$	53±41 (6)	50±46 (6) $p < 0{,}80$
$PRA_{vese\ vena}$ ng/ml/24h	107±65 (8)	155±88 (6) $p < 0{,}05$	65±56 (6)	68±42 (6) $p < 0{,}90$
$PRA_{vese\ v.-art}$ ng/ml/24h	26±53 (8)	65±71 (6) $p < 0{,}05$	12±23 (6)	10±17 (6) $p < 0{,}90$

órás periódusokban gyűjtöttük a vizeletet, amelyek alapján határoztuk meg az *1. ábrán* feltüntetett parametereket. A periferiás vér PRA-jának változásait a dehydratio folyamán a *2. ábra szemlélteti.*

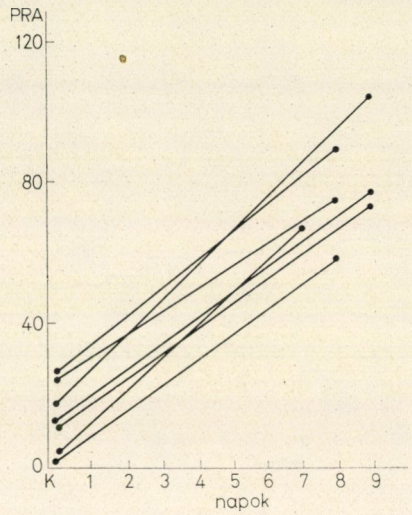
A volumen regulatio szempontjából kiemelendő, hogy a dehydratio első napjaiban a natrium konzerválás csak tubularis úton történik, holott a plasmanatrium szint csökkenése már a harmadik napon significans. A dehydratio 5. napjától kezdődik a GFR significans mértékű csökkenése, amely a filtrált natriummennyiség csökkentésén keresztül a natrium konzerválás második



1. ábra. Sóhiányos dehydratióban mért főbb parameterek változásai. Az abszcisszán a kontroll, valamint a dehydratiós napok vannak feltüntetve. A vonalak átlagértékeket, a csillagok a 9—10. napon mért egyedi értékeket jelölik. A kontrollhoz viszonyított significans változás kezdő napját függőleges nyilak jelzik.

etapeját jelenti. A GFR csökkenéssel egyidőben (2. ábra) jelentősen emelkedik a peripheriás vér PRA-ja is.

Ebben a kísérletsorozatunkban alapos okunk van annak feltételezésére, hogy a hypovolaemiás hyponatraemia extrarenalis neurogen tényezők útján fokozza a renin secretiót és a keringő vér PRA-nak emelkedése hozza létre a renalis vasocontrictiót. Ez utóbbi viszont a GFR csökkenésen keresztül a natrium konzerválás irányában hat. Sóhiányos dehydratióban a RAS intrarenalis vérkeringésre gyakorolt hatása a következő séma szerint képzelhető el:



2. ábra. A peripherias vér plasmarenin activitásának változásai a dehydratio folyamán. Egy-egy vonal a kontroll és a 7—9. napon ugyanazon állatban mért PRA értéket elöl ng/ml/24^{h}-dimenzióban megadva.

Extrarenalis hypovolaemia, hyponatraemia → renin → angiotensin → renalis afferens vasoconstrictio, GFR csökkenés, natrium konzerválás.

Mindkét kísérletsorozatunkban más mechanizmus alapján fokoztuk a reninactivitást. Az elsőben néhány perc alatt közvetlenül az arteria renalisba infundált hyperosmoticus oldat segítségével növelve a distalis tubulusok natrium terhelését; a másodikban néhány nap alatt következett be a periferiás vér PRA emelkedése peritonealis dialysissel létrehozott hyponatreaemiás dehydratióban. Az eredmény a két eltérő kísérlettípusban azonos jellegű volt, a fokozott intrarenalis angiotensin szint hatására renalis vasoconstrictio, GFR csökkenés alakult ki, amely a filtrált natrium mennyiségének csökkentése útján a natrium konzerválást, a volumen regulatiót szolgálta.

Összefoglalás

A renin-angiotensin rendszer szerepét a vesevérátáramlás szabályozásában két kísérletsorozat alapján tárgyaljuk.

1. Előzetesen só-szegény diétán tartott hyponatraemiás kutyákban 5,1 ml/min. 20%-os carbamid intrarenalis infusiójára néhány percen belül significans renalis vasoconstrictio és veno-arteriosus PRA-különbség emelkedés jön létre. Előzetesen konyhasóval terhelt hypernatraemiás állatokban hasonló beavatkozás nem okozott signifikáns változást a fenti paraméterekben.

2. Periotenalis dialysissel létrehozott sóhiányos dehydratioban megállapítottuk, hogy a dehydratio második felében kialakuló glomerulusfiltratio csökkenéssel egyidőben jelentősen emelkedik a peripherias-vér reninactivitása.

Mindkét kísérletsorozat eredményei alapján arra következtetünk, hogy a vesehaemodynamikai változások a reninactivitás emelkedés következtében jönnek létre.

IRODALOM

Brown, J. J., Davies, D. L., Lever, A. F., Parker, R. A. és *Robertson, J. I. S.:* J. Physiol. (Lond.) **176,** 418 (1965).
Carriere, S., és *Biron, P.:* Amer. J. Physiol. **219,** 1642 (1970).
Dalheim, H. és *Petschauer, K.:* cit: Thurau, K.: Intrarenal action of angiotensin.
Forgács I., de Châtel R., és *Gaál K.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **39,** 31 (1971).
Forgács I., Gaál K.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **40,** 139 (1972).
Forgács I., Gaál K., Sallay P. és *Bakos L.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **41,** 17 (1972)
Granger, P., Dalheim, H. és *Thurau, K.:* Pflügers Arch. **312,** 87 (1969).
Gross, F., Brunner, H. és *Ziegler, M.:* Recent Progr. Hormone Res. **21,** 119 (1965).
Krück, F.: Das Renin-Angiotensin System. in: Actuelle Probleme der Nephrologie (Ed.: Wolff, H. P., Krück, F.) Springer Verl. Berlin pp: 55—72 (1966).
McCaa, R. E., Richards, T. Q., Langford, H. G. és *Douglas, H. B.:* Amer. J. Physiol. **212,** 565 (1967).
McGiff, J. C és *Itskovitz, H. D.:* J. Clin. Invest. **43,** 2359 (1964).
Pals, D. T., és *Fulton, R. W.:* Amer J. Physiol. **214,** 506 (1968).
Pickering, G. W. és *Prinzmetal, M.:* J. Physiol. (Lond.) **98,** 314 (1940).
Thurau, K.: Amer. J. Med. **36,** 698 (1964).
Thurau, K.: Intrarenal action of angiotensin in: Renal transport and diurerics. Int. Symp. Feldafing. 1968. Springer Verl. Berlin. pp: 173—181 (1969).
Thurau, K., Grüner, A. és *Mason, J.:* Pflügers Archiv. **332,** R 27 (1972).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Élettani Intézete, Budapest

ÚJ SZEMPONTOK AZ INTRARENALIS HAEMODYNAMIKÁBAN*

HÁRSING LÁSZLÓ, ifj. HÁRSING LÁSZLÓ és BARTHA JENŐ

Közlésre érkezett: 1972. VII. 19.

Egyre több adat utal arra, hogy a vese kéregállományát ellátó corticalis és velőállományát tápláló juxtamedullaris (JM) keringés különböző befolyásokra különböző módon reagál (Thurau, Deetjen, Kramer, 1960; Hársing, Pelley, 1965; Bartha, Harza, Hársing 1966; Pomeranz, Birtsch, Barger, 1968; Carriere, Friborg, 1969; Hollenberg et al., 1970 stb.), ami új szempontokat vet fel az intrarenalis haemodynamikában. Számos jelenség valódi mechanizmusa csak a corticalis és JM érpálya haemodynamikai viszonyainak ismeretében tisztázható. Ugyanakkor a corticalis és medullaris keringés mérésére olyan módszer, amelynek eredményei egyértelműen elfogadhatók volnának, pillanatnyilag nem ismeretes. Ez szükségessé teszi az egyes módszerekkel nyert eredmények más módszerekkel való ellenőrzését és a levont következtetések esetleges revízióját. Egyik ilyen tisztázásra váró kérdés a carotis polyuria mechanizmusa.

Ismert, hogy az a.carotis kétoldali leszorításával kiváltott pressor-válaszban a vérnyomás emelkedését a diuresis és a Na-ürítés fokozódása kíséri (Janssen, 1935, Guyton, Scanlon, Armstrong, 1952; Beznák, Liljenstrand, 1952; O'Connor, 1955 stb.). A csökkent vese-véráramlás és a változatlan vagy mérsékelten csökkent glomerulus filtráció (GFR) a jelenség tubularis mechanizmusára utalt (Forster, Maes, 1947 Cort, Lichardus, 1963; Bálint, Châtel, 1965). *Thurau*, *Deetjen* és *Kramer* (1960), valamint *Thurau* és *Deetjen* (1962) megfigyelése azonban, amely szerint denervált vesében a perfúziós nyomás növelésekor változatlan corticalis keringés mellett a medullaris keringés a nyomással párhuzamosan nő, ill. csökken, haemodynamikai tényezők szerepére hívta fel a figyelmet. Az autoreguláció hiánya a JM keringésben a nyomásemelkedésnek megfelelő áramlásfokozódást tesz lehetővé, ami csökkenti a medullaris osmotikus gradienst, s így csökkent víz-visszaszívódásra, tehát diuresis fokozódásra vezet. E megfigyelés nyomán alakult ki az a felfogás, amely a carotis polyuria létrejöttét a JM erek csökkent autoregulációs reakciójával magyarázza (Thurau, 1964; Châtel, 1971).

* A dolgozat az MTA Orvosi Tudományok Osztálya által 1972. május 10-én tartott tudományos ülésen elhangzott előadás nyomán készült.

Jelen kísérletek célja egyrészt a corticalis és medullaris keringés autoregulációjára vonatkozó eredmények más módszerrel, az isotop frakcionálási módszerrel való ellenőrzése, másrészt annak tisztázása, hogy az autoregulációs reakcióban mutatkozó különbség mennyiben alkalmazható a carotis polyuria mechanizmusának magyarázatára.

Módszerek

Kísérleteinket 12 db, 10—15 kg súlyú, mindkét nemű, korcs kutyán végeztük nembutal narkózisban. A kísérlet előtt 24 órával az állatoktól az ételt elvettük, vízfogyasztásukat azonban nem korlátoztuk.

Median laparatómiás metszésből az aortára a két arteria renalis eredése közé Blalock-szorítót helyeztünk, amivel a bal vese perfuziós nyomását a jobb vesééhez képest 20—50 (átlag 32) Hgmm-rel csökkentettük. A bal vese perfúziós nyomását a bal a.femoralisban, a jobb veséét a bal a.carotisban Hg-os manométerrel mértük. Mindkét vagust átvágtuk. A vérnyomás stabilizálódása után kb. 100 μC ^{86}RbCl-ot adtunk intravénásan és 2 sec-os időközökben folyamatosan arteriás vérmintákat vettünk, összesen 30 sec-ig. A ^{86}RbCl beadása után 60 sec-mal az a.carotisokat leszorítottuk, mire a vérnyomás 20—70 (átlag 39,5) Hgmm-rel emelkedett. A jobb és bal vese perfúziós nyomása közötti különbség változatlanul 20—50 (átlag 28) Hgmm maradt. A vérnyomás 1 percen belül stabilizálódott. Ekkor kb. 100 μC ^{42}KCl-ot fecskendeztünk be intravénásan, majd 2 sec-os időközben, összesen 30 sec-ig, újabb arteriás vérmintákat vettünk. A ^{42}KCl beadása után 60 sec-mal az állatot telített KCl-oldat intravénás injekciójával megöltük. A ^{86}RbCl beadása és az állat megölése között eltelt idő nem haladta meg a 3 percet.

Mindkét vesét azonnal eltávolítottuk, decapsuláltuk, majd a kéregből, a külső és a belső velőből 500—1000 mg-os mintákat vágtunk ki, a vesemaradékot lemértük és valamennyit cc.HNO_3-ban feloldottuk. Az arteriás vér-, valamint szövet-minták aktivitását a kísérlet után közvetlenül és 8 nappal, a ^{42}K lebomlása után, scincillatiós lyukkristállyal lemértük.

Számítások. A vese, a kéreg és a velő véráramlását (BF) a

$$BF = \frac{Q}{\int_0^{\tau} Ca\ dt}$$

képlettel számítottuk, ahol Q a vese-, ill. kéreg-, ill. velőszövet aktivitását (cpm/g), $\int_0^{\tau} Ca\ dt$ pedig az első circulációnak megfelelő arteriás aktivitás-görbe alatti területet jelenti (részletesen l. Hársing, Szántó, Bartha, 1967).

A kontrollértékeket a kísérlet utáni 8. napon mért aktivitás (^{86}Rb), a

carotis elzárás alatti értékeket a kísérlet után közvetlenül ($^{86}Rb + {}^{42}K$) és a 8. napon (^{86}Rb) mért aktivitás különbsége (^{42}K) alapján határoztuk meg, figyelembe véve a ^{86}Rb 2 mérés közötti bomlását is.

A praeglomerularis arteriolákban szétváló corticalis és JM érpálya az intrarenalis venákban (vv.arcuatae) újra egyesül. Ezért a corticalis és medullaris ellenállást a $\frac{PA - PIRV}{BF}$ képlet alapján számoltuk, ahol PA az arteriás vérnyomást, PIRV pedig az intrarenalis venás nyomást jelenti. Kísérleteinkben az intrarenalis venás nyomást nem mértük, értékét irodalmi adatok alapján 20 Hgmm-nek vettük. Az összehasonlíthatóság érdekében a veseellenállást is ugyanígy számítottuk. A táblázatokban megadott ellenállásértékek tehát a praevenosus ellenállást jelentik.

A III. táblázatban feltüntetett prae- és postglomerularis ellenállás számítása két általánosan elfogadott feltevésen alapul.

1. Az autoregulációs reakció során a praeglomerularis ellenállás változik, a postglomerularis ellenállás változatlan marad.

2. 80 Hgmm alatti arteriás nyomáson, a praeglomerularis arteriolák maximális dilatációja következtében, az autoreguláció megszűnik. Ekkor a praeglomerularis ellenállás már olyan alacsony, hogy a glomerularis nyomás az arteriás nyomással közel egyezik (Gertz, 1966; Bálint és mtsai, 1971). A veseellenállás tehát döntő módon a postglomerularis ellenállásból adódik.

A praeglomerularis ellenállás közelítő értékét az egyes kísérletekben úgy állapítottuk meg, hogy a magasabb és alacsonyabb nyomásértékeknek megfelelő ellenállásértékeket összekötő egyeneseket 80 Hgmm-re extrapoláltuk. Az így kapott, gyakorlatilag a postglomerularis ellenállásnak megfelelő, értékeket az összellenállásból levontuk.

Eredmények

Eredményeinket az I. táblázatban foglaltuk össze. A magasabb és alacsonyabb perfúziós nyomáson mért vese-véráramlás és kéregvéráramlás értékek között sem a kontroll, sem a carotis elzárás alatti periódusban nem mutatkozik szignifikáns különbség ($p > 0{,}10$). Ugyanakkor a velő-véráramlás alacsonyabb perfúziós nyomáson mind a kontroll, mind a carotis elzárás alatti periódusban szignifikánsan alacsonyabb ($p < 0{,}05$). A kéregerek ellenállása tehát a nyomásesésnek megfelelően, a velőereké pedig annál kevésbé csökken; a kéregkeringés tökéletes autoregulációja mellett a velőkeringés csökkent autoregulációs reakciót mutat. A vesekeringés corticalis és medullaris frakciójának mennyiségi viszonyaiból következik, hogy a velőkeringés csökkent autoregulációja a vesekeringés autoregulációját lényegében nem befolyásolja.

Carotis elzárás alatt a vese-, a kéreg- és a velő-véráramlás a kontrollhoz képest egyaránt csökkent. A vese- és a kéreg-véráramlásban mutatkozó különb-

I. táblázat

A vese, a kéreg és a velő véráramlása, valamint ellenállása különböző perfúziós nyomáson normál állapotban és carotis elzárás alatt

	Kontroll		Carotis leszorítás	
	jobb vese	bal vese	jobb vese	bal vese
Perfúziós nyomás Hgmm	118,1 4,8*	86,2 4,0	157,5 8,0	129,6 6,3
Vese véráramlás ml/min/g vese	4,29 0,33	4,13 0,31	3,90 0,32	3,72 0,16
Vese ellenállás Hgmm.min.ml^{-1}/g vese	23,9 2,1	17,6 1,8	38,8 4,4	30,7 4,2
Kéreg véráramlás ml/min/g kéreg	5,11 0,25	5,14 0,42	4,74 0,39	4,63 0,42
Kéreg ellenállás Hgmm.min.ml^{-1}/g kéreg	21,0 1,9	14,3 1,4	32,6 4,0	27,1 3,3
Velő véráramlás ml/min/g velő	2,99 0,28	2,72 0,21	2,46 0,21	2,23 0,20
Velő ellenállás Hgmm.min.ml^{-1}/g velő	37,8 3,7	27,5 3,4	63,7 6,5	55,2 7,9

* S. E.

II. táblázat

Az 1 Hgmm nyomásváltozásnak megfelelő ellenállásváltozás értékei a perfúziós nyomás csökkentése és carotis elzárás okozta emelkedése alatt

	$\Delta R/\Delta P$			
	Kontroll	Carotis leszorítás	Kontroll → Carotis leszorítás	
	jobb → bal	jobb → bal	jobb → jobb	bal → bal
KÉREG	0,25 0,05*	0,26 0,05	0,32 0,08	0,32 0,06
VELŐ	0,34 0,06	0,36 0,06	0,69 0,16	0,69 0,15

* S. E.

ség nem szignifikáns ($p > 0,05$), a velő-véráramlásban mutatkozó különbség erősen szignifikáns ($p \ll 0,01$, ill. $p < 0,001$). A kéregerek ellenállása tehát carotis elzárás alatt a fellépő nyomásemelkedésnek közel megfelelően, a velőerek ellenállása pedig annál kifejezettebben fokozódott; a kéregkeringés carotis elzárásra lényegében a vérnyomásemelkedésre fellépő autoregulációnak megfelelő, a velőkeringés pedig az autoregulációt meghaladó vasoconstrictióval reagál.

A II. táblázat az 1 Hgmm nyomásváltozásnak megfelelő ellenállásváltozás értékeket tünteti fel a perfúziós nyomás csökkentésekor (tábl. bal oldala)

és a carotis elzárásra fellépő vérnyomásemelkedés alatt (tábl. jobb oldala). A kéregkeringés nyomásesésre és nyomásemelkedésre egyaránt azonos mértékű ellenállásváltozással válaszol; az értékek közötti különbség nem szignifikáns ($p > 0{,}05$). A velőkeringés nyomásesésre a kéregének megfelelő mértékű ellenálláscsökkenést mutat ($p > 0{,}05$), de carotis elzárás alatt az 1 Hgmm nyomásemelkedésre eső ellenállásnövekedés kétszer akkora ($p < 0{,}05$).

Megbeszélés

Eredményeink *Thurau és Deetjen* (1962) megfigyelésével egybehangzóan a velőkeringés csökkent autoregulációját mutatják. Az 1 Hgmm nyomásesésnek megfelelő ellenálláscsökkenés a velőben és a kéregben azonos, sőt a velőben még inkább magasabb, ami arra utal, hogy a csökkent autoreguláció nem a velőerek csökkent válaszkészségével kapcsolatos. A velőkeringés csökkent autoregulációja abból adódhat, hogy ugyanaz az ellenállásváltozás kevésbé csökkenti a velő összellenállását, mint a kéregét. Az ellenállásváltozás relatív értékében mutatkozó különbség, a közel azonos abszolút értékek mellett azzal magyarázható, hogy az autoregulációért felelős (praeglomerularis) érszakasz ellenállása a velőben az összellenállás kisebb frakcióját alkotja, mint a kéregben.

Carotis elzárás alatt a kéreg ellenállása lényegében a nyomásemelkedésnek megfelelően nő, az 1 Hgmm nyomásváltozásra eső ellenállásváltozás értéke nem változik szignifikánsan. Ezzel szemben a velőellenállás növekedése a nyomásemelkedés alapján várhatónak közel kétszerese. A carotis elzárás alatt fellépő vérnyomásemelkedés a perifériás ellenállás fokozódásának a következménye; a perctérfogat nem változott. A reflektorikus vasoconstrictiót azonban, különösen olyan szervben, mint a vese, a vérnyomásemelkedésre fellépő autoreguláció módosíthatja. A kéregellenállás vérnyomásemelkedésnek megfelelő fokozódása carotis elzárás alatt arra utal, hogy a reflektorikus vasoconstrictor hatás nem terjed túl az autoregulációért felelős praeglomerularis arteriolákon. A velőellenállás ennél jóval kifejezettebb emelkedése viszont arra enged következtetni, hogy a reflektorikus vasoconstrictio az autoregulációban részt nem vevő postglomerularis érszakaszon is fellép. Ezt látszanak alátámasztani a prae- és postglomerularis ellenállás közelítő értékére vonatkozó számítások is (III. táblázat). Míg a kéregben carotis elzárás alatt a praeglomerularis ellenállás jelentős fokozódása mellett a postglomerularis ellenállás értéke nem különbözik szignifikánsan a kontrollértéktől, addig a velőben mind a prae-, mind a postglomerularis ellenállás szignifikánsan emelkedik. Érdemesnek látszik megemlíteni, hogy az 1 Hgmm nyomásemelkedésre eső *praeglomerularis* ellenállásnövekedés carotis elzárás alatt a velőben jól egyezik az autoregulációs reakció során, valamint a kéregben carotis elzárásra kapott ellenállásváltozás értékével.

A carotis polyuria nem magyarázható a velőkeringés csökkent autoregulációjával, minthogy carotis elzárás alatt a velő-véráramlás nem nő, amint az a csökkent autoreguláció alapján várható volna, hanem számottevően csökken.

III. táblázat

A kéreg és a velő prae-, valamint postglomerularis ellenállása normál állapotban és carotis elzárás alatt

		Kontroll		Carotis elzárás	
		jobb	bal	jobb	bal
KÉREG	Praeglomerularis ellenállás Hgmm. min. ml^{-1}/g	9,0 1,6*	2,3 1,2	19,0 3,3	12,8 2,2
	Postglomerularis ellenállás Hgmm. min. ml^{-1}/g	12,0 0,8	12,0 0,8	14,3 2,0	14,3 2,0
VELŐ	Praeglomerularis ellenállás Hgmm. min. ml^{-1}/g	11,8 2,4	1,4 0,4	24,1 3,5	15,7 4,5
	Postglomerularis ellenállás Hgmm. min. ml^{-1}/g	26,1 3,1	26,1 3,1	39,6 8,0	39,6 8,0

* S. E.

A fellépő haemodynamikai változások ellenben felvetik egy másik mechanizmus lehetőségét. A praeglomerularis ellenállás vérnyomásemelkedésnek megfelelő fokozódása, változatlan postglomerularis ellenállás mellett, a corticalis glomerulusokban a nyomást, s így a filtrációt carotis elzárás alatt is a kontroll szinten tartja. Ezzel szemben a postglomerularis ellenállás emelkedése a JM glomerulusokban a nyomás és így a filtráció növekedésére vezet, ami a diuresis fokozódását eredményezheti.

Összefoglalás

A vese kéreg- és velőkeringésének autoregulációját vizsgálták izotóp (^{86}Rb és ^{42}K) frakcionálási módszerrel nembutállal altatott kutyákon normál állapotban és kétoldali carotis elzárás alatt.

Megállapították, hogy a kéregkeringés tökéletes autoregulációjával szemben a velőkeringés csökkent autoregulációt mutat. Ez a kéreg- és velőerek azonos fokú reakciókészsége mellett azzal magyarázható, hogy a praeglomerularis ellenállás a velőben az összellenállás kisebb frakcióját képezi, mint a kéregben.

Carotis elzárás alatt a kéregellenállás a vérnyomásemelkedésnek megfelelően, a velőellenállás pedig annál kifejezettebben nő. Ebből arra következtetnek, hogy a reflektorikus vasoconstrictio a kéregben a praeglomerularis arteriolákra korlátozódik, a velőben viszont a postglomerularis érszakaszra is kiterjed.

A carotis polyuria a velőkeringés csökkent autoregulációjával nem magyarázható. A postglomerularis ellenállás fokozódása a velőben carotis elzárás alatt viszont a iuxtamedullaris glomerulusokban a nyomás és így a filtráció növekedésére vezet, ami a diuresis fokozódását eredményezheti.

IRODALOM

Bálint, P. és *R. Châtel:* Acta physiol. Acad. Sci. Hung. **28,** 363 (1965).
Bálint, P., A. Fekete, L. Molnár és *É. Szőcs:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **327,** 274 (1971).
Bartha, J., T. Harza és *L. Hársing:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **288,** 315 (1966).
Beznák, A. B. L. és *G. Liljestrand:* Acta physiol. scand. **26,** 86 (1952).
Carriere, S. és *J. Friborg:* Am. J. Physiol. **217,** 1708 (1969).
Chatel, R.: Proc. Internat. Union Physiol. Sci. **9,** 623 (1971).
Cort, J. H. és *B. Lichardus:* Physiol. Bohemoslov. **12,** 291 (1963).
Forster, R. P. és *J. P. Maes:* Am. J. Physiol. **150,** 534 (1947).
Gertz, K. H., J. A. Mangos, G. Braun és *H. D. Pagel:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **288,** 369 (1966).
Guyton, A. C., I. J. Scanlon és *G. G. Armstron:* Fed. Proc. **11,** 61 (1952).
Hársing, L. és *K. Pelley:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **285,** 302 (1965).
Hársing, L., G. Szántó és *J. Bartha:* Am. J. Physiol. **213,** 935 (1967).
Hollenberg, N. K., M. Epstein, R. D. Guttmann, M. Conroy, R. I. Basch és *Janssen, S.:* J. Appl. Physiol. **28,** 312 (1970).
Janssen. S.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **235,** 523 (1935).
J. P. Merrill: Pflügers Arch. ges. Physiol. **235,** 523 (1935).
O'Connor, W. J.: Quart. J. exp. Physiol. **40,** 237 (1955).
Pomeranz, B. H., A. G. Birtch és *A. C. Barger:* Am. J. Physiol. **215,** 1067 (1968).
Thurau, K.: Am. J. Med. **36,** 698 (1964).
Thurau, K. és *P. Deetjen:* Pflügers Arc. ges. Physiol. **274,** 567 (1962).
Thurau, K., P. Deetjen és *K. Kramer:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **270,** 270 (1960).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinikája, Budapest

INTRARENALIS KERINGÉS ÉS RENIN SECRETIO RENOVASCULARIS ÉS ESSENTIALIS HYPERTONIÁBAN*

KÁLLAY KÁLMÁN, GAZSÓ JÓZSEF, KOCSIS FERENC és VARGA I. JÁNOS

Közlésre érkezett: 1972. VII. 19.

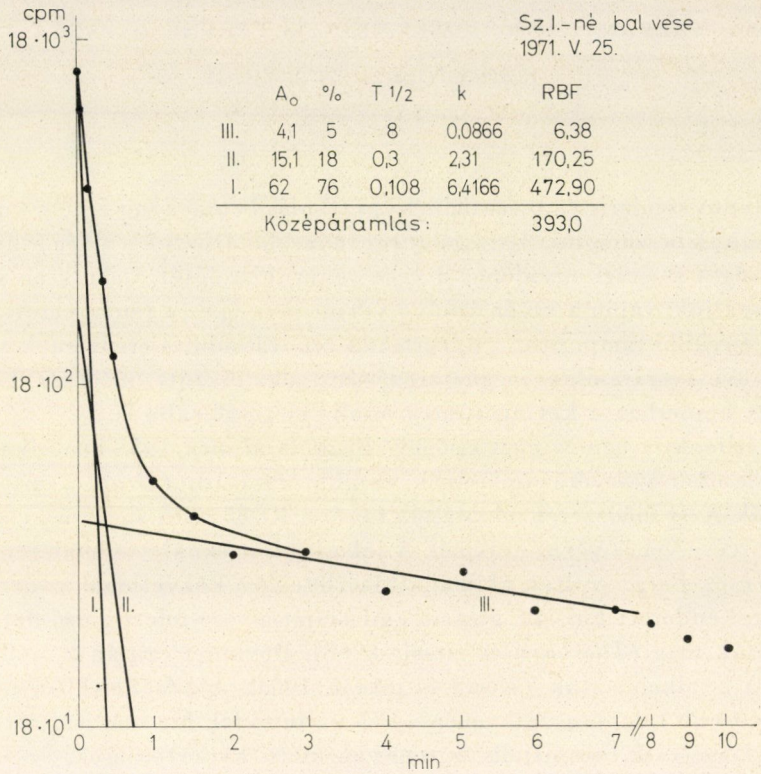
Renovascularis és essentialis hypertoniás betegeken végzett vizsgálatokról kívánunk beszámolni. A vizsgálat során meghatároztuk a vesén átáramló vérmennyiséget és ezzel egyidőben a vese renin termelését. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, vajon a vesén átfolyó vérmennyiség és a renin secretio ismerete nyújt-e további támpontot a hypertonia renovascularis eredetének tisztázásában. A vesevéráramlás meghatározására alkalmazott módszer betekintést engedett emberben a keringés intrarenalis megoszlásába is.

Radioaktív nemes gázt elsőnek *Brun* és *Munck* 1955-ben alkalmaztak, anuriás ember vesevéráramlásának meghatározására *(Brun* és mtsai, 1955). A szerzők *Kety* módszerét adaptálták vesére, Kr-85 beta sugárzását mérték artériás és vese-vénás vérmintákban. A jelenleg is használatos módszer első leírói *Thorburn* és *Barger* voltak akik állatkísérletekben közvetlenül az arteria renálisba fecskendezett Kr—85 gamma emisszióját a vese felett külső detektálással határozták meg *(Thorburn* és mtsai, 1963). Röviddel ezután a módszert már emberen is alkalmazták *(Kemp* és mtsai, 1963). A későbbiekben a kryptont az előnyösebb tulajdonságú xenon—133 váltotta fel. Ma már ismeretes néhány adat egészségesek, essentialis és renovascularis hypertoniások, vese-trasplantáltak és acut vese-elégtelenségben szenvedők vese véráramlásáról és ennek intrarenalis megoszlásáról *(Ladefoged*, 1966., *Rosen* és mtsai, 1967. *Rosen* és mtsai, 1968., *Hollenberg* és mtsai, 1968., *Hollenberg* és mtsai, 1969., *Hollenberg* és mtsai, 1969., *Pedersen* és *Ladefoged*, 1969., *Ladefoged* és *Pedersen*, 1969., *Ladefoged* és *Winkler*, 1970).

A módszer lényege az, hogy ha physiologiás sóban oldott Xe—133-at fecsekendezünk be hirtelen a veseartériába, akkor a gázt a szövetek a vér és a szövetek közötti megoszlási hányadosnak megfelelően felveszik, majd fokozatosan újra leadják. A vese felett detektálható aktivitás csökkenés *(1. sz. ábra)* a véráramlás függvényében zajlik le és multiexponentiális görbének felel meg, melynek egyes komponensei a vese anatómiailag különböző részeinek egymás-

* A dolgozat Kállay Kálmán, az MTA Orvosi Tudományok Osztálya által 1972. május 10-én tartott tudományos ülésén elhangzott előadásának nyomán készült.

tól nagymértékben különböző véráramlását reprezentálják. Az eredeti görbét logaritmikus ábrázolásban, szerkesztéssel 3 vagy 4 egyenesre bonthatjuk fel, melyek felezési ideiből a vese egyes részein áthaladó vérmennyiség kiszámítható. Az I. komponens a kérgi áramlásnak, a II. és III. a külső, ill. belső velő áram-



1. ábra. Vesevéráramlás meghatározása Xe-133 módszerrel. I., II., III.: a véráramlás komponensei. A_0: szerkesztett kezdeti aktivitás (az egyes komponensek metszéspontja $t = 0$ időpontban). %: a kezdeti aktivitás %-os megoszlása. *T* 1/2: felezési idő, min. *k* = a komponensek meredeksége. RBF: a komponenseknek megfelelő véráramlás, ml/min/100 g.

lásának felel meg. A IV. komponens, melyet legtöbben, — pontatlansága miatt a számításból mellőznek, a vese körüli zsírszövet áramlásának felel meg. Megfelelő időpontokban készült fagyasztott metszeteken autoradiographiával igazolni lehet azt, hogy az egyes komponensek regisztrálásakor a vesében található radioaktivitás valóban a vese megfelelő rétegeiben helyezkedik el. (*Thorburn* és mtsai, 1963). Az állatkísérleti méréseket emberen, gamma kamerával végzett vizsgálatokkal is megerősítették (*Blaufox* és mtsai, 1970). A Xe—133 módszerrel számított közép-áramlás kitűnő egyezést mutatott elektromágneses áramlásmérővel vagy a vénás kifolyás közvetlen mérésével nyert ered-

ményekkel *(Ladefoged* és mtsai, 1965., *Lewis* és *Fritjofsson*, 1968., *Schulz* és mtsai, 1969).

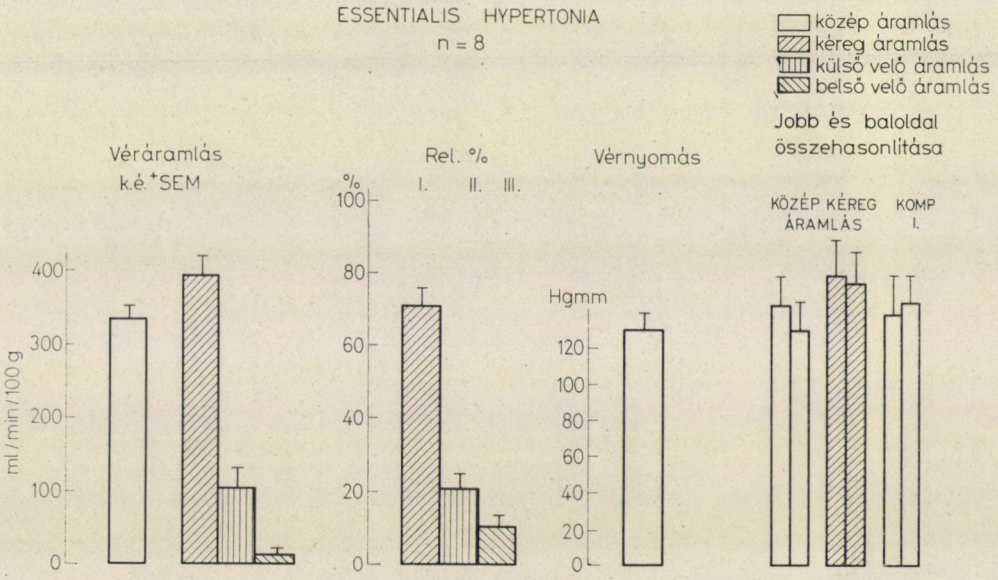
Magunk 8 essentialis hypertoniás betegen az alábbi eredményeket nyertük (középérték, ± SEM), *(2. sz. ábra)*:

Középvérnyomás,	Hgmm: 130,5±8,73
Vesevéráramlás,	ml/min/100 g
közép	336,0±26,4
kéreg	393,8±27,5
külső velő	114,0±26,9
belső velő	28,4±9,6

A közép-áramlást (mean blood flow) *Ladefoged* (1966) módszerével számítottuk.

A Xe—133 módszerrel meghatározható az is, hogy a vesén átáramló vér hány százaléka perfundálja az egyes kompartmenteket (kezdeti megoszlás). E szerint

komp. I. („kérgi") áramlás volt a vese 71±5,4%-ában,
komp. II. (külső velő) áramlás volt a vese 21±4,4%-ában,
komp. III. (belső velő) áramlás volt a vese 11,0±2%-ában.



2. ábra. **Vesevéráramlás és intrarenalis keringés essentialis hypertoniában. Az ábra bal oldalán a jobb és a bal vese együttesen kezelt adatait tüntettük fel, az ábra jobb oldalán szerepel a jobb és a bal oldal összehasonlítása.**

Eredményeink jó egyezést mutatnak az irodalmi adatokkal:

esetsz.	közép	kéreg	komp. I., %	
	áramlás, ml/min/100g			
12	268±34	533±32	87,6±1,9	Blaufox, 1970
12	239±12	470±42	79,6±2,6	Blaufox, 1970*
12	342±18	454±32	76 ±2,5	Hollenberg, 1969
6		538±86	92	Pedersen, 1969**
11	197±13	250±16	78	Ladefoged, 1969
10		373	69	Rosen, 1968

* alacsony Na diéta
** normotensiv csoport

A Xe—133 módszer megbízhatóságát mutatta, ha essentialis hypertoniás csoportunkban a két oldal eredményeit hasonlítottuk össze. A két oldal között statisztikai eltérést nem találtunk. *(2. sz. ábra).*

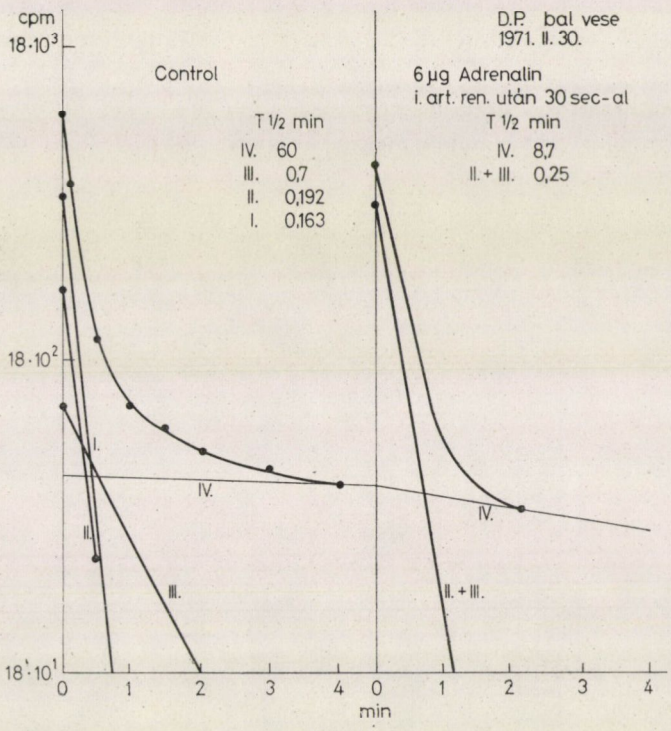
	jobb vese	bal vese
közép-áramlás	364±41	324±39
kéreg	403±46	390±42
komp. I., %	70,3±11	72,8±7

A módszer érzékenységét tapasztalhattuk akkor, amikor a vese véráramlás meghatározása után két essentialis hypertoniás betegnek 6 μg adrenalint fecskendeztünk be intra art. renalisan és ezután 30 mp-el újabb Xe-görbét vettünk fel. Egyik ilyen mérésünket a *3. sz. ábrán* tüntettük fel. Mindkét betegben jelentősen csökkent a közép-áramlás, a controll érték 62, ill. 39%-ára. A „kérgi" komponens eltünt, az egyik esetben a külső velő áramlás növekedett, a másikban kissé csökkent. Hasonló eredményre jutottak *Epstein* és mtsai is (1970).

5 renovascularis hypertoniás beteget volt alkalmunk vizsgálni (3 veseart. stenosis, 1 teljes veseart. occlusio, 1 vese hypoplasia). A vese véráramlás intrarenalis megoszlására vonatkozó eredményeink a következők *(lásd 4. sz. ábrán* is):

Középvérnyomás, Hgmm: 148,8±4,14

Vesevéráramlás, ml/min/100 g	kóros oldal	ép oldal
közép	272,2±59	298,4±60,1
kéreg	455,8±64,5	401,6±56,5
külső velő	97,5±24,1	99,3±38
belső velő	7,5±3,9	9,6±1,9



3. ábra. Adrenalin hatása az intrarenalis keringésre (A 4—10. percben mért aktivitások nincsenek feltüntetve).

A vesevéráramlás kezdeti megoszlása:

	kóros oldal	ép oldal
komp. I.	64,8±10,8	67,6±6,7
komp. II.	28,6±10,4*	17,6±0,32**
komp. III.	7,0± 3,47	5,0±0,58**

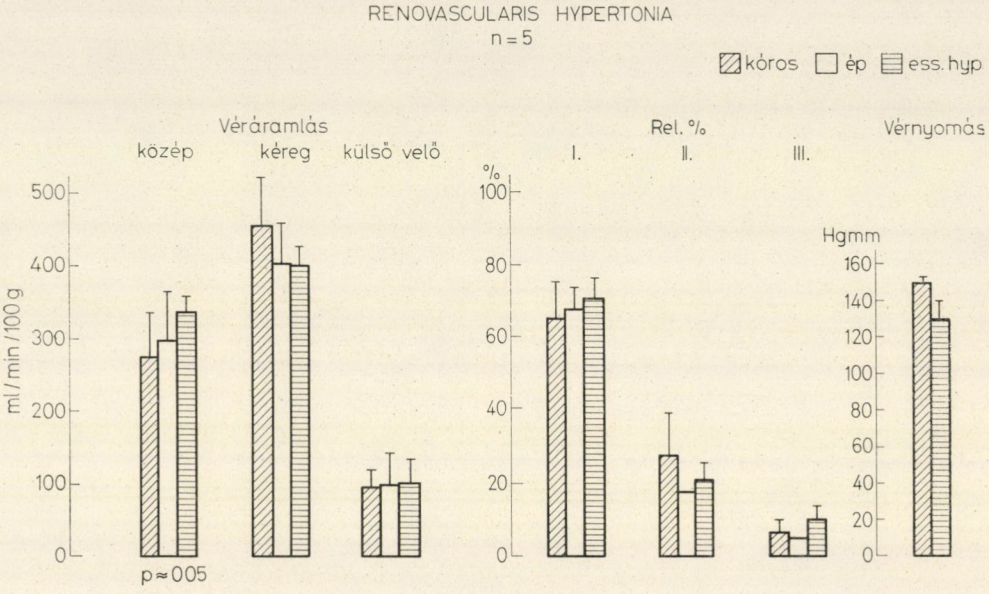
* : 4, ** : 3 beteg átlaga

Az essentialis és renovascularis csoportot összehasonlítva megállapíthattuk *(4. sz. ábra)*, hogy renovascularis hypertoniások kóros oldali vesevéráramlása significansan alacsonyabb, mint essentialis hypertoniásoké. A kérgi áramlásban és a kezdeti %-os megoszlásban statisztikai eltérést nem találtunk.

Renovascularis hypertoniában Xe—133-l végzett vese véráramlás meghatározásokról *Ladefoged* és *Pedersen* (1969) számolt be, akik 54 betegben a kóros oldalon 219, az ép oldalon 251 ml/min 100 g-os közép-áramlást, 280, ill. 320 ml/min/100 g-os kérgi áramlást találtak. A kezdeti megoszlás mindkét olda-

lon 80% körül volt. Eredményeik lényegesen alacsonyabbak azoknál, melyeket egészségesekben találtak, de megegyeznek essentialis hypertoniában észlelt értékeikkel.

A veno-arteriosus renin aktivitás különbség meghatározása céljából, közvetlenül a vese véráramlás meghatározása előtt, vért vettünk mindkét



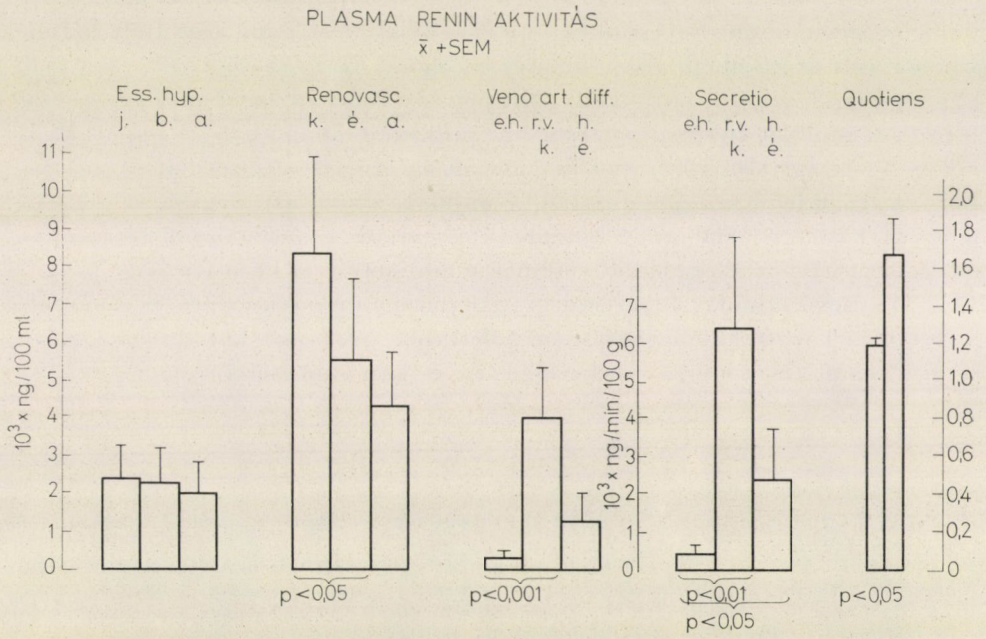
4. ábra. Vesevéráramlás és intrarenalis keringés renovascularis hypertoniában.

vesevénából és az aortából. Ilyen módon alkalmunk nyílt essentialis és renovasculáris hypertoniában a tényleges renin secretio meghatározására. A plasma renin aktivitást *Boucher* (1964) módszerével határoztuk meg. A számszerű értékek ng Angiotensin II/100 ml plasma, 3 órás inkubatiora vonatkoznak. A renin secretio a veno-arteriosus renin aktivitás különbség és az arteriás haematocrit alapján a közép vese-véráramlásból számított plasma áramlás szorzata, nagyságrendje ng Angiotensin II/min/100 g.

Eredményeink a következők *(5. sz. ábra)*:

	Plasma renin aktivitás		
	vesevéna		aorta
	jobb	bal	
ess. hypertonia, n=6	2427±894	2287±804	2090±732
	kóros old.		ép old.
renovasc. hyp., n=5	8267±2643	5528±2162	4283±1439

Essentialis hypertoniában a vese vénás és az arteriás vér renin aktivitása között statisztikai eltérés nincs. Renovasculáris hypertoniásokban a kóros oldali vese vénás vérének renin aktivitása 5%-os szinten eltér az ép oldaltól, ill. az artériás vértől.



5. ábra. Plasma renin aktivitás és renin secretio essentialis és renovascularis hypertoniában. j: jobb vesevéna, b: bal vesevéna, a: aorta, k: kóros oldal, é: ép oldal, e. h.: essentialis hypertonia, r. v. h.: renovascularis hypertonia, quotiens, bal oszlop: vesevénás renin aktivitás hányados (nagyobb/kisebb) e. h.-ban, quotiens, jobb oszlop: vesevénás renin aktivitás hányados (k./é.) renovascularis hypertoniában.

Veno-arteriosus renin aktivitás különbség:

renovasc. hypertonia, n=5		ess. hypertonia, n=12
kóros old.	ép old.	
3984±1326	1273±742	295±100 *

*: signif. eltér kóros oldaltól

Renin secretio:

renovasc. hypertonia, n=5		ess. hypertonia, n=11
kóros old.	ép old.	
6462±2323	2323±1349	401±134 **

**: signif. eltér kóros és ép old.-tól.

Renovascularis hypertoniában a kóros és az ép oldali vesevéna renin aktivitásának quotiense 1,67 volt, ez 5%-os szinten eltér az essentiális hypertoniások középértékétől (1,20).

Eredményeink arra mutatnak, hogy renovasculáris hypertoniában nemcsak a kóros, hanem az ép oldali vese renin secretioja is magasabb, mint essentialis hypertoniában. Betegeinkben a kóros oldali vese renin secretioja háromszorosa volt az ép oldali vese renin secretiojának és 15-szöröse volt essentialis hypertoniások renin secretiojának. Megjegyzést érdemel azonban, hogy a renin secretiot mindkét betegcsoportban ún. provokált állapotban (3 napon át 10 maeq Na-ot tartalmazó étrend és napi 50 mg dihydrochlorothiazid) mértük. Folyamatban levő vizsgálatainkkal kívánjuk tisztázni azt, hogy basalis körülmények között is található-e különbség essentialis hypertoniások és renovascularis hypertoniások ép oldali veséinek renin secretioja között.

A vesevéráramlás intrarenalis megoszlásában renovascularis és essentialis hypertonia között különbséget nem találtunk, Nem volt kimutatható correlatio a renin secretio és a vesekeringés egyes komponensei között.

IRODALOM

Blaufox, M. D., Fromowitz, A., Gruskin, A., Meng, Ch. és *Elkin, M.:* Am. J. Physiol. **219,** 440 (1970).
Blaufox, M. D., Fromowitz, A., Lee, H. B., Meng, Ch. és *Elkin, M.:* Circulat. Res. **27,** 913 (1970).
Boucher, R., Veyrat, R., De Champlain, J. és *Genest, J.:* Canad. med. Ass. J. **90,** 194 (1964).
Brun, C., Crone, C., Davidson, H. G., Fabricius, J., Hansen, A., Tybjaerg Lassen, N. A. és *Munck, O.:* Proc. Soc. exp. Biol. Med. **89,** 687 (1955).
Epstein, M., Hollenberg, N. K. és *Merrill, J. P.:* Proc. Soc. exp. Bio. Med. **134,** 720 (1970).
Hollenberg, N. K., Epstein, M., Rosen, S. M., Basch, R. I., Oken, D. E., és *Merill, J. P.:* Medicine (1968). **47,** 455 (1968).
Hollenberg, N. K., Epstein, M., Basch, R. I., Conch, N. P., Hickler, R. B., és *Merrill, J. P.:* Am. J. Med. **47,** 855 (1969).
Hollenberg, N. K., Epstein, M., Basch, R. I. és *Merrill, J. P.:* Am J. Med. **47,** 845 (1969).
Kemp, E., Hoedt-Rasmussen, K., Bjerrum, J. K., Fahrenkrug, A. és *Ladefoged, J.:* Lancet I: 1402 (1963).
Ladefoged, J.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. **18,** 299 (1966).
Ladefoged, J. és *Pedersen, F.:* Clin. Sci. **37,** 253 (1969).
Ladefoged, J. és *Winkler, K.:* Scand. J. Clin. Lab. Invest. **26,** 83 (1970).
Ladefoged, J., Pedersen, F., Dontheil, V., Deetjen, P. és *Selkust, E. E.:* Pflügers Archiv. **284,** 195 (1965).
Lewis, D. H. és *Fritjofsson, A.:* Scand. J. Urol. Nephrol. **2,** 62 (1968).
Pedersen, F. és *Ladefoged, J.:* Scand. J. Clin. Lab. Invest. **23,** 291 (1969).
Rosen, S. M., Truniger, B. P., Kriek, H. R., Murray, J. E. és *Merrill, J. P.:* J. Clin. Invest. **46,** 1239 (1967).
Rosen, S. M., Hollenberg, N. K., Dealy, J. B. Jr. és *Merrill, J. P.:* Clin. Sci. **34,** 287. (1968).
Schulz, V., Schwarz, W. és *Hutten, H.:* Pflügers Archiv. **312,** 206 (1969).
Thorburn, G. D., Kopald, H. H., Herd, J. A., Hollenberg, N. K., O'Morchoe, Ch. C. C. és *Barger, A. C.:* Circ. Res **13,** 290 (1963).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Élettani Intézete, Budapest

VASOACTIV ANYAGOK HATÁSA A VESEKERINGÉSRE ÉS VIZELETELVÁLASZTÁSRA*

KÖVÉR GYÖRGY, TOST HILDA és SZŐCS ÉVA

Közlésre érkezett: 1972. VII. 19.

A testnedvek összes ozmotikus aktivitása és térfogata gyakorlatilag állandó, annak ellenére, hogy a szervezetbe bevitt só és víz mennyisége széles határok között változik. A vesék só és vízürítésében bekövetkező gyors változások biztosítják a testnedvek térfogatának és összetételének állandóságát.

de Wardener és mtsai (1961), *de Wardener (1969)* kísérletei bizonyítják, hogy a glomerulus működés és aldosteron aktivitás változásai a vesék só-kiválasztásának fokozódását extracellularis isosmotikus hypervolaemiában nem kielégítően magyarázzák.

Earley és Friedler (1965, 1966), *Martino és Earley (1967, 1968)* vizsgálatai vetik fel a gondolatot, hogy a vese kapillaris keringése befolyásolja a vese tubularis nátrium reabszorpcióját. Ezt jól alátámasztja *Nizet (1968)*, *Nizet és mtsai (1968)* megfigyelése, aki a vesében a nátrium visszaszívódás csökkenését észlelte, ha a perfúziós vér kolloid ozmotikus nyomását fiziológiás sóoldat hozzáadásával csökkentette, vagy *Earley és mtsai (1966)* észlelése, akik a plasma ozmotikus nyomás növelésével növelték a tubularis nátrium visszaszívódást.

Lewy és Windhager (1968), *Windhager és mtsai (1969)* mikropunkciós vizsgálatokkal igazolták, hogy a transztubularis, a kapillaris és a tubulus lumenében levő hydrosztatikus nyomáskülönbség befolyásolhatja a proximalis tubulus nátrium reabszorpciós kapacitását.

A glomerulusokban, a peritubularis kapillarisokban uralkodó hydrosztatikus nyomásviszonyokat az intrarenalis haemodynamika, a prae- és postglomerularis erek kaliber-változásai szabják meg.

A fiziológiásan előforduló vasoactiv anyagok szerepet játszhatnak a vesék só- és vízürítésének szabályozásában, részint azzal, hogy változtatják a glomerulusban az effektív filtrációs nyomást, így a glomerulus filtrációt, részint pedig azzal, hogy a peritubularis kapillaris nyomás változtatásával befolyásolják a tubularis nátrium- és víztranszportot.

* A dolgozat az MTA Orvosi Tudományok Osztálya által, 1972. május 10-én tartott tudományos ülésen elhangzott előadás nyomán készült.

Jelen vizsgálatainkban közvetlenül a vese arteriába infundált, fiziológiásan előforduló vasoactiv anyagok vese haemodynamikára és vizeletelválasztásra kifejtett hatását tanulmányoztuk.

Módszerek

Kísérleteinket 12—25 kg súlyú, vegyesen hím és nöstény kutyákon végeztük, amelyek közül két sorozat állatait (acetylcholinos és bradykinines) 0,10 g/kg chloralozéval, másik két sorozat állatait (angiotensines és noradrenalinos) 25 mg/kg intravenásan adott Nembutallal altattuk.

Mivel a chloraloz altatáskor az állatok testsúly kg-ként 10 ml testmeleg fiziológiás sóoldatot kaptak intravenásan (ebben volt oldva a chloraloz), a másik két állatcsoportban is azonos mennyiségű fiziológiás sóoldatot adtunk intravenásan, így állatainkban enyhe fiziológiás só diurezist hoztunk létre.

Altatás után lumbalis metszésből feltártuk a bal vesehilust és a bal vena renalist szilikonozott gumicső segítségével a bal vena jugularis externával anastomozáltattuk, így közvetlenül mérhettük a vesén átáramló vérmennyiséget a veséből kifolyó vérrel. A véralvadás meggátlására az állatok 0,1 ml/kg heparint kaptak intravenásan.

A vizeletet supravesicalisan az ureterbe kötött polyetilén katéterrel gyűjtöttük a két veséből külön-külön.

Az arteriás vérnyomást az egyik arteria femoralisban mértük higanyos vérnyomásmérővel.

Az állatok előadagban paraamino-hippursavat (PAH) és kreatinint kaptak olyan mennyiségben, hogy a plasma koncentráció 3 mg%, illetve 10 mg% legyen. A fenntartó adagot állandó infúzióban adtuk intravenásan, 0,25 ml/kg/perc mennyiségben, fiziológiás sóoldatban oldva.

Az egyensúly kialakulására 45 percet vártunk. Az egyensúly kialakulása után 3 egymástkövető 10 perces periódusban gyűjtöttük a vizeletet a két veséből külön-külön. Minden periódus közepén mértük a vesén átáramló vérmennyiséget mérőhenger és stopper-óra segítségével. Arteriás és vese-venás vérmintát vettünk.

A 3 kontroll periódus után vékony tűn keresztül közvetlenül a vese arteriába infundáltuk a vasoactiv anyagokat 1 ml fiziológiás sóoldatban oldva, a táblázatokban feltüntetett mennyiségben. Az infúzió megindítása után 5 vagy 10 percet vártunk és újra 3 periódusban 10—10 percig gyűjtöttük a vizeletet, meghatároztuk a vesén átáramló vérmennyiséget.

A vizelet és plasma PAH tartalmát *Smith és mtsai (1945)*, a kreatint *Popper és mtsai (1937)* módszerével határoztuk meg. A nátrium tartalmat lángfotométerrel, az összes ozmotikus aktivitást Advanced ozmométerrel, illetve kryoscopiásan mértük.

A clearanceket (C_{PAH} és C_{kraeat}) és extrakciót (E_{PAH}) a szokásos formulával számoltuk.

Mivel kísérleteinkben a kontroll periódusok alatt és a vasoactiv anyagok infúziója után 5—10 perccel a veseműködésben statcionarius állapot alakult ki, azaz az azonos kísérleti körülmények között készített periódusokban a veseparaméterek érdemlegesen nem térnek el, így az azonos periódusok veseparamétereit összevontuk.

A vasoactiv anyagok hatására fellépő veseműködés változásokat a kontroll periodusokban észlelt veseparaméter értékek százalékában adjuk meg. A százalékos eltérés szignifikanciáját az egymintás „t" próbával értékeltük ki. Adatainkat a veseellenállás kivételével 100 g vesesúlyra számoltuk.

Eredmények

Az első táblázatban 10 kutyában kapott eredményeink láthatók, amelyekben a bal vese arteriájába 1μg angiotensint (CIBA) infundáltunk percenként. Táblázatainkban mindig a bal vesében nyert veseparamétereket tüntettük fel. Az első oszlopban a kontroll periódusokban nyert értékek átlagát és szórásukat, a második oszlopban az infúziós periódusok alatt észlelt értékeket és szórásaikat adtuk meg. A harmadik oszlopban a százalékos változások, — amelyeket kísérletenként számoltunk, — értékeinek átlagai láthatók, valamint ezeknek a százalékos változásoknak a szórásai. A negyedik oszlopban a P értékeit adtuk meg.

A vesébe infundált angiotensin hatására az arteriás vérnyomás nem változik, amikor a vese összes vascularis ellenállása mintegy 74,6%-kal emelkedik és a direkt mért vesén átáramló vérmennyiség (RBF) 41,6%-kal csökken. Hasonló mértékben csökken a PAH clearance (C_{PAH}) is 44,2%-kal és érdemben nem változik a PAH extrakció (E_{PAH}).

Lényegesen csökken a glomerulus filtráció, a kreatinin clearance (C_{kreat}) 28,9%-kal esik.

A glomerulus filtráció esését a vizeletürítés 59,3%-os és a nátriumürítés 73,2%-os csökkenése kíséri.

A második táblázatban 11 kutyában kapott eredményeik láthatók, amikor a bal arteria renalisba percenként 1 μg noradrenalint infundáltunk.

A vese arteriába infundált noradrenalin hatására az arteriás vérnyomás nem változik. A vese összes érellenállása 15,0%-kal nő, ami matematikailag nem szignifikáns ($P > 0{,}10$) és a vesén átáramló vérmennyiség 12,8%-kal, szignifikánsan alacsonyabb, mint a kontroll periódusokban ($P < 0{,}01$). Érdekes, hogy bár a vesén átáramló vérmennyiség csak enyhén esik noradrenalin hatására, a C_{PAH} jelentősen 30,3%-kal csökken, és az E_{PAH} nem változik.

Kifejezetten csökken a glomerulus filtráció 33,9%-kal, amit a vizeletürítés 34,5%-os és a nátriumürítés 58,7%-os jelentős esése kísér.

I. táblázat

1μg angiotensin infundálva percenként az arteria renalisba

n = 10
$\bar{x} \pm SD$

	kontroll periódusok	infúziós periódusok	változás %-ban	P
Vérnyomás Hgmm	124±15	123±19	−0,18±12,3	> 0,90
$R_{vese/kg}$	1,58±0,37	2,97±0,20	+74,6±32,8	< 0,001
RBF ml/perc	491±120	279±38	−41,6±10,0	< 0,001
C_{PAH}ml/perc	267±58	143±55	−44,2±17,1	< 0,001
E_{PAH}	0,72±0,08	0,75±0,09	+3,6±10,9	> 0,20
$C_{kreat.}$ ml/perc	72±20	48±22	−28,9±24,0	< 0,01
Vizeletürítés ml/perc	2,42±1,70	0,73±0,57	−59,3±26,6	< 0,001
Na-ürítés μEq/perc	400±288	87±90	−73,2±18,8	< 0,001

II. táblázat

1 μg noradrenalin infundálva percenként az arteria renalisba

n = 11
$\bar{x} \pm SD$

	kontroll periódusok	infúziós periódusok	változás%-ban	P
Vérnyomás Hgmm	120±20	116±19	−3,0±8,8	> 0,20
$R_{vese/kg}$	1,52±0,46	1,69±0,46	+15,0±27,5	> 0,10
RBF ml/perc	493±80	425±63	−12,8±11,2	< 0,01
C_{PAH} ml/perc	265±63	177±72	−30,3±25,7	< 0,01
E_{PAH}	0,68±0,09	0,65±0,09	−4,0±9,3	> 0,10
C_{kreat} ml/perc	82±30	52±25	−33,9±25,5	< 0,01
Vizeletürítés ml/perc	2,24±0,88	1,50±0,99	−34,5±38,3	< 0,02
Na-ürítés μEq/perc	334±106	144±110	−58,7±27,2	< 0,001

A *harmadik táblázatban* azok az eredményeink vannak feltüntetve, amelyeket 9 kutyában nyertünk, amikor a vese arteriába percenként 1 mg acetylcholint infundáltunk.

A vese arteriába infundált jelentős mennyiségű acetylcholinból a venás oldalra átjutó mennyiség enyhén, 8,8%-kal, de matematikailag szignifikánsan csökkentette az arteriás vérnyomást.

A veseerek ellazultak acetylcholin hatására és a vese érellenállása 40,9%-kal csökkent, és a vesén átáramló vérmennyiség jelentősen, 51,9%-kal nőtt. Az RBF növekedését nem követi a C_{PAH} emelkedése, a létrejött változás nem szignifikáns (17,4%) és az E_{PAH} 16,7%-kal szignifikánsan csökken ($P < 0,01$).

Acetylcholin infúzió alatt jelentős glomerulus filtráció csökkenést tapasztaltunk, a C_{kreat} 32,2%-kal esett. A glomerulus filtráció csökkenését ebben a kísérletsorozatban nem kísérte a vizeletürítés és a nátriumürítés csökkenése. Mindkettő átlaga nőtt, a vizeletürítésé 46,1%-kal, a nátriumürítésé 37,7%-kal.

Ezek a növekedések a nagy szórásértékek miatt nem bizonyultak szignifikánsnak ($P > 0{,}20$), ami biztosan megállapítható, hogy sem a vizeletürítés, sem a nátriumürítés nem csökkent.

III. táblázat

1 mg acetylcholin infundálva percenként az arteria renalisba

$n = 9$
$\bar{x} \pm SD$

	kontroll periódusok	infúziós periódusok	változás %-ban	P
Vérnyomás Hgmm	116±8	106±6	−8,8±5,3	< 0,01
$R_{vese/kg}$	1,56±0,41	0,93±0,26	−40,9±26,0	< 0,01
RBF ml/perc	472±110	717±186	+51,9±25,5	< 0,001
C_{PAH} ml/perc	227±66	192±122	−17,4±42,4	> 0,20
E_{PAH}	0,69±0,06	0,57±0,07	−16,7±12,5	< 0,01
C_{kreat} ml/perc	86±30	60±19	−32,2±31,0	< 0,02
Vizeletürítés ml/perc	1,54±0,96	2,28±2,00	+47,1±119,0	> 0,20
Na-ürítés μEq/perc	228±204	281±280	+37,7±102,0	> 0,20

IV. táblázat

0,4 µg bradykinin infundálva percenként az arteria renalisba

$n = 12$
$\bar{x} \pm SD$

	kontroll periódusok	infúziós periódusok	változás %-ban	P
Vérnyomás Hgmm	125±15	120±15	−3,0±9,7	> 0,40
$R_{vese/kg}$	1,58±0,43	1,16±0,36	−25,4±18,2	< 0,001
RBF ml/perc	497±112	643±168	+32,9±26,0	< 0,01
C_{PAH} ml/perc	185±68	197±56	+7,0±29,6	> 0,50
E_{PAH}	0,64±0,08	0,56±0,10	−13,0±10,8	< 0,001
C_{kreat} ml/perc	68±30	62±30	−12,8±19,2	< 0,05
Vizeletürítés ml/perc	2,43±1,80	3,39±2,40	+41,5±70,0	> 0,10
Na-ürítés μEq/perc	261±207	304±230	+23,6±78,5	> 0,40

A *negyedik táblázatban* összefoglalt eredményeink 12 kutyából származnak, amelyek arteria renalisaba 0,4 µg bradykinint (SANDOZ) infundáltunk percenként.

A vese arteriába infundált bradykinin hatására az arteriás vérnyomás nem változott. A veseerekben létrejött vasodilatáció eredményeképpen a vese összes vascularis ellenállása ($R_{vese/kg}$) 25,4%-kal csökkent és az RBF 32,0%-kal emelkedett. Érdekes, hogy a vesén átáramló véráramlás növekedését itt sem kíséri a PAH clearance emelkedése és az E_{PAH} 13,0%-kal szignifikánsan csökken.

A vesébe infundált bradykinin hatására a prae- és postglomerularis erekben fellépő változások eredményeképpen 12,8%-kal, de szignifikánsan csökken a glomerulus filtráció ($P < 0{,}05$).

A glomerulus filtráció csökkenését itt sem kíséri a vizelet-, illetve nátriumürítés csökkenése. Bár az előbbi 41,5%-kal, az utóbbi 23,6%-kal nő, a változások matematikailag nem bizonyultak szignifikánsnak ($P > 0{,}10$, illetve $> 0{,}40$). Ami biztosan állítható, hogy sem a vizelet- sem a nátriumürítés nem csökken.

Megbeszélés

A kísérleteinkben alkalmazott vasoactiv anyagok veseműködésre kifejtett hatása széles körben kutatott. Azonban a kísérleti eredmények összehasonlítását nagyban gátolják a kísérleti körülmények, azaz hogy az anyagok hatását milyen diuretikus állapotban vizsgálták, intravenásan vagy a vese arteriába infundálták, milyen dózist alkalmaztak stb.

Mi vizsgálatainkat enyhe fiziológiás konyhasó diurezisben végeztük és mint a táblázatokban látható a kontroll periódusokban a veseparaméterek jól egyeznek az egyes kísérletsorozatokban. Ez azt mutatja, hogy a kísérleteinkben használt két különböző altatószer a chloraloz és a Nembutal specialis vesehatással nem rendelkezik. Mindkét altatószer természetesen az altatás tényén keresztül befolyásolhatja a veseműködést, de a mechanizmusban érdemleges különbség nincsen.

Összehasonlításra alapot az a jelenség ad, hogy minden kísérletsorozatban csökkent a glomerulus filtráció, függetlenül az infundált anyag milyenségétől és ugyanakkor a vese vizelet- és nátriumürítése változik aszerint, hogy a veseerekben vasoconstrikciót vagy vasodilatációt hozunk létre.

Nem kívánjuk itt az egyes vasoactiv anyagok pontos vesehatását analizálni, amihez dózis-hatás görbék analizise lenne szükséges. Csupán a vese vizelet- és nátriumürítése, valamint a vesehaemodynamika közti kapcsolatot kívánjuk tanulmányozni, akkor ha a vese véráramlásban bekövetkező változások jól észlelhetők és amiből ha nagyon durván is, de tudunk következtetni a peritubularis kapillarisokban uralkodó vérnyomás változásának az irányára.

Ezért úgy gondoljuk, hogy eredményeink megítélésében nem zavar az a tény, hogy az egyes kísérletsorozatokban az állatoknak mindig azonos mennyiségű vasoactiv anyagot infundáltunk és nem vettük figyelembe az állatok testsúlyát.

Az egy kísérletsorozatban levő állatokban, a legkisebb és legnagyobb súlyú kutyákban az alkalmazott dózisok mellett a vasoactiv anyagok hatásában qualitatív különbséget sohasem észleltünk.

Az angiotensin veseérszűkítő és glomerulus filtrációt csökkentő hatását *Corcoran és Page (1940)* figyelték meg először és számos szerző, köztük mi magunk is többször megerősítettük *(Kövér és mtsai (1965, 1967, 1971)* és a vizelet- és nátriumürítés csökkenését a csökkent filtrációnak tulajdonítottuk.

Az angiotensinnek a vesetubulussejtek nátriumtranszportját közvetle-

nül csökkentő hatásáról *Bartha és Szőcs 1970*, *Lovitz és mtsai 1969* közöltek adatokat. Ennek eredményeképpen azonban, angiotensin hatására a vizelet- és nátriumürítés fokozódásának kellett volna bekövetkeznie, ezt a jelenséget az általunk alkalmazott angiotensin dózis mellett sohasem észleltük.

A noradrenalin veseműködésre kifejtett hatásáról *Berne és mtsai (1952)* számolnak be részletesen és eredményeink hasonlóak, mint amit ők írnak le. Itt csak azt az érdekes megfigyelést emelnénk ki, hogy kísérleteinkben a vese összes érellenállása nem változott, az RBF enyhén esett, amikor mind a PAH, mind a kreatinin clearance jelentősen csökkent. A vese érellenállásának változatlansága a matematikai számításokból származhat. Az a jelenség, hogy a vesén átáramló vérmennyiség kisfokú változását a glomerulus filtráció és a C_{PAH} jelentős csökkenése kíséri, arra enged következtetni, hogy a noradrenalin intrarenalis keringés átrendeződést idézett elő a vesében. Ez megegyezhet *Pomeranz és mtsai (1968)* megfigyelésével, akik szerint a veseidegek ingerlése intrarenalis keringés átrendeződést idéz elő.

Az acetylcholin veseműködésre kifejtett hatása függ az alkalmazott dózistól. *Martino és Earley (1968)* a glomerulus filtráció növekedését észlelték az arteria renalisba infundált acetylcholinra, amit a vizelet- és nátriumürítés fokozódása kísért. *Bálint és mtsai (1968)* nem észlelték a glomerulus filtráció változását acetylcholin adás után, amikor a vesén átáramló vérmennyiség lényegesen emelkedett.

Mi magunk sem találtunk glomerulus filtráció csökkenést kisebb acetylcholin adagnál, *(Hársing és mtsai 1964)*. Hasonló megfigyelést írt le *Vander (1964)* és *Harwey (1966)* is.

Jelen eredményeinkkel megegyező adatokat közölnek *Hayslett és mtsai (1970)*, akik a glomerulus filtráció csökkenését és a vizelet- és nátriumürítés jelentős emelkedését észlelték acetylcholin adása után.

Az a tény, hogy a vizeletürítés nő vagy változatlan acetylcholin infúziója alatt, a glomerulus filtráció csökkenés mértékének a függvénye. Nagymértékű glomerulus filtráció csökkenés mellett a változatlan vizeletválasztás relatív növekedést jelent.

Az intrarenalis véreloszlás saját vizsgálataink szerint lényegesen változik acetylcholin infúzió alatt *(Kövér és mtsai 1969)*.

Felvetődik az a kérdés, hogy az acetylcholin befolyásolja a tubulussejtek anyagcseréjét és ezáltal fokozza a vese vizelet- és nátriumürítését. Ezt a hatást ilyen egyértelműen még nem mutatták ki.

Nagy valószínűséggel a direkt tubularis hatás ellen szól a bradykinin infúzió alatt észlelt hasonló veseműködés változás. Nehéz elképzelni, hogy a bradykinin, amelyik az acetylcholintól kémiailag teljesen különböző vegyület, hasonlóképpen a tubularis sejtanyagcsere módosításával gátolná a tubulussejtek nátriumtranszportját.

A bradykinin veseműködésre kifejtett hatásáról *Barac (1957)* számol be

részletesen. *Bergamaschi és Glässner (1964)* a bradykinin intenzív vasodilatator hatását figyelték meg, és *Metz (1963)* a bradykinin vizeletelválasztást fokozó hatását a medullaris vérkeringés növekedésének tulajdonítja. *Webster és Gilmore (1964)* az arteria renalisba infundált bradykininnel (kallidin 10) változatlan glomerularis működés mellett a vizelet- és nátriumürítés fokozódását idézték elő. Hangsúlyozzák, hogy ez a hatás hasonló, mint az acetylcholin vesehatása. Mi magunk az intrarenalis keringés átrendeződésére következtettünk a bradykinin arteria renalisba való infúziója után *(Kövér és mtsai (1968).*

Willis és mtsai (1969) érdekes megfigyeléseket tettek a bradykinin veseműködésre kifejtett hatásáról. Az arteria renalisba történő bradykinin infúzió után a vizelet- és nátriumürítés fokozódását észlelték, változatlan glomerularis működés mellett. Mindez a jelenség azonban elmaradt, ha a vesén átáramló vérmennyiség növekedését az arteriára helyezett szorítóval meggátolták. Eredményeiket tehát az intrarenalis haemodynamika változásának tulajdonítják, amely a proximalis tubulusban fejti ki hatását.

Heidenreich és mtsai (1964), Barraclough és Mills (1965) bradykinin infúziója után a glomerulus filtráció fokozódását észlelték.

Khairallah és Turner (1965) nem tudták kimutatni izolált szövetben a bradykinin nátrium transzportot befolyásoló hatását.

Az irodalmi adatok, valamint azon eredményünk szerint, hogy a két-két teljesen különböző kémiai természetű anyag hasonló módon befolyásolja a veseműködést, kísérleti eredményeinket nem tudjuk az anyagok direkt tubulussejt tevékenységet módosító hatásával magyarázni.

Kísérleti adataink szerint vitathatatlan az a tény, hogy ha a veseerekben a glomerulus filtráció csökkenésével egyidejűleg vasoconstrictiót hozunk létre, akkor a vese nátrium- és vízkiválasztása csökken. Ugyanakkor, ha a vesékben létrejött glomerulus működés csökkenést a veseerekben kifejlődött vasodilatació kíséri, a vesék vizelet- és nátriumürítése nem változik.

Martino és Early (1968) mérték a mély vese-venás nyomás (amely jó indikátora a peritubularis kapillaris nyomásnak) változását acetylcholin és angiotensin infúzió alatt. Megfigyelték, hogy az acetylcholin ateria renalisba való infúziója után a peritubularis kapillarisokban uralkodó hydrostatikus nyomás nő, angiotensinre csökken. Ezért a vese vizelet- és nátriumürítésében bekövetkező változásokért a peritubularis kapillarisokban uralkodó hydrostatikus nyomást teszik felelőssé. Azaz ha a peritubularis kapillarisokban uralkodó Starling-erők a filtrációs erők irányába tolódnak el, a tubulussejtekben csökken a nátrium transzportja, míg a rezorpciós erők dominálnak a nátrium reabszorpciója fokozódik, a vesék só- és vízkiválasztása csökken.

Kísérleteinkben mind a négy sorozatban csökkent a glomerulus filtráció és ha a tubularis reabszorpció absolut mértékét számoljuk, akkor az is csökkent mind a négy kísérleti sorozatban.

Kísérleti eredményeinkből csak azt tudjuk megállapítani, hogy azokban

a kísérletekben, ahol a glomerulus működés csökkenésével egyidejűleg vasoconstrictió jött létre, a tubularis nátrium és víz reabszorpció csökkenés mértéke kisebb, mint azokban a kísérletekben, ahol a vasodilatáció eredményeképpen a peritubularis kapillarisokban uralkodó erők a filtrációs erők javára tolódtak el.

A reabszorpció mértékében bekövetkező kis változás azonban a diurezisben és a vesék nátriumkiválasztásában már tetemes változásként jelentkezett.

Változatlan glomerulus működés mellett ezek a reabszorpció módosulások a vesék nátrium- és vízkiválasztásában széles körű és gyors változásokat eredményezhetnek és magyarázhatják a veseműködés megfelelő alkalmazkodását a homeostasis fenntartásában.

Arra a kérdésre választ adni, hogy a nephron melyik szakaszán történik változás a nátrium és víz transzportjában, ha a vesekeringés egyes szakaszán a nyomásviszonyok megváltoznak, eredményeink alapján nem tudunk.

Hayslett és mtsai (1970) kísérletei alapján valószínűnek tartjuk, hogy ez a proximalis tubulusban következik be. Erre engednek következtetni saját megfigyeléseink is, amelyekben kimutattuk, hogy ha nő a proximalis tubulusban a hydrostatikus nyomás, intenzív izozmotikus rediffúzió van a proximalis tubulusból *(Kövér és mtsai 1972)*.

Elképzelhető, hogy a proximalis tubulusban az aktív transzportfolyamatok mellett a tubulus lumenében és a peritubularis kapillarisokban levő nyomásviszonyok hatására jelentős passiv rediffúzió is van. A rediffundáló oldat a plazmával izozmotikus sóoldat.

Ez a rediffúzió módosulhat a peritubularis kapillarisokban uralkodó nyomásviszonyok megváltozásakor és a vesében jelentős nátrium- és vízürítés változásokat eredményezhet.

Összefoglalás

Közvetlenül az egyik vese arteriába infundált, a szervezetben fiziológiásan is előforduló vasoactiv anyagok hatására létrejött vesehaemodynamikai változások során fellépő veseműködés változást tanulmányozták altatott kutyákban, enyhe fiziológiás só diurezisben.

1. Angiotensin infúzió hatására a veseerekben fellépő vasoconstrikció a vesevéráramlás, a glomerulus filtráció, a víz- és nátriumürítés csökkenését eredményezi.

2. A noradrenalin, amely ugyancsak érszűkítő hatású a veseerekben, a vese funkciós paramétereit hasonló módon befolyásolja, mint az angiotensin.

3. Az alkalmazott dózisú acetylcholin infúzió hatására a vesevéráramlás fokozódik, a glomerulus filtráció hasonló mértékben csökken, mint az angiotensin hatására, de a vese nátrium- és vízürítése nem változik.

4. Bradykinin infúzió hatására a vesevéráramlás fokozódik, a glomerulus filtráció csökken, a víz- és nátriumürítés változatlan.

Az eredmények arra engednek következtetni, hogy a postglomerularis

érszakaszokban fellépő keringési változások a glomerulus filtráció nátrium- és vízürítésre kifejtett primer hatását módosíthatják.

Feltételezik, hogy a peritubularis kapillarisokban uralkodó Starling-erők a proximalis tubulusban befolyásolják a víznek és nátriumnak az esetleges passív rediffúzióját.

IRODALOM

Bálint, P., Châtel, R., Forgács, I. és *Visy Mária:* Acta Physiol. hung. **33,** 1 (1968).
Barac, G.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **151,** 1771 (1957).
Bartha, J. és *Szőcs. Éva:* Acta Physiol. hung. **38,** 151. (1971).
Barraclough, M. A. és *Mills, J. H.:* Clin. Sci. **28,** 69 (1965).
Berne, R. M., Hoffman, W. K., Kagan, A. jr. és *Levy, M. N.:* Amer. J. Physiol. **171,** 564 (1952).
Bergamaschi, M. és *Glässner, A. H.:* Circulat. Res. **15,** 371 (1964).
Corcoran, A. C. és *Page, I. H.:* Amer. J. Physiol. **130,** 335 (1940).
de Wardener, H. E., Mills, J. H., Clapham, W. F. és *Hayter, C. J.:* Clin. Sci. **21,** 249 (1961).
de Wardener, H. E.: Brit. Med. J. **3,** 611 (1969).
Earley, L. E. és *Friedler, R., M.:* J. Clin. Invest. **44,** 1857 (1965).
Earley, L. E. és *Friedler, R. M.:* J. Clin. Invest. **45,** 542 (1966).
Harvey, R. B.: Amer. J. Physiol. **211** 487 (1966).
Hársing, L., Kövér, Gy., Mályus, M., Tóth Gizella és *Harza, T.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **281,** 346 (1964).
Hayslett, J. P., Domoto, D. T., Kashgarian, M. és *Epstein, F. H.:* Amer. J. Physiol. **218,** 880 (1970).
Heidenreich, O., Keller, P. és *Kook, Y.:* Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol. **247,** 243 (1964).
Khairallah, P. A. és *Turker, H. K.:* Pharmacologist **7,** 152 (1965).
Kövér, G., Mályusz, M., Éllő Erzsébet és *Szőcs Éva:* Acta Physiol. hung. **28,** 53 (1965).
Kövér, G., Harza, T., Szőcs Éva és *Temler Éva:* Acta Physiol. hung. **31,** 331 (1967).
Kövér, G., Szőcs Éva és *Templer Éva:* Acta Physiol. hung. **33,** 11 (1968).
Kövér, G., Harza, T., Szőcs Éva, Bálint, T. és *Tarján Éva:* Internat. Urol. Nephrol. **1,** 289 (1969).
Kövér, G., Bálint, T. és *Tost Hilda:* Internat. Urol. Nephrol. **3,** 271 (1971).
Kövér, G., Morel, F. és *Philipe Paulette:* Acta Physiol hung. (1972). in press.
Lewy, J. E. és *Windhager, E. E.:* Amer. J. Physiol. **214,** 943 (1968).
Lowitz, H. D., Stumpe, K. O. és *Ochwadt, B.:* Nephron **6** 173 (1969).
Martino, J. A. és *Earley, L. E.:* J. Clin. Invest. **46,** 1963 (1967).
Martino, J. A. és *Earley, L. E.:* Circulation Res. **23,** 371 (1968).
Metz, D. P.: Naunyn Schmiedeberges. Arch. exp. Path. Pharmak. **244,** 405 (1963).
Nizet, A.: Pfluegers Arch. ges. Physiol. **301,** 7 (1968).
Nizet, A. Godon, J. P. és *Mahien, P.:* Pfluegers Arch. ges. Physiol. **304,** 30 (1968).
Pomeranz, B. H., Birtch, A. G. és *Barger, A. C.:* Amer. Physiol. **215,** 1067 (1968).
Popper, H., Mandel, E. és *Mayer, H.:* Biochem. Z. **291,** 354 (1937).
Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. és *Graber, M.:* J. Clin. Invest. **14,** 388 (1945).
Vander, A. J.: Amer. J. Physiol. **206,** 492 (1964).
Webster, M. E. és *Gilmore, J. P.:* Amer. J. Physiol. **206,** 714 (1964).
Willis, L., R., Ludens, J. H., Hook, J. B. és *Williamson, H. E.:* Amer. J. Physiol **217,** 1 (1969).
Windhager, E. E., Lewy, J. E. és *Spitzer, A.:* Nephron **6,** 247 (1969).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikája, Budapest

A VESE ARTERIO-VENOSUS SHUNT-JEI*

NAGY ZOLTÁN

Közlésre érkezett 1972. VII. 19.

Előadásomban a SOTE II. sz. Belgyógyászati Klinikájának Kísérleti Laboratóriumában végzett kutatásokról számolok be. A kísérletek eredményei közleményekben részben már megjelentek, *Nagy, Mészáros és Vaslaki* (1968), *Bencsáth, Nagy, Tornyai és Vaslaki* (1968), *Nagy, Bencsáth, Tornyai és Vaslaki* (1970), *Nagy, Bencsáth, Tornyai és Vaslaki* (1970), *Nagy, Mészáros és Vaslaki* (1970), ill. közlés alatt van, *Nagy, Kalocsai és Mészáros* (1971).

A vese vérkeringését olyan pathologiás állapotokban tanulmányoztuk, amelyeknek közös jellemzője a vérnyomás és a perctérfogat egyes esetekben kevésbé súlyos, másokban igen kifejezett csökkenése. Olyan állapotokat vizsgáltunk, amelyek, vagy amelyekhez hasonlók előfordulásuk gyakorisága miatt a klinikumban nagy jelentőséggel bírnak, különös tekintettel arra, hogy akut veseelégtelenség nem ritka szövődményük. A vizsgált állapotok mindegyike nemcsak pathophysiológiai szempontból, hanem az előbb említettek miatt a mindennapos orvosi gyakorlat szempontjából is érdeklődésre tarthat számot.

A kísérleteket 14 normális vérkeringésű, valamint 64 olyan chloralozeval altatott kutyán végeztük, melyeknek a perctérfogata és vérnyomása a normálisnál alacsonyabb volt. A systemás keringés megváltozásához pylorus-lekötést követő dehydratio, akut kísérletes polyglobulia, véreztetés és tourniquet shock vezetett.

A kísérleti állatok vérnyomását elektromanometerrel, perctérfogatát indicatordiluciós módszerrel mértük. A vese totalis véráramlását (RBF_{DIR}) az esetek többségében az arteria renalison elektromágneses áramlásmérővel, néhány esetben pedig vesevéna kanülálással a vénás kifolyás mérésével állapítottuk meg, de a véráramlást ebben az esetben is elektromágneses áramlásmérővel regisztráltuk. A vese capillaris, nutritiv véráramlásának meghatározásához a *Hársing és Pelley* (1965) által módosított *Sapirstein* (1956, 1958) izotopfrakcionálási eljárást alkalmaztuk. Elvi jelentőséggel bír *Friedman* (1968) azon megállapítása, hogy a rubidium-módszer valamely szerv, ill. szövet capillarisain átfolyt vérmennyiséget méri, azonban azt a vérmennyiséget, amely

* A Magyar Tudományos Akadémián 1972. május 10-én tartott előadás alapján

nem nutritív érpályákon, így pl. arterio-venosus anastomosisokon folyik át, nem méri. *Hársing* (1968) utalt arra, hogy a vese totalis véráramlásának és a rubidium-accumulatioból számított nutritív véráramlásának együttes meghatározásával képet kaphatunk az intrarenalis arteriovenosus shunt-ökön keresztül átfolyt vérmennyiségről. Ha ilyen nem-nutritív, illetve inert érpályák, vagy arterio-venosus communicatiok nincsenek, illetve ezeken keresztül véráramlás nincs, akkor a két módszerrel azonos, vagy mk. módszer hibahatárát figyelembe véve közel azonos véráramlási értékeket kell kapnunk. A 14 normális vérkeringésű kutyán kapott mérési adatokból megállapítottuk, hogy kontrol körülmények között a két, elvileg különböző mérési módszerrel kapott vesevéráramlási érték közel azonos volt, az eltérés közöttük 5%-on belül volt. Ezt fejezi ki a NUTR/DIR hányados 0,95-ös értéke. A két érték egyezése arra is utal, hogy normál állapotban a totalis vesevéráramlás praktikusan in toto a vese capillaris-érrendszerén megy át, és normális körülmények között jelentősebb inert áramlás nincs. A NUTR/DIR hányados csökkenését úgy értelmezzük, hogy a totalis vesevéráramlás egy része rubidiumot nem extraháló pályákon keresztül, a vese-parenchymát elkerülve jut a vénás oldalra. Anélkül, hogy ezeket a nem nutritív, vagy inert communicatiokat anatómiailag definiálnánk, az említett hányados csökkenését intrarenalis shuntáramlás funkcionális bizonyítékaként tekintjük.

A systemás és vesekeringést az alábbi experimentális állapotokban vizsgáltuk:

1. Normális vérkeringésű csoport.

2. 12 kutyán pylorus lekötéssel dehydratiót idéztünk elő. A dehydratiós adatok megállapítására a pylorus lekötés utáni harmadik napon került sor.

3. A dehydratioban mindig bekövetkező haemokoncentrációnak a keringési változások előidézésében pathogenetikai szerep tulajdonítható. Ezért 7 kutyán erythrocyta-transfusióval akut polyglobuliát hoztunk létre, s így ebben a „simulált haemokoncentráció"-s állapotban az emelkedett haematocrit keringési hatásait vizsgáltuk.

4. Véreztetéses hypotonia keringési következményeit három kísérletsorozatban tanulmányoztuk. A H-1 és a H-2 kísérletekben a vérnyomást 60 Hgmm-ig csökkentettük, s reservoire módszerrel ezen a szinten stabilizáltuk. A hypotoniát 45 percen keresztül tartottuk fenn. A H-3 kísérletekben a vérnyomást 40 Hgmm-ig csökkentettük, s ezen a szinten tartottuk ugyancsak 45 percig. A táblázatban feltüntetett adatok a 45. percben mért értékeket mutatják.

5. A tourniquet shockos csoportban 11 kutyán a hátsó végtagokat 4 óra időtartamra ischaemizáltuk. A ligatúra felengedése után kb. 70 Hgmm-ig történő tensio-csökkenésig vártunk, s az áramlási adatokat ekkor határoztuk meg.

6. Az előbbi kísérletet végeztük el 10 olyan kutyán, amelyeknek art.

renalisába még a hátsó végtagok ischaemizálása előtt 1,5 mg/kg testsúly Dibenzyline (R)-t injiciáltunk.

A kísérletekben alkalmazott izotóp-methodika sajátossága, hogy egy kísérletben csak egy meghatározást lehet végezni, ezért a talált áramlási adatokat a normál csoportéhoz hasonlítjuk, és az eltéréseket Student 2 mintás t-testje szerint értékeljük.

Eredmények

Megállapítottuk, hogy az előbbiekben ismertetett állapotok közül a dehydratio, valamint az akut kísérletes polyglobulia kisebb mértékű, a haemorrhagiás hypotonia, valamint a tourniquet shock igen jelentős vérnyomás és perctérfogatcsökkenéshez vezet. A systemás keringés redistributioja mellett szól a normálisnál alacsonyabb renalis frakció. *Az 1. táblázatban* állítottuk össze a systemás keringés egyes parametereit; a vérnyomás (BP), a szívindex (CI), valamint a totalis periferiás keringési ellenállás (TPR) középértékeit ($\bar{x}$) és a középérték standard hibáját (SEM), valamint a normál és egyes kísérleti csoportok közötti significans eltéréseket tüntettük fel ezen a táblázaton.

Amint az 1. táblázatból látható, a systemás keringést jellemző parameterek a shockos csoportokban (haemorrhagiás és tourniquet shock) tértek el legjobban a normálistól. Dehydratioban és kísérletes akut polyglobuliában a systemás vérkeringés csak kisebb, de significans eltérést mutatott a normálistól. Ez, továbbá az a tény, hogy a renalis frakció csak dehydratioban, s ebben is csak a RF_{NUTR} viszonylatában csökkent, indokolja, hogy ezt a kísérleti csoportot a shockos kísérletektől különválasztva vizsgáljuk.

A dehydratioban és az akut polyglobuliában talált, egymáshoz igen közeli systemás keringési értékekben kifejeződő hasonlóságot annak bizonyítékaként értékeljük, hogy dehydratioban a haemoconcentracio (az emelkedett haematocrit) a megnövekedett vérviscositas miatt szerepet játszik az észlelt systemás keringési változások létrehozásában. A *2. táblázatban* a vese vérkeringésének adatait állítottuk össze. Ezekből az adatokból kitűnik, hogy az akut polyglobulia a vese vérkeringésében a dehydratioban találhatóhoz hasonló irányú és nagyságrendű változást idézett elő. A két állapot között azonban lényegbevágó különbség mutatható ki: ellentétben a dehydratioval, polyglobulia hatására a normál állapotnak megfelelő NUTR/DIR hányadost észleltünk és normális maradt a totalis vesevéráramlás kéregfrakciója is *(1. ábra)*, amint ez a CORT/DIR hányados alapján megítélhető. Dehydratioban az alacsony NUTR/DIR hányadosból következtetve jelentős intrarenalis shuntáramlás van, akut polyglobulia az intrarenalis keringésben ilyen természetű átrendeződést nem idézett elő. Az előbbiekben ismertetett eredményeket úgy értékeljük, hogy a haemoconcentracioval megmagyarázhatók azok a keringési változások, amelyek a systemás és vesevérkeringésben bekövetkeznek, azonban a dehydratioban talált inertáramlásért más tényezőket kell felelőssé tenni.

1. táblázat

		BP	CI	TPR
Normál	(N)	146	2633	4592
(SEM)		±7	±151	±275
Dehydratio	(D)	121,5.	2098.	4720
		7,5	112	385
Polyglobulia	(P)	128,6	1825.	5872
		7,2	203	389
Véreztetés	(H—1)	60 ...	1121...	4719
			153	431
Véreztetés	(H—2)	60 ...	1224...	4085
			101	402
Véreztetés	(H—3)	40 ...	873...	3795
			57	253
Tourniquet	(T)	71,4 ...	1308...	4799
shock		4,2	116	593
Tourniquet	(TD)	70,5 ...	1456...	4354
Phenoxybenz.		3,8	120	310

Jelmagyarázat: BP artériás vérnyomás Hgmm
CI szívindex, ml/min/m²
TPR teljes perifériás keringési ellenállás, a vénás nyomást zero-nak véve, szívindex alapján számítva: dyn. sec. cm^{-5}
. $P < 0{,}05$
... $P < 0{,}001$ significans eltérések 2-mintás t-test szerint, a normál csoporthoz viszonyítva

Kísérleteink következő csoportjában a vese vérkeringését olyan experimentalis körülmények között vizsgáltuk, amelyekben a vérnyomás és a perctérfogat igen alacsony volt. Három véreztetéses és két tourniquet shockos kísérletsorozat vesevérkeringési adatait állítottuk össze a *3. táblázatban.* Az itt feltüntetett adatok nemcsak arra utalnak, hogy ezekben a kísérletekben igen jelentős vese-ischaemia következett be, hanem az RBF_{DIR} és az RBF_{NUTR} értékek közötti különbség azt is bizonyítja, hogy a veseparenchyma capillarisrendszeréhez lényegesen kevesebb vér jut el, mivel a totalis vesevéráramlás jelentős része inert pályákon, a megnyílt arterio-venosus shuntökön keresztül folyik el. Véreztetéses és tourniquet shockban az intrarenalis keringési redistributio hasonló ahhoz, amit dehydratioban találtunk.

Abból a feltételezésből kiindulva, hogy haemorrhagiás és tourniquet shockban jelentős sympathicus-aktivitás fokozódás van, a tourniquet shockot létrehoztuk olyan kutyákon is, amelyeknek arteria renalisába a shock kiváltása előtt alpha-receptor bénító phenoxybenzamin-t injiciáltunk. *Gump és mtsai* (1968) szerint az ilyen módon alkalmazott phenoxybenzamin (Dibenzyline) regionalis adrenerg blockádot okoz, *Grandchamp és mtsai* (1971) pedig bizonyították, hogy phenoxybenzamin a véreztetésre bekövetkező intrarenalis keringési redistributiot kivédi. Kísérleteinkben azt találtuk, hogy bár a systemás

keringési parameterek nem tértek el a kezeletlen ischaemiás shockos csoportétól és az RBF_{DIR} értéke sem különbözik significansan attól, amit a phenoxybenzamint nem kapott kísérletekben találtunk, az RBF_{NUTR} és az RBF_{CORT} significansan nagyobb volt, mint a kezeletlen csoportban; az RBF_{DIR} és az RBF_{NUTR} egymáshoz viszonyított aránya pedig a normálisnak megfelelő volt:

2. táblázat

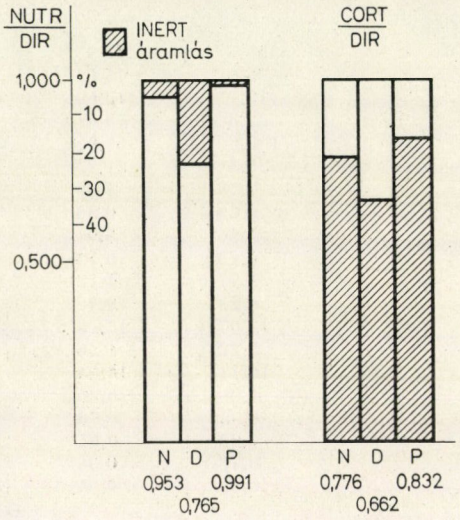
A vese vérkeringésére vonatkozó adatok

	Norm.	*Dehydr.*	*Polyglob.*
RBF_{DIR}	366,5	287,9.	234,1..
ml/min/100 g vese	±25,8	±15,0	±24,9
RBF_{NUTR}	345,7	218,6...	232,8...
ml/min/100 g vese	22,8	18,0	27,3
RBF_{CORT}	400,6	269,9...	278,8..
ml/min/100 g kéreg	25,3	21,2	31,5
RVR_{DIR}	4,18	4,36	5,78..*
	0,29	0,36	0,54
RVR_{NUTR}	4,36	5,91.	5,86.
	0,23	0,54	0,55
RVR_{CORT}	3,77	4,78	4,87
	0,23	0,47	0,43
RF_{DIR}	17,07	17,78	13,69
	1,22	1,36	1,04
RF_{NUTR}	16,11	13,04.	13,57
	1,06	0,80	0,86
NUTR/DIR	0,95	0,76..	0,99**
	0,02	0,05	0,03
CORT/DIR	0,78	0,66.	0,83*
	0,02	0,05	0,03

Jelmagyarázat: RBF vesevéráramlás
DIR = totalis; NUTR = nutritív; CORT = kéreg
RVR renalis vascularis resistencia, a 100 g vesére, ill. 100 g kéregre megadott áramlási értékekből számítva
RF perctérfogat renalis frakciója, a totalis, ill. nutritív vesevéráramlási értékekből számítva
NUTR/DIR a nutritív és totalis véráramlás hányadosa
CORT/DIR a vesevéráramlás kéregfrakciója,
. .. ... $P < 0{,}05$ 0,01 0,001 significans eltérések a normál és dehydratio, valamint normál és polyglobulia között
* ** $P < 0{,}05$ 0,01 significans eltérések a dehydratio és polyglobulia között

a NUTR/DIR hányados értéke nem tért el a normálistól. Normális maradt a CORT/DIR hányados is, s ez bizonyítja, hogy a shock ellenére is normális a vesevéráramlás kéregfrakciója. Az előbbieket úgy értelmezzük, hogy a fokozott sympathicus-aktivitás szerepet játszik az intrarenalis keringési redistributio előidézésében, melyet indirekt módon az is bizonyít, hogy az alpha adrenerg receptorok bénítása a sympathicus tonus-fokozódás gátlásával megakadályozza az intrarenalis keringés átrendeződését.

Kísérleteink eredményei arra is utalnak, hogy véreztetéses és tourniquet shockban igen kifejezett mértékben, dehydratióban és akut polyglobuliában kevésbé kifejezetten a renalis keringési ellenállás fokozódik. Azt is kimutattuk, hogy a phenoxybenzaminnal kezelt tourniquet shockos állatokban a renalis vascularis ellenállás alacsonyabb, mint a nem kezelt ischaemiás shockos csoportban. Amint arra utaltunk, az utóbbiakban jelentős shunt-flow volt kimutatható, Dibenzyline-kezelés viszont a NUTR/DIR hányados tekintetében normális viszonyokat eredményezett. Ebből azt a következtetést vonjuk le,



1. ábra. A NUTR/DIR hányados alapján megállapított inert (shunt-) áramlás, valamint a vesevéráramlás kéreg-frakciója normálisan (N), dehydratioban (D) és akut kísérletes polyglobuliában (P). Inert-áramlás csak dehydratioban jelentkezett.

hogy a sympathicus aktivitás-fokozódás a renalis keringési ellenállás emelkedéséhez vezet, amelynek szerepe lehet az intrarenalis keringési redistributio létrehozásában. Ilyen értelmezésben a kísérleteinkben funkcionális vizsgálatokkal kimutatott inert (shunt) áramlást secunder jelenségnek tartjuk. Magyarázatra szorul az a tény *(3. táblázat)*, hogy polyglobuliában és phenoxybenzaminnal kezelt tourniquet shockban is a normálisnál nagyobb renalis keringési ellenállás található normális NUTR/DIR quotiens mellett. Erre magyarázatot adhat, hogy polyglobulia jelentősen fokozza a vér viscositását, amely a keringési ellenállás emelkedését eredményezheti. A Dibenzyline-vel kezelt ischaemiás csoportra vonatkozóan pedig azt a magyarázatot adjuk, hogy a számított RVR_{NUTR} további csökkenését a totalis vesevéráramlás jelentősebb emelkedése tette volna lehetővé; feltehetően az arteria renalis főtörzsének vasoconstrictioját Dibenzyline az alkalmazott módon és dózisban nem szüntette meg.

3. táblázat

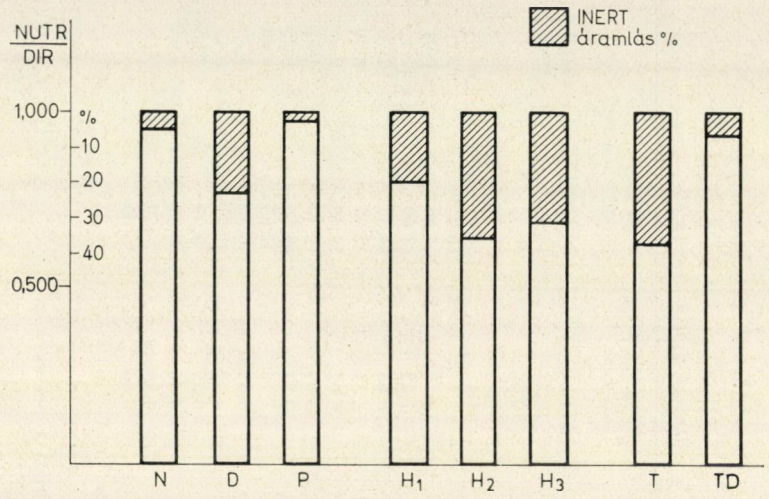
A v e s e vérkeringésére vonatkozó adatok a különböző típusú shockos állapotokban

	Norm.	H–1	H–2	H–3	T	TD
RBF_{DIR} ml/min/100 g vese	366,5 ± 25,8	72,4 ... ± 7,7	111,8 ... ± 19,5	69,8 ... ±11,7	94,2 ... ±16,7	116,3 ... ± 9,4
RBF_{NUTR} ml/min/100 g vese	345,7 ± 22,8	57,7 ... ± 6,0	70,5 ... ± 13,1	48,3 ... ± 8,6	57,4 ... ±10,7	111,1 ... ± 10,3
RBF_{CORT} ml/min/100 g kéreg	400,6 ± 25,3	84,4 ... ±13,1	84,4 ... ± 13,1	58,9 ... ±10,2	89,9 ... ±12,2	142,5 ... ± 11,4
RVR_{DIR}	4,18 ± 0,29	9,10... ± 0,99	6,76. ± 1,72	7,08.. ± 1,09	8,01.. ± 1,47	6,41... ± 0,56
RVR_{NUTR}	4,36 ± 0,23	11,37... ± 1,27	10,63.. ± 2,54	11,57.. ± 2,86	12,76 ... ± 2,29	6,77... ± 0,61
RVR_{CORT}	3,77 ± 0,23	9,84... ± 1,20	8,62.. ± 2,09	9,43.. ± 2,30	9,55... ± 1,52	5,09.. ± 0,27
RF_{DIR}	17,07 ± 1,22	6,39... ± 0,68	10,81. ± 1,78	9,55.. ± 1,65	8,25... ± 0,68	8,49... ± 0,58
RF_{NUTR}	16,11 ± 1,06	5,09... ± 0,61	6,62... ± 0,82	6,50... ± 1,21	5,36... ± 0,49	8,01... ± 0,49
NUTR/DIR	0,95 ± 0,02	0,80.. ± 0,04	0,65... ± 0,06	0,69... ± 0,07	0,65... ± 0,03	0,95 ± 0,03
CORT/DIR	0,78 ± 0,02	0,70 ± 0,08	0,56... ± 0,06	0,59.. ± 0,05	0,58... ± 0,03	0,90 ± 0,07

Jelmagyarázat: U.a. mint a 2. táblázatban

Significans eltérések a 2-mintás t-test szerint a normál és egyes kísérleti csoportok között: $P < 0,05$: . $P < 0,01$: .. $P < 0,001$: ...

Erre utal a változatlanul alacsony RF_{DIR}. Kísérleti eredményeink azonban így is bizonyítják, hogy a sympathicus receptorok izgalma intrarenalis keringési redistributiot okoz, s a receptorok előzetes bénítása az intrarenalis keringési redistributio kialakulását megakadályozza. A *2. ábrán tüntettük* fel a különböző kísérleti csoportokban talált NUTR/DIR hányadosokat, melyből az intrarenalis shunt-áramlásra következtettünk.



2. ábra. A NUTR/DIR hányados értékei a vizsgált különböző állapotokban. Inert-áramlást nem találtunk normális keringés esetén, nincsen polyglobuliában és a shock ellenére sem található alpha-adrenerg receptor bénítás után.

Összefoglalás

Különböző hypovolemiás, shockos állapotokban vizsgáltuk a vese vérkeringését. A vizsgálatok célja az volt, hogy funkcionális módszerekkel, a totalis és a nutritív vesevéráramlás együttes mérésével választ adjunk arra a kérdésre, hogy kimutathatók-e a vesében intrarenalis arterio-venosus shunt-áramlást bizonyító változások. *Kísérleteink eredményei egyértelműen bizonyították, hogy dehydratioban, haemorrhagiás és tourniquet shockban a totalis vesevéráramlás jelentős hányada a vese-parenchymát elkerülve, arterio-venosus shunt-ökön keresztül hagyja el a vesét.* Feltételeztük, hogy a talált intrarenalis keringési redistributio előidézésében *a sympathicus idegrendszernek, ill. a keringő katecholaminoknak fontos pathogenetikai szerep tulajdonítható.* Ezt a feltételezésünket bizonyítja az a megfigyelésünk, hogy az alpha-adrenerg receptorokat bénító phenoxybenzamin az intrarenalis keringés átrendeződését megakadályozta. Nem tartjuk valószínűnek, hogy az alkalmazott Dibenzyline direkt az intrarenalis arteriovenosus communicatiokra hatott volna. Úgy véljük, hogy a phe-

noxybenzamin meggátolta az általános sympathicus tonus-fokozódás renalis vasoconstrictioban megnyilvánuló hatását; így a talált shuntáramlást secunder jelenségnek tartjuk.

IRODALOM

Bencsáth, P., Nagy Z., Tornyai, K., Vaslaki, L.: Orvostudomány, **19,** 310 (1968).
Friedman, J. J.: Amer, J. Physiol. **214,** 488 (1968).
Grandchamp, A., Veyrat, R., Rosset, *E., Scherrer, J.* és *Truniger, B.: J.* Clin. Invest. **50,** 970 (1971).
Gump, F. E., Magill, T., Thal, A. P. és *Kinney, J. M.:* Surg. Gynec. Obstet. **127,** 319 (1968).
Hársing, L.: Az intrarenalis keringés aktuális problémái Doktori értekezés (1968).
Hársing, L. és *Pelley, K.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **285,** 302 (1965).
Nagy, Z. Nencsáth, P., Tornyai, K. és *Vaslaki, L.:* Orvostudomány, **21,** 361 (1970.
Nagy, Z., Bencsáth, P., Tornyai, K. és *Vaslaki, L.:* Orvostudomány, **21,** 371 (1970).
Nagy Z., Kalocsai, T. és *Mészáros, A.:* Orvostudomány, **22,** 373, (1971).
Nagy, Z., Mészáros, A. és *Vaslaki, L.:* Orvostudomány, **19,** 303 (1968).
Nagy, Z., Mészáros, A. és *Vaslaki, L.:* Orvostudomány, **21,** 379 (1970).
Sapirstein, L. A.: Circulat, Res. **4,** 689 (1956).
Sapirstein, L. A.: Amer. J. Physiol. **193,** 161 (1958).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikája. Budapest

A VESE ARTERIOVENOSUS ANASTOMOSISAINAK KÉRDÉSE. XII. TRAUMÁS SHOCK HATÁSA A SYSTEMÁS KERINGÉSRE ÉS A VESE VÉRKERINGÉSÉRE

NAGY ZOLTÁN, MÉSZÁROS ANTAL, KALOCSAI TAMÁS és TÓTH CSILLA

Bywaters és Beall (1941) közleménye hívta fel a figyelmet a traumás shock és az akut veseelégtelenség közötti pathogenetikai összefüggésre. Állatkísérletekben a végtagok tartós ischaemizálásával, ill. traumatizálásával alkalmas modell kínálkozik az akut keringési változások tanulmányozására. *Takács* (1956) traumás shockos kutyákon PAH clearance segítségével vizsgálta a vese vérkeringését és jelentős veseáráramlás-csökkenést állapított meg. *Gömöri* és *mtsai* (1965) a traumás shockos kutyákon észlelt PAH extractio-csökkenést intrarenalis arterio-venosus shuntök megnyílására utaló jelként értékelték, s ezzel funkcionális bizonyítékát adták a korábban *(Gömöri* és *mtsai* 1963) corroziós methodikával talált arterio-venosus összeköttetéseknek. *Nagy és mtsai* (1970) tourniquet shockos kutyák vesevérkeringését tanulmányozták; a totalis, valamint a nutritiv vesevéráramlás azonos időben történő meghatározásával nyert eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy tourniquet shockban a totalis vesevéráramlásnak kb. egyharmada a veseparenchyma capillaris-rendszerét elkerülve, inert pályákon hagyja el a vesét. Olyan irodalmi adatokkal nem rendelkezünk, amelyek a vese totalis véráramlásával együtt regisztrált nutritiv v. capillaris vesevéráramlás alapján vontak volna le következtetéseket a vese vérkeringésére és az intrarenalis keringésben bekövetkezett változásokra vonatkozóan traumás shockban. A baleseti és háborús sérülésekhez csatlakozó traumás shockos esetek növekvő száma egymagában is indokolja, hogy minél több információval rendelkezzünk azokkal a systemás és vesevérkeringési változásokkal kapcsolatosan, amelyek traumás shockban jelentkeznek.

Methodika

A kísérleteket 7 db., 13—19 kg testsúlyú, mk. nemű, chloralozeval (0,10 g pro testsúly-kg) altatott kutyán végeztük. A kísérleti állatok post-absorptív állapotban voltak, folyadékot „ad libitum" kaptak a kísérlet napjának reggeléig. Az altatást követő első óra végén elvégeztük a kísérletek lefolytatásához szükséges preparálásokat. A tracheába üvegkanült kötöttünk.

Az arteria carotis communisba vérnyomásmérésre szolgáló plasztikkathetert rögzítettünk, amelyet hígított heparinnal töltöttünk fel. Ugyanezen a katheteren keresztül vettük a diluciós görbéhez szükséges vérmintákat. A b.o. v. jugularis externán át Cournand kathetert (No 9.) juttattunk a b.o. vena renalis főtörzsébe vénás nyomásmérés céljára. Az oldalukon fekvő állatok veséjét subcostalis metszésből feltártuk, a vesehilust szabaddá tettük, a venás katheter helyzetét tapintással ellenőriztük, majd az arteria renalist megfelelő hosszúságú szakaszon szabaddá tettük, s elhelyeztük rajta lazán felfüggesztett állapotban az elektromágneses áramlásmérő mérő-fejét (non-cannulating flow probe).

A leírt preparálások és a kontroll-értékek meghatározása után mk. hátsó végtag combizomzatára — a csontok kímélésével — 100—100 ütést mértünk gumibottal. A traumatizálás kb 10 percet vett igénybe. Ennek megtörténte után került sor a posttraumás értékek mérésére.

Mérési eljárások

Az arteriás vérnyomást véres úton, az art. carotisban Elema-Schönander EMT-35 (0—300 Hgmm érzékenységű) elektromanometerrel, a vese vénás nyomását a v. renalis főtörzsébe levezetett Cournand-katheteren keresztül Elema-Schönander EMT-33 (0—30 Hgmm érzékenységű) elektromanometerrel mértük és az értékeket Elema-Schönander Mingograf 81-es típusú 8 csatornás direkt-irón regisztráltuk. A perctérfogatot indicator-diluciós módszerrel határoztuk meg a shockos periódusban egy alkalommal, indicatorként kb. 100 μCi ^{86}Rb-ot adtunk gyorsinjectióban a j. pitvarba. A mellékelt táblázatban a szívindexre és testsúly-kg-ra átszámított perctérfogatértékeket adunk meg. A vese totalis véráramlását (RBF_{DIR}) Nycotron elektromágneses áramlásmérővel mértük; a mérőfejet az arteria renalison helyeztük el és az áramlást a kísérlet kezdetétől annak befejezéséig folyamatosan regisztráltuk a már említett direkt-írón. A zero-vonalat az arteria renalis néhány mp-re történő leszorításával határoztuk meg, a leszorítást a mérőfej és az aorta között alkalmaztuk. Ezt az ellenőrzést a kísérlet során néhány alkalommal megismételtük. A táblázatokban megadjuk a 100 g vesére, valamint a testsúly-kg-ra számított áramlási értékeket mind a kontroll, mind a shockos periódusban, annak feltételezésével, hogy a kísérlet kezdetén a vesesúly annyi volt, mint a kísérlet befejezésekor, amikor a vesék súlyát megmértük. A vese nutritív véráramlását a *Hársing* és *Pelley* (1965) által módosított *Sapirstein*-féle (1956, 1958) izotóp fractionálási módszerrel határoztuk meg, mely módszer *Friedman* (1968) szerint alkalmas valamely szerv vagy szövet capillaris-véráramlásának meghatározására, és nem méri azt a vérmennyiséget, amely arterio-venosus shuntökön keresztül áramlik. A módszer alkalmas arra is, hogy a kéreg és a velőállomány áramlási viszonyairól szeparáltan képet kaphassunk. A módszer

technikai kivitelezését előző közleményeinkben részletesen leírtuk (*Bencsáth* és *mtsai* 1968; *Nagy* és *mtsai* 1970). A táblázatokban feltüntetjük a 100 g vesére számított nutritív véráramlási értékeket, valamint a 100 g kéregre számított véráramlást is. A NUTR/DIR hányadosnak az 1,00 alá történő kifejezett csökkenését úgy értékeljük, hogy a totalis vesevéráramlás jelentős hányada nem jut el a veseparenchyma capillaris-rendszeréhez, hanem rövidrezárt pályákon, (arteriovenosus anastomosisok, shunt-ök) a veseparenchyma elkerülésével áramlik. Az izotóp-methodika sajátosságából eredően a nutritív áramlási értékek csak egy alkalommal határozhatók meg, mivel az izotóp beadása után — a stagnáló keringésre való tekintettel 4 perc múlva — az állatokat megöljük; ezért a kapott értékeket normál keringésű kísérleti csoport megfelelő paramétereivel hasonlítjuk össze. Az arteriás középnyomás, valamint a vesevénában mért nyomás figyelembevételével a vesében a nyomásgradiens kiszámítható, így lehetőség van a renalis vascularis resistencia (és a conductancia) változásának követésére is. A táblázatokban található RVR adatokhoz úgy jutottunk, hogy a nyomásgradiens-t osztottuk a 100 g vesesúlyra kapott totalis, valamint nutritiv véráramlási értékekkel, illetve a 100 g kéregre talált kéregáramlással, s az így kapott értékeket — hogy egynél nagyobb számokhoz jussunk, — 10-zel szoroztuk.

Ugyancsak a Sapirstein-módszerrel határoztuk meg a coronaria-átáramlást, a táblázatban feltüntettük a 100 g myocardiumra talált áramlási értékeket és a perctérfogat coronaria-frakcióját és ezeket az értékeket normál keringésű állatokéval hasonlítottuk össze.

Táblázataink tartalmazzák az előzőekben már publikált (*Nagy* és mtsai 1970) tourniquet shockos adatokat, valamint a normál állatokon talált értékeket is, s ezeket Student 2-mintás t-próba szerint összehasonlítottuk a traumás shockos kísérleteinkben talált parameterekkel. Feltüntettük a kísérleti csoportok számtani középértékét ($\bar{x}$), valamint a középérték hibáját (SEM).

Eredmények

Néhány előkísérlet során arra a megállapításra jutottunk, hogy traumás shockban a shockos állapot súlyossága pusztán a vérnyomás alapján nem ítélhető meg, ugyanis pl. 100 Hgmm-re csökkent arteriás középnyomás mellett is a vesevéráramlás rendkívül alacsony értékre, egyes esetekben akár nullára is csökkenhet. Ezért tetszőlegesen az izotóp rubidium beadásának időpontját úgy választottuk meg, hogy arra akkor kerüljön sor, amikor a vesevéráramlás a kontrollértéknek kb. egyharmadára csökkent, függetlenül attól, hogy ebben az időpontban a vérnyomásban milyen mértékű változás következett be. Az 1. táblázatból megállapítható, hogy a vérnyomás a traumatizálás előtti 168 ± 6 Hgmm-ről 122 ± 11 Hgmm-re csökkent, amely igen erősen significans ($P < 0{,}001$) változás. Közvetlenül a trauma után ennél lényegesen nagyobb

vérnyomásesés volt megfigyelhető, ezt azonban vérnyomásemelkedés követte, bár a kontrollértéket nem érte el. Ezen kívül, a traumatizálást követően, a vérnyomás periodikus csökkenését és emelkedését is észleltük, amelyet az *1. ábrán* szemléltetünk. Ebben a kísérletben, a vérnyomás 100 és 155 Hgmm között, sinusgörbéhez hasonlóan ingadozott. A vérnyomásnak ezt a periodikus

1. táblázat

A systemás keringésre vonatkozó adatok

No.	BP		CI	CO/kg	TPR
	Kontr.	Shock			
3.	180	148	852	36,19	13,882
4.	180	166	1006	44,57	13,200
5.	140	80	2179	91,00	4,160
6.	170	122	823	35,00	11,859
7.	165	110	1293	58,69	6,806
8.	160	112	986	41,53	9,087
9.	180	117	987	41,24	9,483
$\bar{x}$	168	122***	1161...	49,75...	9,782..□
SEM	± 6	± 11	± 179	± 7,48	± 1,325
Norm.	146		2633	121,33	4,592
	± 7		± 151	± 6,55	± 275
Tourniquet		71,4	1308	57,30	4,799
shock		± 4,2	± 116	± 4,91	± 593

Jelmagyarázat:

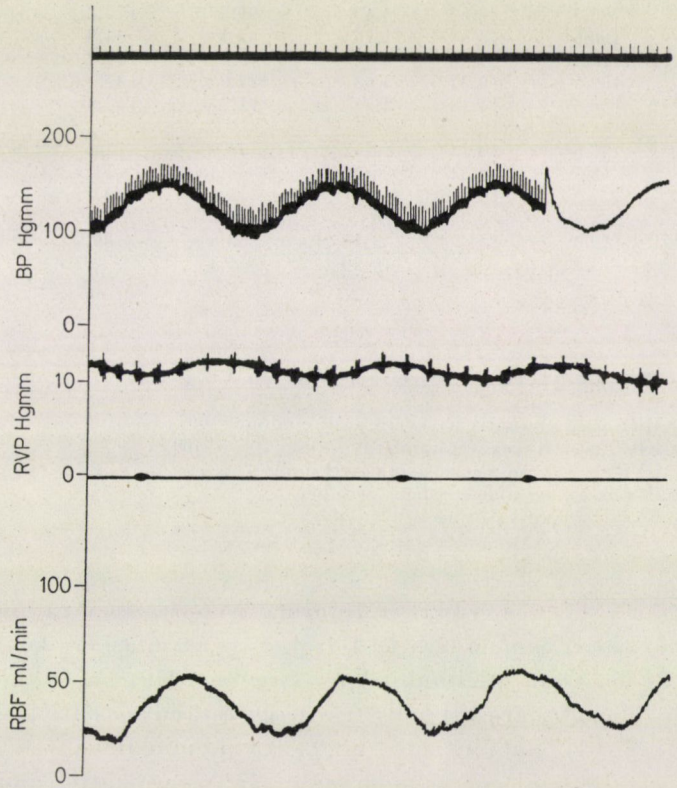
No kísérlet száma
BP arteriás középnyomás Hgmm
CI szívindex ml/min/m²
CO/kg perctérfogat kg-testsúlyra
TPR periferiás keringési ellenállás, szívindexből számítva dyn. sec. cm^{-5}

Significans eltérések:

*** egy-mintás t-test szerint $P < 0{,}001$
... $p < 0{,}001$ a normál csoport és a traumás shock között, 2-mintás t-test
.. $p < 0{,}01$ a normál csoport és a traumás shock között, 2-mintás t-test
□ $P < 0{,}05$ a traumás és tourniquet shock között

változását egy kivételével minden kísérletünkben észleltük. Biztosra vehető, hogy ez nem a légzéssel összefüggő jelenség. (A manualisan jelölt inspirium a vénás nyomásgörbén jól látható.) A kísérletek befejezése előtti percekben meghatározott perctérfogat igen alacsony értéket mutatott: CI 1161 ± 179 ml/min/m², amely $P < 0{,}001$ significantiával tér el a kontroll csoport 2633 ± 151 ml/min szívindexétől. A testsúly-kg-ra számított perctérfogat a normál-csoportban $121{,}33 \pm 6{,}5$ ml/min/kg volt, míg traumás shockban $49{,}75 \pm 7{,}48$ ml/min/kg testsúly értékre csökkent. A traumás shockos kísérleteikéhez hasonló perctérfogatcsökkenés található tourniquet shockban is (1308 ± 116 ml/min/m², ill. $57{,}30 \pm 4{,}91$ ml/min/kg testsúly), azonban tourniquet shockban signi-

ficansan alacsonyabb ($P < 0{,}01$) vérnyomás mellett következett be a perctérfogat ilyen mértékű csökkenése. A totalis periferiás keringési ellenállás traumás shockban significansan ($P < 0{,}01$) nagyobb, mint normálisan, s ez a resistencia-fokozódás szerepet játszhat a vérnyomásnak a már említett szinten tartásában.



1. ábra. A vérnyomás (BP), a vena renalisban mért nyomás (RVP), a valamint az elektromágneses áramlásmérővel az arteria renalison mért totalis vese-véráramlás (RBF_{DIR}) jellegzetesnek talált periodikus változása traumás shockban. A vena renalison található jelezések inspiriumot jelölnek.

A 2. táblázat tartalmazza a vese vérkeringésére vonatkozó adatokat. Megállapítottuk, hogy a 100 g vesesúlyra számított totális vesevéráramlás (RBF_{DIR}) az 557 ± 40 ml/min értékről $137{,}6 \pm 15{,}5$ ml/min/100 g-ra csökkent; a változás a testsúly-kg-ra számított áramlási értékeknél: $10{,}13 \pm 0{,}54$ ml/min/kg a kontroll-periódusban, míg shock hatására $2{,}52 \pm 0{,}30$ ml/min/kg, (egy vesére számított értékek). A véráramláscsökkenés mk. értéket illetően igen erősen ($P < 0{,}001$) significans. Hasonlóképpen jelentős a vesevéráramlás csökkenése

2. táblázat

A vese vérkeringésére

No.	$RBF_{DIR/100}$		$RBF_{DIR/kg}$		RBF_{NUTR}	RBF_{CORT}	RVP	
	Kontr.	Shock	Kontr.	Shock	Shock	Shock	Kontr.	Shock
3.	670	80,4	12,50	1,50	56,6	94,9	7,0	6,0
4.	542	139,4	10,00	2,57	92,7	136,9	3,0	5,0
5.	496	198,5	8,53	3,42	99,3	175,2	6,0	4,5
6.	488	100,6	8,50	1,75	65,4	84,9	5,0	9,8
7.	489	118,5	9,85	2,38	94,2	122,2	6,5	4,0
8.	474	169,5	10,32	3,68	122,6	131,1	8,5	3,6
9.	740	156,3	11,18	2,35	91,7	142,0	7,0	6,5
$\bar{x}$	557,0	137,6***	10,13	2,52***	88,9***	126,7***	6,14	5,73
	±39,8	±15,5	±0,54	±0,30	±8,30	±11,4	±0,66	±0,80
Norm.	366		10,01		345,7	403,4		
	±26		±0,94		±22,8	±25,0		
T.		110,0		2,55	68,8	89,9		
Shock		±15,8		±0,20	±9,3	±8,3		

Jelmagyarázat:

RBF_{DIR}	Totalis vesevéráramlás ml/min/100 g vese valamint ml/min/kg testsúly
RBF_{NUTR}	Nutritív vesevéráramlás ml/min/100 g vese
RBF_{CORT}	Kéreg véráramlása ml/min/100 g cortex
RVP	vese vénás nyomás Hgmm
PGrad	nyomás-gradiens vesében
RVR	vese keringési ellenállás

($P < 0{,}001$), ha a shockos értékeket a normál-csoport vesevéráramlási adataival hasonlítjuk össze, és nem térnek el azoktól az áramlási értékektől, amelyeket ischaemiás shockban találtunk (*Nagy* és *mtsai* 1970). Az izotóp-accumulációs módszerrel meghatározott nutritív vesevéráramlás (RBF_{NUTR}) is significansan ($P < 0{,}001$) alacsonyabb: (88,9±8,3 ml/min/100 g vese) mint normálisan: (345,7 ±22,8 ml/min,) és nem tér el significansan attól, ami tourniquet shockban található (68,8±9,3 ml/min/100 g vese). A 100 g vesekéregre számított véráramlás (RBF_{CORT}) 126,7±11,4 ml/min traumás shockban, míg a normális csoportban 403±25 ml/min/100 g kéreg, a kettő közötti eltérés igen erősen significans ($P < 0{,}001$). Feltűnő volt, hogy a trauma után az arteria renalison mért totalis vesevéráramlás ugyanolyan periodikus csökkenést és emelkedést mutatott, mint ami a vérnyomásban is észlelhető volt. Az 1. sz. ábrából kitűnik, hogy a RBF_{DIR} változása követi a BP hullámzását. A vesevéráramlásnak előbb említett hullámzása olyan vérnyomás-szinten következett be, amelyen az autoregulációs tendenciák érvényesülhettek volna.

Megállapítható, hogy traumás shock lényegesen nem befolyásolja a vesevéna-nyomást: 6,1±0,7 Hgmm volt a kontroll periódusban, 5,6±0,8 Hgmm a shockos állapotban. Egyes kísérleteinkben a vesevéna-nyomás kisebb ingado-

vonatkozó adatok

P Grad.		RVR_{DIR}		1/R (DIR)		RVR_{NUTR} Shock	RVR_{CORT} Shock
Kontr.	Shock	Kontr.	Shock	Kontr.	Shock		
173,0	142,0	2,58	17,66	3,87	0,56	25,08	14,96
177,0	161,0	3,23	11,55	3,06	0,87	17,37	11,76
134,0	75,5	2,80	3,80	3,70	2,63	7,60	4,30
165,0	112,2	3,38	11,15	2,96	0,90	17,16	13,22
158,5	106,0	3,24	8,95	3,09	1,12	11,25	8,67
151,5	108,4	3,20	6,40	3,13	1,56	8,84	8,27
173,0	110,5	2,34	7,07	4,28	1,41	12,08	7,78
161,7	116,5...	2,97	9,51*..	3,44	1,29...	14,20**	9,85**
±5,74	±10,4	±0,15	±1,70	±0,19	±0,26	±2,30	±1,38
		4,18				4,36	3,78
		±0,29				±0,23	±0,23
			8,01			12,76	9,55
			±1,47			±2,29	±1,52

Significans eltérések:

egy-mintás t-test szerint kontroll és shockos értékek között
$p < 0,05$.
$p < 0,01$ ..
$p < 0,001$...
két-mintás t-test szerint normál csoport és traumás shockos értékek között
$p < 0,05$ *
$p < 0,01$ **
$p < 0,001$***

zással ugyan, de olyan periodikus változást mutatott, mint amire a vérnyomás és a vesevéráramlás tárgyalása során utaltunk (l. *1. ábra)*. A nyomás-gradiens traumatizálás után significansan ($P < 0,001$) csökkent: 161,7±5,7 Hgmm-ről 116,5±10,4 Hgmm-re.

A nyomás-gradiens és az áramlási értékekből számított renalis vascularis resistencia (RVR_{DIR}) shock hatására significansan ($P < 0,01$) fokozódott: 2,97±0,15-ről 9,51±1,70-re. Ennek megfelelően a renalis vezetőképesség $\left(\frac{1}{R}\right)$ shock hatására csökken 3,44±0,19-ről 1,29±0,26-ra. A változás igen erősen ($P < 0,001$) significans. Megállapítható, hogy az RBF_{NUTR} értékek figyelembevételével számított RVR_{NUTR} is significansan ($P < 0,01$) nagyobb (14,20±2,30) mint normálisan (4,36±0,23). Ugyanilyen significantiával ($P < 0,01$) térnek el az RVR_{CORT} értékek is; normálisan 3,78±0,23, míg traumás shockban 9,85±1,38.

Megállapítható, (az adatokat a *3. táblázat* tartalmazza) hogy traumás shockban csökken a perctérfogat renalis frakciója. Az RBF_{DIR} értékekkel számított RF_{DIR} 17,08±1,22% normálisan, míg traumás shockban 10,90±1,27%, a kettő közötti eltérés significans ($P < 0,01$). Ennél is jelen-

tősebb renalis frakció-csökkenés állapítható meg, ha a nutritív áramlási értékeket vesszük alapul: RF_{NUTR} 16,11±1,06% normálisan, míg 7,16±0,04% traumás shockban, eltérésük igen erősen ($P < 0,001$) significans.

A NUTR/DIR hányados, amely normálisan 0,95±0,02, traumás shockban csökken: 0,65±0,04, az eltérés igen erősen significans $P < 0,001$. A

3. táblázat

A systemás vérkeringés, valamint az intrarenalis keringés megoszlására utaló adatok

No.	RF_{DIR}	RF_{NUTR}	CF	NUTR/DIR	CORT/DIR
3.	10,00	6,50	4,33	0.60	0,83
4.	11,54	7,66	4,50	0,66	0,69
5.	7,50	3,75	4,50	0,50	0,62
6.	10,00	6,50	5,60	0,65	0,59
7.	8,13	6,21	9,92	0,79	0,72
8.	17,74	12,81	12,15	0,72	0,54
9.	11,41	6,70	15,16	0,59	0,63
$\bar{x}$	10,90**	7,16***	8,02*	0,65***	0,66*
SEM	±1,28	±1,04	±1,66	±0,04	±0,04
Norm.	17,07	16,11	3,84	0,95	0,78
	±1,22	±1,06	±0,53	±0,02	±0,02
T.	8,25	5,36		0,65	0,58
	±0,68	±0,49		±0,03	±0,03

Jelmagyarázat:

RF perctérfogat renalis frakciója, 2 vesére számítva
CF perctérfogat coronaria frakciója %
CORT/DIR hányados, Möllendorff után feltételezve, hogy a kéreg a vese 70%-át jelenti
T tourniquet shock

Significans eltérések a traumás shockos és a normál csoport értékei között Student 2-mintás t-próbája szerint:

$P < 0,05$ *
$P < 0,01$ **
$P < 0,001$***

CORT/DIR hányados, amely a totalis vesevéráramlás kéreg-frakcióját jelenti, szintén significansan ($P < 0,02$) alacsonyabb, mint normálisan. A NUTR/DIR és a CORT/DIR hányados értéke nem tér el a tourniquet shockban talált quotiensektől.

A coronaria-véráramlás, amely normál állatokon 75±8,1 ml/min/100 g szívizomzat értéket mutatott, traumás shockban 55,4±11,1 ml/min volt, a kettő közötti eltérés nem significans. A perctérfogat coronaria-frakciója 4,23±0,23% volt normálisan és 8,02±1,66% traumás shockban, az eltérés significans ($P < 0,05$).

Megbeszélés

Kísérleteinkben, a hátsó végtagok traumatizálását követően, a perctérfogat, amelyet diluciós módszerrel határoztunk meg, igen alacsony, és significansan eltér attól az értéktől, amelyet *Nagy* és *mtsai* (1971) normális keringésű állatokon azonos methodikával találtak, és nem különbözik jelentősebben attól az értéktől, amit *Nagy* és *mtsai* (1970) véreztetéses hypotoniában 60 Hgmm-es vérnyomás mellett észleltek, s attól sem amit *Nagy* és *mtsai* (1970) tourniquet shockos kutyákon 70 Hgmm-re csökkent vérnyomás-szint mellett leírtak. Hasonló nagyságrendű perctérfogatcsökkenésről számolt be *Takács* (1957), és még jelentősebb változást talált *Takács*, *Kállay* és *Nagy* (1961). Az ilyen fokban csökkent perctérfogat annál feltűnőbb, mivel ezt olyan vérnyomás-értéken találtuk, amiből önmagában nem lehetne shockos állapotra következtetni. Feltehetően a traumatizálás következtében vasoactív anyagok jutnak a keringésbe és generalizált vasoconstrictiot idéznek elő. Ezt bizonyíthatja az emelkedett TPR, amely kísérleteinkben éppen úgy, mint *Takács* (1957), *Takács*, *Kállay* és *Nagy* (1961), valamint *Krhabrova* (1967) munkáiban is igazolást nyert. Megjegyezzük, hogy egyetlen, az általunk vizsgált más shockos állapotban sem találtunk (haemorrhagiás hypotonia és haemorrhagiás shock, tourniquet shock) ilyen mértékű TPR fokozódást. Úgy látszik azonban, hogy az említett generalizált vasoconstrictioban az egyes érterületek nem azonos mértékben vesznek részt, ill. egyes érterületeket a vasoconstrictio nem érint. Erre utal, hogy traumás shockban az igen kifejezett perctérfogatcsökkenés ellenére sem mutatható ki significans coronaria-áramlás csökkenés. A normál állatokon talált $75{,}04 \pm 12{,}33$ ml/min/100 g szívizom véráramlással szemben traumás shockban $55{,}37 \pm 11{,}12$ ml/min/100 g szív coronaria-áramlási értéket kaptunk. A perctérfogat coronaria-frakciója pedig significansan ($P < 0{,}05$) nagyobb volt traumás shockban, mint normál keringésű kutyákon. Izotóp módszerrel is reprodukálható tehát *Takács* (1957) traumás shockos kutyákon kapott eredménye, aki a coronaria-áramlás mérésére elvében más módszert (direkt rotameteres mérés) alkalmazott. A coronaria érterületek a generalizált vasoconstrictióból való kimaradását redistributios jelenségként értelmezzük.

A *2. táblázat*ban összegyűjtött adatokkal igazoltuk, hogy a traumatizálás hatására a vese vérkeringése jelentősen romlik, a totalis vesevéráramlás a kontroll értéknek kb. negyedére csökken; ez állapítható meg mind az RBF_{DIR}/100 g vese, mind az $RBF/_{DIR}$testsúly-kg értékére vonatkozóan. Összehasonlítottuk a traumás és a tourniquet shockban (*Nagy* és *mtsai* 1970) talált totalis vesevéráramlást és a kettő között nem találtunk significans eltérést, ami annál is inkább feltűnő, mivel a két shockos állapot között a vérnyomás tekintetében significans különbség volt. A totalis vesevéráramlás csökkenése súlyos veseischaemiára utal, de még súlyosabb ischaemiára lehet következtetni a nutritív

áramlási érték alapján. *Takács* (1956) traumás shockban PAH clearance methodikával vizsgálta a vese vérkeringésének változását és szintén jelentős áramláscsökkenést állapított meg. A shockos állapotokra jellemző oliguria miatt *Gömöri* és *mtsai* (1963) olyan methodikát választottak a kérdés tanulmányozására, amely a diuresistől független. Traumás shockos kutyák veséjét corroziós eljárással tanulmányozták, s azokban spasmusos arteriákat s a normálisnál jóval kisebb számban telődött glomerulusokat találtak, s ezzel kimutatták a fellépő veseischaemia morphologiai substratumát. Jelen kísérleteinkben elektromágneses áramlásmérő alkalmazásával és a vese nutritív (capillaris) véráramlásának izotóp methodikával történő meghatározásával igazoltuk a traumás shock hatására fellépő — PAH clearance *(Takács* (1956)), és corroziós eljárással *(Gömöri* és *mtsai* (1963)) korábban már kimutatott — veseischaemiát. Úgy gondoljuk, hogy a megfigyelt áramláscsökkenésre nem ad magyarázatot sem a perctérfogatcsökkenés sem a vérnyomásban bekövetkezett változás nagysága, hanem — mint erre az RVR adatai utalnak — renalis vasoconstrictiora vezethetjük vissza. Azt a tényt, hogy a traumatizálást követően a vérnyomás periodikus ingadozását a vesevéráramlás hasonló periodikus változása kíséri, melyet a vese autoregulációjának megszűnéseként értékelhetünk, szintén a fellépő vasoconstrictioval magyarázzuk. *Waugh* és *Shanks* (1960) autoregulaciós kísérleteihez alkalmatlannak találta véreztetett kutyák veséjét az igen nagyfokú vasoconstrictio miatt.

Amint arra az előzőekben már utaltunk, a totalis periferiás keringési ellenállás fokozódott, azonban a vese keringési ellenállása még ennél is kifejezettebben emelkedett. Ez mutatkozik meg a renalis frakcio értékeiben is. Mindössze egy kísérletben találtunk normális renalis frakciót, azonban a csoportátlagot tekintve a $10{,}90 \pm 1{,}28\%$-os RF_{DIR} jelentősen alacsonyabb, mint normálisan és nem különbözik attól, amit *Nagy* és *mtsai* (1970) véreztetéses hypotoniában 60 Hgmm-es vérnyomás, valamint *Nagy* és *mtsai* (1970) tourniquet shock hatására találtak. Ennél is alacsonyabb a renalis frakcio ($7{,}16 \pm 1{,}04\%$) a RF_{NUTR} viszonylatában, erre lehetett már következtetni az RBF_{NUTR} és az RVR_{NUTR} értékekből is. A normálistól igen jelentősen eltérő renalis frakció, valamint az előzőekben már említett emelkedett coronariafrakció a systemás keringés redistributioja mellett szólnak, amelynek előidézésében feltehetően szerepe van a sympathicus idegrendszer aktivitasfokozódásának éppen úgy, mint a keringésbe jutó katecholaminoknak is. *Takács* (1965) kísérletei bizonyították, hogy patkányon adrenalin, ill. noradrenalin adására jellegzetes keringési redistributio következik be.

Kísérleteink arra engednek következtetni, hogy traumás shock hatására nemcsak a systemás keringést illetően beszélhetünk átrendeződésről, hanem az intrarenalis keringés átrendeződése is megállapítható. *Hársing* (1968), *Gömöri* és *mtsai* (1968) *Bálint* és *mtsai* (1969), *Bencsáth* és *mtsai* (1968) vizsgálatai igazolták, hogy normális keringési viszonyok mellett az arteria renalison mért,

ill. a vénás kifolyásos módszerrel megállapított totalis vesevéráramlás praktikusan in toto a veseparenchyma capillarisain folyik át, a totalis és nutritív vesevéráramlás egymástól lényegesen nem különbözik, eltérésük 5%-on belül van.

Jelen kísérleteinkben a Rb-felvétel alapján számított RBF_{NUTR} kb. 35%-al alacsonyabb, mint a totalis vesevéráramlás, ez állapítható meg a NUTR/DIR hányados 0,65-ös értékéből. E hányadosból következtetve, a totalis vesevéráramlásnak mintegy egyharmada nem jut el a vese-capillarisokhoz, hanem inert érpályákon, rubidiumot nem extraháló utakon keresztül hagyja el a vesét. Feltehetően ez játszik döntő fontosságú szerepet a normálisnál alacsonyabb CORT/DIR hányadosban is. *Hársing* és *mtsai* (1966) szerint igen szoros correlatio mutatható ki a CORT/DIR hányados és a PAH extractio között. *Gömöri* és *mtsai* (1965) a traumás shockban észlelt PAH extractio-csökkenést arterio-venosus shuntök megnyílásával magyarázták. Kísérleteink a *Gömöri* és *mtsai* (1965) vizsgálataiból ismert, valamint a *Gömöri* és *mtsai* (1963) corroziós preparatumain kimutatott arterio-venosus anastomosisok szerepét megerősítik a traumás shockos vesekeringési változások létrehozásában. Ebben a tekintetben is hasonlítanak azokhoz a vesekeringési változásokhoz, amelyeket *Nagy* és *mtsai* (1970) tourniquet shockos kutyákon találtak. A két kísérletsorozat (traumás shock és tourniquet shock) összehasonlításából azonban azt a következtetést is le kell vonni, hogy a NUTR/DIR hányados csökkenése, tehát az intrarenalis inert-áramlás fokozódása, amelyet egyébként az intrarenalis keringési redistributio egy típusának tekintünk, nem magyarázható meg egyedül a vérnyomás csökkenésével. Ugyanis, egyrészt jelen kísérleteinkben a vérnyomás, amelynél az áramlási adatokat meghatároztuk 120 Hgmm körül volt, lényegesen magasabb tehát, mint *Nagy* és *mtsai* (1970) tourniquet shockos kísérleteiben, vagy *Bálint* és *mtsai* (1969), valamint *Nagy* és *mtsai* (1970) véreztetéses hypotoniás kísérleteiben és mindezekben alacsony NUTR/DIR hányados volt található. Másrészt az alacsony vérnyomás ellenére is normális NUTR/DIR hányados észlelhető *Nagy* és *mtsai* (1970) azon tourniquet shockos kísérleteiben, amelyekben a kísérleti állatok arteria renalisába phenoxybenzamint injiciáltak. Jelen kísérleteinkhez hasonlóan csak kissé csökkent arteriás középnyomás mellett is *Bencsáth* és *mtsai* (1968), valamint *Bálint* és *mtsai* (1969) a normálisnál alacsonyabb NUTR/DIR hányadost találtak pylorus-lekötést követő kísérletes dehydratioban. Úgy gondoljuk, hogy az intrarenalis keringési redistributio előidézésében, mely a nem-nutritív (inert, v. shunt) áramlás emelkedésével jár, a fokozott symphathicusaktivitásnak döntő szerepe van; a jelenleg folyamatban levő kísérleteink is erre engednek következtetni, de ezt igazolják *Nagy* és *mtsai* (1970) már említett kísérletei is, amelyekben az alpha-adrenerg receptorok bénítása normális NUTR/DIR hányadost és normális CORT/DIR quotienst eredményezett a tourniquet shock ellenére is. *Grandchamp* és *mtsai* (1971) kísérletei szintén bizonyítják,

hogy phenoxybenzamin adásával normális intrarenalis keringés tartható fenn véreztetéses shockban, amely egyébként az intrarenalis keringés átrendeződéséhez vezet alpha-adrenerg bénítás nélkül.

Összefoglalás

A szerzők a hátsó végtagok traumatizálásával előidézett shock keringési és vesekeringési hatásait vizsgálták kutyákon. Megállapították, hogy jelentősen csökken a vérnyomás, ennél is kifejezettebben a perctérfogat, a totalis periferiás keringési ellenállás fokozódott.

A vese vérkeringése mind a totalis, mind a nutritív áramlási adatokból megállapíthatóan romlik, a veseerek keringési resistentiája fokozódik.

A systemás keringés redistributioját az emelkedett coronaria-frakcióval és a csökkent renalis frakcióval igazolják.

Az intrarenalis keringés átrendeződése állapítható meg a normálisnál alacsonyabb NUTR/DIR hányados és a csökkent CORT/DIR quotiens alapján. A NUTR/DIR hányados csökkenést a szerzők azzal magyarázzák, hogy traumás shockban — miként ez véreztetéses hypotoniában és tourniquet shockban is kimutatható — a totalis vesevéráramlásnak kb. egyharmada inert érpályákon (shuntökön) keresztül jut vissza a vesevénába.

IRODALOM

Bálint, P., Bartha, J. és *Fekete, Á.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **36,** 1. (1969).
Bálint, P., Bartha, J. és *Fekete, Á.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **36,** 13 (1969).
Bálint, P., Bartha, J. és *Fekete, Á.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **36,** 27 (1969)
Bencsáth, P., Nagy, Z., Tornyai, K., és *Vaslaki, L.:* Orvostudomány, **19,** 309 (1968).
Bywaters, E. G. L. és *Beall, D.:* Brit. Med. J. **1,** 427 (1941).
Friedman, J. J.: Amer. J. Physiol. **214,** 488 (1968).
Gömöri, P., Zolnai, B., Nagy, Z., Jakab, I. és *Mészáros, A.:* MTA V. Oszt. Közl. **14,** 275 (1963).
Gömöri, P., Nagy, Z., Zolnai, B., Jakab, I. és *Mészáros, A.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **21,** 197 (1965).
Grandchamp, A., Veyrat, R., Rosset, E., Scherrer, J. R. és *Truniger, B.:* J. Clin. Invest. **50,** 970 (1971).
Hársing, L.: Doktori értekezés (1968).
Hársing, L., Bartha, J., Harza, T. és *Pelley, K.:* MTA V. Oszt. Közl. **17,** 303 (1966).
Hársing, L. és *Pelley, K.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **285,** 302 (1965).
Khrabrova, O. P.: Bull. Ekszp. Biol. Med. **63,** 21 (1967).
Nagy, Z., Bencsáth, P., Tornyai, K. és *Vaslaki, L.:* Orvostudomány, **21,** 361 (1970).
Nagy, Z., Bencsáth, P., Tornyai, K. és *Vaslaki, L.:* Orvostudomány, **21,** 371 (1970).
Nagy, Z., Kalocsai, T. és *Mészáros, A.:* Orvostudomány, **22,** 373 (1971).
Sapirstein, L. A.: Circulat. Res. **4,** 689 (1956).
Sapristein, L. A.: Amer. J. Physiol. **193,** 161 (1958).
Takács, L.: Kandidátusi értekezés (1956).
Takács, L.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **11,** 55 (1957).
Takács, L., Kállay, K. és *Nagy, Z.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **20,** 71 (1961).
Waugh, W. H. és *Shanks, R. G.:* Circulat. Res. **8,** 871 (1960).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Orvosi Vegytani Intézete, Budapest

A CIKLUSOS ADENOZIN-3'5'-MONOSZFÁT BIOKÉMIÁJA[1]

GARZÓ TAMÁS

Közlésre érkezett: 1972. VII. 21.

A XVI—XVIII. században bátor emberek egyszerű vitorlásokon vagy gályákon hajózták körül évekig tartó útjaikon a Földet. Ha e közben nem fedeztek fel legalább akkora ismeretlen vidéket, mint Tasmánia, vagy Új-Zéland, nem nevezhették magukat sikeres kutatóknak. De, ha valaki ma egy Földet kerülő szputnyik fedélzetéről az űrhajó nagyteljesítményű műszerparkja birtokában azt jelentené, hogy a Föld bármely két kontinense közt nagyobb, ismeretlen szárazulatok lennének találhatók, mint a mi Margitszigetünk, aligha számíthatna arra, hogy híradása bárhol is hitelt találna.

Mikor Wieland, Warburg, Meyerhof, Krebs, Szent-Györgyi e század 20-as—30-as éveiben a biokémiai óceánok rosszul ismert vizein bontottak vitorlát — a hasonlatban ólálkodó képzavar nem olyan hatalmas, mint amilyennek első hallásra tűnik, hisz figyelmüket *akkor* valóban elsősorban a sejten belüli *vizes* közeg felderítése kötötte le — tudományos gályáikat vitaminok, hormonok, s a sejten belüli anyagcserefolyamatok megannyi más résztvevőjének értékes rakománya töltötte meg, s nemegyszer találtak olyan univerzális jelentőségű vegyületeket is, mint a nikotinsavamid és flavin- dinukleotidok a hem-koenzimek, a makroerg-nukleotid trifoszfátok (ATP és társai) stb.*

Az 1960-as években, mikor E. W. Sutherland és munkatársai az adrenalin és glukagon hiperglikemizáló hatásának tanulmányozása közben felfedezték az adenozin 3', 5'-monofoszfátot, az adenilsav ciklusos (gyűrűs) diészterét [innen a ciklusos AMP (cAMP) = gyűrűs AMP (gyAMP?) név] e korszak már lejárt. Sutherlandot és munkacsoportját nem is az a cél vezette elsődlegesen, hogy a fenti „biokémiai Jolly Jokerek" sorát bővítsék. Célkitűzésük ennél „korszerűbb" volt.

Köztudomású, hogy a biokémia XX. századi fejlődésében több, egymást

[1] Előadás. Elhangzott az MTA 1971. évi közgyűlésén.

* A szövegben a következő rövidítések fordulnak elő: ATP: adenozintrifoszforsav, AMP: adenozin-5'-monofoszfát, cAMP: adenozin-3'5'-monofoszfát, cdAMP: dezoxiadenozin-3'5-monofoszfát, cGMP: guanozin-3'5'-monofoszfát, PP_i: anorganikus pirofoszfát, UDP: uridindifoszfát, PEP: foszfoenolpiruvát, IPTG: izopropil-tio-βD-galaktozid, DNS:dezoxiribonukleinsav, RNS: ribonukleinsav, CR-protein: cAMP receptor fehérje, ACTH: adrenokortikotrophormon, TSH: tireotrop-hormon, MSH: melanofor-stimuláló-hormon, PTH: parathormon, LH: luteinizáló-hormon, TIT: trijódtironin.

követő, bár részben egymás mellett futó korszak különböztethető meg. A sejtek molekuláris építőköveinek megismerését (a fent említett időszak) előbb a katabolikus, majd egyre inkább az anabolikus folyamatok megismerése követte. Ez utóbbi szakasz betetőzését a makromolekula bioszintézis, beleértve a nukleinsav és fehérje (enzim) képződés folyamatainak és egymással való összefüggésének, a DNS replikáció, valamint a transzkripció és transzláció folyamatainak még ha nem is teljesen befejezett feltárása jelentette.

Ezzel egyidejűleg indult el és folyik a pillanatnyilag talán leginkább súlypontot jelentő problémának, az enzim aktivitás és szintézis *szabályozásának* a kutatása. Ennek molekuláris szintű megismerése elsősorban prokariotákban járt eddig sikerrel. Az ilyen rendszerekben megismert szabályozási mechanizmusok megfelelőit, a végtermék gátlás, valamint az enzim szintézis represszios és derepressziós (induktív) regulációja analóg folyamatait magasabbrendű szervezetek esetében is észlelni lehet, bár jelentőségük kétségtelenül alárendelt a hormonális és idegrendszeri szabályozáshoz képest.

A hormonális szabályozás molekuláris szintű tanulmányozásának jellegzetes nehézsége a következő:

Rendszerint ismeretesek azok a fiziológiai feltételek, melyek valamely hormon szekrécióját kiváltják.

Többnyire ismertek azok a biokémiai folyamatok, melyek a hormon szekréciójának, vagy exogén adagolásának a következményei.

1960-ig azonban egyetlen esetben sem volt ismert a két jelenségcsoport közötti molekuláris összefüggés, mely egy adott szervhez, szövethez, sejthez érkező hormonális „üzenet" vagy „utasítás" és annak a szerben, szövetben, bekövetkező „leolvasása" és „végrehajtása" közt fennáll. A molekuláris biológia terminológiája szerint a hormonok: sejtek közötti (intercelluláris), elsődleges, „messenger"-ek, de tevékenységük nyomonkövetése elakad a sejt membránban, melyen általában nem képesek áthatolni. Szinte logikai szükségszerűség tehát egy sejten belüli (intracelluláris) „másodlagos" messengert, vagy messengereket keresni.

Sutherland és munkatársai az eddig megismert egyetlen ilyen típusú vegyület csoportot ismerték fel az adenilsav gyűrűs szerkezetű diészter származékában (Rall és Sutherland 1958, Sutherland és Rall 1960). A felfedezés „színhelye" a patkánymáj sejtmentes kivonata volt, a hormon hatás, mely a ciklusos AMP működésével kapcsolatba hozható volt: az adrenalin és a glukagon vércukorszint emelő hatása. Ezzel kapcsolatban az adrenalin, vagy glukagon hatására a plazma membránban cAMP termelődik (Sutherland, Rall, Menon 1962), mely azóta részleteiben is tisztázott úton szabályozza a glikogén bontás és szintézis sebességeinek egyensúlyát.

Az ezt követő években a cAMP-t izomban, agyban, ideg- és zsírszövetben, csontban, szívben, nyálmirigyben stb. is kimutatták (Robison, Butcher, Sutherland, 1968), s egyre növekszik azon hormonoknak a száma is, melyek

I. táblázat

Hormonhatások, melyek a cAMP rendszeren keresztül érvényesülnek

Hormon	Szövet	Hatás
Adrenalin	máj	glikogenolízis
	izom	glikogenolízis
	szív	inotrop hatás
	nyálmirigy	amiláz elválasztás
	zsír	lipolízis
Noradrenalin	agy	Purkinje sejtek kisülési frekvenciája
	ideg	acetilcholin felszabadulás melatonin szintézis
Glukagon	máj	glikogenolízis
	zsír	lipolízis
ACTH	mellékvese	steroid termelés
	zsír	lipolízis
TSH	pajzsmirigy	thireoglobulin hidrolízis, jódfelvétel, glukóz oxidáció
MSH	békabőr	feketedés
PTH	mellékvesekéreg	foszfáturia
	csont	kálciumfelszívódás
LH	sárgatest	steroid szintézis
Vazopresszin	vesemedulla	víz reszorpció
Thiroxin, TIT	szív	tachikardia

működése a cAMP termelésével kapcsolatba hozható. Ezek felsorolására álljon itt Pastan és Perlman (1971) nyomán az I. táblázat.

Meg kell jegyezni, hogy:

1. Fentieknél lényegesen több „gyanúsított" szerepel a laboratóriumi és klinikai nyilvántartókban, itt csak azokat az eseteket soroltuk fel, ahol a cAMP „vétkessége" legalábbis „bűnsegédi, bűnrészes" minősítéssel bizonyítottnak látszik.

2. Feltűnő, hogy:

a) Ugyanaz a hormon különböző szervekben, különböző hatásokban kapcsolódik a cAMP rendszerrel.

b) Hogy egyazon hatást, egyazon szövetben különböző hormonok gyakorolhatnak cAMP-n keresztül.

3. Végül az elmúlt években fény derült arra, hogy a cAMP kimutatható és hat olyan élő szervezetekben, melyeknek nincs hormonális szabályozottságuk (Makman és Sutherland, 1965.).

Így egyfelől kidomborodik a cAMP egyetemleges jelentősége az élők világában, másrészt kirajzolódik a biokémikusok feladatának nehézsége, akiktől elvárják, hogy e sokféle előfordulást és mechanizmust egységes koncepcióban foglalják össze.

E feladat megoldásában elért eredményekről és nehézségekről szeretnék a továbbiakban számot adni.

A cAMP mennyisége a sejtekben és mérésének módszerei

Mindenekelőtt egy analitikai természetű megjegyzést tennék annak a megértetésére, miért került aránylag későn sor a gyűrűs nukleotid monofoszfátok jelenlétének és szerepének felismerésére biológiai rendszerekben. A májban, izomban a szabad nukleotidok mennyisége körülbelül 5—10 μM/g nedves szövet (Vö. Straub 1965). E mennyiség túlnyomó részben adenozintrifoszfát. Ugyanezekben a szövetekben a gyűrűs AMP mennyisége 2—5 μM/g nedves súly, vagyis csaknem ezerszer kevesebb. A mennyiségi meghatározás legpontosabban úgy történik, hogy a vizsgálandó szervből szövet kivonatot készítenek, ehhez nyomjelzőként magas fajlagos aktivitású ^{3}H-cAMP-ot adnak, majd ioncserélő, vagy vékonyréteg kromatográfiával tisztán elválasztják a cAMP-ot a meghatározást zavaró, egyéb nukleotidoktól.

A radioaktivitás mérése megadja, hogy a tisztítás milyen veszteséggel jár. A cAMP meghatározására rendszerint azt a tulajdonságát használják fel, hogy hatására különböző fehérjét foszforiláló enzimek aktivitása nő (lásd alább) (Butcher és mtársai 1965.).

Ezzel a módszerrel Montague és Cook 150 db izolált patkány pankreász Langerhans-szigetből meg tudták mérni a cAMP mennyiségét (Montague és Cook, 1971). Lényegében hasonló módszerekkel az is tisztázódott, hogy az egyes állati és bakteriális sejtek cGMP és cdAMP-t is tartalmaznak. Ezek a gyűrűs nukleotidok általában még egy nagyságrenddel kisebb mennyiségben vannak jelen mint a cAMP (kivétel a tücsök, melyben több cGMP-t találtak mint cAMP-t) (Ishikawa és munkatársai 1969). A továbbiakban e még nagyon kevéssé tisztázott szerepű gyűrűs nukleotidokkal nem foglalkozom.

Bizonyos cAMP hatásmechanizmust vizsgáló kísérletekben fontos a cAMP-t a vizsgált rendszerbe kívülről bejuttatni. Egyes sejtekbe cAMP nem tud belépni, másokban túlságosan hamar bomlik le. Ezért nagy jelentőségre tettek szert egyes, szubsztituált cAMP származékok, melyek lipid rétegeken keresztül jobban penetrálnak, viszont a sejten belül cAMP-vé képesek bomlani. A legsikerültebb analógnak az N^6, $O^{2'}$, dibutiril cAMP bizonyult. (Henion, Sutherland, Pasternak, 1967.)

A cAMP keletkezése és további sorsa. A cAMP „rendszer"

A gyűrűs AMP-t egy, a sejtfalban található enzim, az adenilcikláz állítja elő ATP-ből az alábbi reakcióegyenlet szerint:

$$ATP \rightarrow cAMP + PP_i$$

Az enzim a sejt membrán, vagy a szarkoplazmatikus retikulum része. (Sutherland és mtsai, 1962; De Robertis és munkatársai, 1967.) Mg^{++} ionok aktiválják. Az adenilcikláz enzim aktivitásának mérése rendszerint az általa

termelt cAMP mérésén keresztül történik. Hazai kutatóink közül Straub Mária dolgozott ki módszert ^{14}C v. ^{3}H-val jelzett ATP-ből keletkező jelzett cAMP izolálására, két dimenzióban magas feszültségű elektroforézis és papírkromatográfia együttes alkalmazásával. (Straub, 1969.)

Membránhoz kötött állapotában az adenilcikláz adrenalinnal, vagy glukagonnal aktiválható. E hormonok és a membrán közt erős kölcsönhatás képes létrejönni: a hormon — membrán asszociációs konstans, $K_a = 10^8 — 10^{11}$ 1/mol (vö. Pastan és Perlman, 1971.).

Minthogy az adenilcikláz enzimet teljesen tiszta állapotban még nem lehetett előállítani, nehéz megmondani, hogy a hormonhatás és az enzimműködés kapcsolata voltaképpen milyen természetű? Levey 1970-ben szívizomból lubrollal (nem ionos detergens) előállított egy oldatban levő adenilciklázt (Levey, 1970.), hasonló enzimet állítottak elő baktériumból Hirata és Hayaishi (1965.). Ezek a preparátumok F^--dal aktiválhatók voltak, (az ép sejtben az enzimet F^- nem aktiválta,) ugyanakkor a hormonokkal való aktiválhatóság nem volt kimutatható. Ez azt mutatja, hogy a detergenssel való kivonás, amely a membrán foszfolipidjeitől való megtisztítással is jár, az enzim szerkezetét megváltoztatta. Azt, hogy az adenilcikláz valójában foszfolipid természetű, az is bizonyítja, hogy foszfolipidekkel is vissza lehet állítani az aktivitását (V. ö. Pastan és Perlman, 1971.). Minthogy az oldott állapotba vitt enzim tulajdonságai szemlátomást nem tükrözik az adenilcikláz eredeti természetét, megbízható adatokra az enzim-hormon kapcsolat molekuláris mechanizmusát illetően még várnunk kell. A membránhoz kötött adenilciklázzal kapcsolatban ugyanis tisztázásra vár, hogy az a kötőhely, amely a hormont felismeri, része-e magának az enzimnek (allosztérikus centruma-e annak)? Lehetséges ui. az, hogy a kötőhely egy önálló regulátor alegység része. Így a hormon kötéssel egyidejűleg meg kell változni az enzim aktív centrumának is. De az is lehet, hogy a hormon kötőhely még önálló alegység formájában sem része magának az adenilcikláz enzimnek, hanem valamely több lépcsős összeköttetésen keresztül hat csupán arra. Ez az utóbbi megoldás, bár bonyolultabb, számomra mégis valószínűbb, nehéz ugyanis elképzelni olyan allosztéria centrumot, mely kémiailag annyira különböző méretű és szerkezetű anyagokra egyaránt érzékeny legyen, mint amilyen a polipeptid szerkezetű glukagon és a kateholaminok. Mindenesetre ez a kérdés a közel jövő egyik legsürgősebben megoldandó problémája a hormonhatás molekuláris mechanizmusának megértésében.

A cAMP bontását a cAMP foszfodieszteráz végzi:

$$cAMP + H_2O \rightarrow AMP$$

Ezt az enzimet, mely részben oldott, részben partikulákhoz kötött állapotban van a sejtekben, Sutherland ismerte fel 1962-ben (Butcher és Sutherland, 1965.), teljes tisztítása megoldatlan, a legtisztább preparátumot kutya-

agyból Thompson és Appleman (1971.) állították elő, s megállapították, hogy az enzim agarózon való kromatográfiával több, különböző molekulasúlyú, s különbözőképpen aktiválható termékekre bontható. A frakciók között, lehet hogy van egy specifikus cGMP foszfodieszteráz is. Az enzim legérdekesebb tulajdonsága, hogy a xantin metilszármazékaival, így koffeinnel, teofilinnel gátolható. (A megfelelő bakteriális enzimek e tulajdonsággal nem rendelkeznek, Brana és Chytil, 1966.)

Az egyes sejteken belüli cAMP szintet az eddigiekből következően legalább két enzim, az adenilcikláz és a foszfodieszteráz működése tartja egyensúlyban. E két enzim közül az első: hormonszenzitív. Ilyen módon minden olyan ágens, amely az adenilcikláz enzimet aktiválja, vagy a foszfodieszterázt bénítja, egyaránt emelheti a cAMP szintet, s így a hormonhatás látszatát keltheti. Ez a fő oka annak, hogy a cAMP hormon-mediátor hatása gyakran csak látszólagos, vagy nem jól értelmezhető.

Éppen ezért nagy figyelmet érdemel az az álláspont (Greengard és Costa, 1970, Robison és mtsai 1968, 1971), mely szerint annak, hogy egy hormonhatás cAMP-on keresztül érvényesül, legalább négy felől kellene bizonyítottnak lennie. E szerint meg kellene követelni, hogy:

1. A hormon emelje a cAMP koncentrációt az érintett szövetben.
2. A hormon fokozza az adenilcikláz enzim aktivitását kivonatokban.
3. Metil-xantinok hatására, melyek a foszfodieszteráz gátlásával emelik a cAMP koncentrációt, a hormon hatáshoz hasonló effektus lépjen fel.
4. cAMP exogén adásával hormonhatás kiváltható legyen.

A négy követelményt együttesen eddig alig-alig sikerült bizonyítani.

A továbbiakban szeretném azt a rendszert ismertetni, mely a fenti követelményeket leginkább elégíti ki, s ahol a hormonok által kiváltott cAMP szint emelkedést követően a cAMP működési módját is sikerült részleteiben tisztázni.

A glikogén lebontása izomban és májban

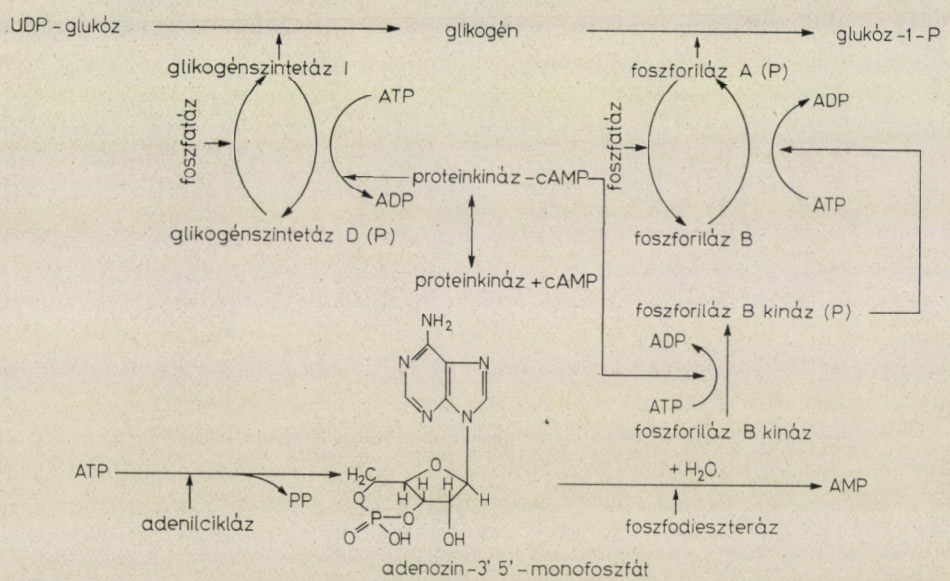
A cAMP-t az izomban és májban fedezték fel a glikogén bomlás tanulmányozása közben. E két szervben a glikogén szintézis kiindulási anyagai ugyan különbözőek (az izomban glikogenezis, a májban főképp glukoneogenezis útján keletkezik a tartalék szénhidrát), tárgyalásaink szempontjából azonban ez nem döntő, mivel a glikogént közvetlenül előállító lépés ugyanaz: UDP-glukózból a glikogénszintetáz I segítségével keletkezik a glikogén. A glikogénszintetáz enzimet egy proteinkináz foszforilálni képes, a foszforilált állapotban levő enzim (glikogénszintetáz D) inaktív (Villar-Palasi és Schlender, 1970.). (*In vitro* kísérletekben a foszforilált alak is aktiválható, gukóz-6-P jelenlétében. Ez az alak glukóz-6-P *d*ependens, a defoszforilált alak *in*dependens: innen a D és I megjelölés az enzim neve mellett.)

A glikogénszintetáz D → glikogénszintetáz I átmenetet egy specifikus fosztatáz katalizálja (Chelala, Torres, 1970). A glikogén lebontását a glikogénfoszforiláz katalizálja. Ez az enzim tetramér alakban hatékony, mind a négy alegységben tartalmazhat 1—1 szerin maradékot foszforilált alakban. A glikogénszintetázhoz hasonlóan tehát ez az enzim is kétféle alakban létezik, de ennek foszforilált változata (foszforiláz A) az aktív forma, míg a defoszforilált alak (foszforiláz B) inaktív. A sejtekben kimutatható egy foszforilázfoszfatáz nevű enzim is, mely a foszforiláz A → foszforiláz B átmenetet katalizálja.

A foszforiláz B reaktiválását egy (immár ötödik!) enzim végzi ebben a rendszerben, ez a foszforiláz B kináz, amely maga is foszforilált és defoszforilált alakban ismert, de ennek is a foszforilált alakja az aktív.

Ezek az enzimek valószínűleg többé-kevésbé szervezett regulációs egységet képeznek. E. H. Fischer és munkatársai nyúlizomban kimutatták, hogy az enzimek glikogénhez tapadva 200—300 Å átmérőjű, úgynevezett glikogén részecskék formájában együtt frakcionálhatók. (Meyer és mtsai, 1970), Heilmeyer és mtsai, 1970., Haschle és mtsai, 1970.)

A fenti rendszert az adrenalin, vagy glukagon által aktivált adenilcikláz révén termelt cAMP egy hatodik enzim, egy proteinkináz segítségével kétfelől is regulálja. A proteinkináz enzim izomban, illetve májban egyaránt megtalálható, cAMP-vel szorosan kapcsolódik, s ebben az alakban egyrészt a foszforiláz B kinázt, másrészt, a glikogénszintetázt foszforilálni képes. (Villar-Palasi és Schlender, 1970.) Minthogy előbbinek foszforilált alakja aktív, utóbbi



1. ábra. A cAMP szerepe a glikogén szintézis és lebomlás sebességének szabályozásában.

pedig foszforilált állapotban inaktív, mindkét hatás közvetve a vércukorszint emelkedését segíti elő, mivel a foszforiláz B kináz aktiválása a foszforiláz A képződését, tehát a glikogén bomlását, másrészt a glikogén szintetáz foszforilálása a glikogén szintézis megszűnését idézi elő.

Az elmondottakat az 1. ábrán demonstráljuk.

A cAMP és a proteinkinázok

A glikogén bontás mechanizmusának tisztázása közben a figyelem egyre inkább arra terelődött, hogy vajon a cAMP hatását más rendszerekben is proteinkinázok aktiválásán keresztül fejti-e ki? Valóban sikerült májon és izmon kívül más szervekből, többek közt agyból (utóbbiból tisztított formában is, Myamoto, Kuo és Greengard, 1969.) cAMP-vel aktiválható proteinkinázt előállítani.

Az agyból előállított enzimet cAMP-n kívül az összes többi, szintetikusan előállított gyűrűs ribonukleotidmonofoszfát is aktiválta, de csak egy nagyságrenddel magasabb koncentrációban, mint a CAMP. dTMP nem aktivált. Intézetünkben Faragó Anna és Takáts Attila (1971) mutattak ki könnymirigyben cAMP-re érzékeny proteinkinázt. Az enzimaktivitást DEAE cellulóz oszlopon két frakcióra bontották. Mind az agyban, mind pedig a májban talált proteinkináz jól foszforilált hisztonokat is. Tekintve, hogy cAMP jelenlétében májban bizonyos indukálható enzimek (tirozin transzamináz, PEP-karboxikináz, szerin dehidratáz) szintézisének fokozását észlelték (Wicks, Kenney és Lee, 1969), feltételezték, hogy a cAMP a hisztonok foszforilálásán keresztül avatkozna be a fehérjeszintézis regulációjába. A hisztonok transzkripcióban betöltött szerepét évek óta fellángoló, majd lanyhuló érdeklődési hullámok változása kíséri. Az elképzelés azonban több felől is meginogni, ha nem összeomlani látszik. Egyrészt Allfrey és munkatársai közölték, hogy a kromatin állomány savanyú fehérjéi is foszforilálhatók (Teng, Teng és Allfrey, 1970). Másrészt, és ez talán a döntő, a közelmúltban láttak napvilágot Clark és Felsenfeld (1971) eredményei. Szerintük borjú timuszban a hiszton nem oszlik el egyenletesen a kromatin állományban, hanem a DNS tartalom mintegy 50%-a szabadon (fehérje köpeny nélkül) érintkezhet a környezetével. Ilyen módon a transzkripció megindulásához nincs szükség a DNS-hiszton kapcsolat lazítására, s a folyamat igencsak hasonlóvá válhat a prokarióták transzkripciós mechanizmusához.

Ilyen körülmények közt nem lesz talán érdektelen, ha a továbbiakban arról tennénk említést, milyen módon vesz részt a gyűrűs nukleotid a bakteriális enzimszintézis szabályozásában.

A cAMP jelentősége az Escherichia coli β-galaktozidáz szintézisében

Az E. coli baktérium laktózt vagy más energiaforrásokat is tud hasznosítani, de az e célra szükséges enzimeket csak akkor termeli, ha a genetikus apparátus ekkez szükséges elemeit, melyek egyébként represszált állapotban „nyugalomban" vannak működésbe hozzuk, derepresszáljuk (indukáljuk). A derepressziós rendszerek közül legjobban a laktóz hasznosításához szükséges genetikai egységet, a laktóz operont tanulmányozták (Jakob és Monod, 1961). A laktóz operon a laktóz felhasználásához két enzimet termel:

1. a β-galaktozidáz nevűt, mely a laktóz bontásához szükséges, és
2. a galaktózpermeáz nevűt, mely a laktóznak a mediumból a sejtbe juttatásához szükséges.

Az ehhez szükséges géneket „z", illetve „y" gén jelöléssel tüntetik fel. (Ezen kívül a laktóz operon egy harmadik „a" jelölésű génje, egy harmadik (transzacetiláz) enzimet is termel, melynek pontos szerepe nincs tisztázva.)

A vad típusú E. coli laktóz operonja a fenti struktúrgéneken kívül szabályozó egységből is áll. Ezek i = regulátor, p = promoter, o = operátor. Az „i" gén folyamatosan termeli a represszor fehérjét, mely az operátorhoz kötve a laktóz operonban tárolt információk kifejeződését megakadályozza.

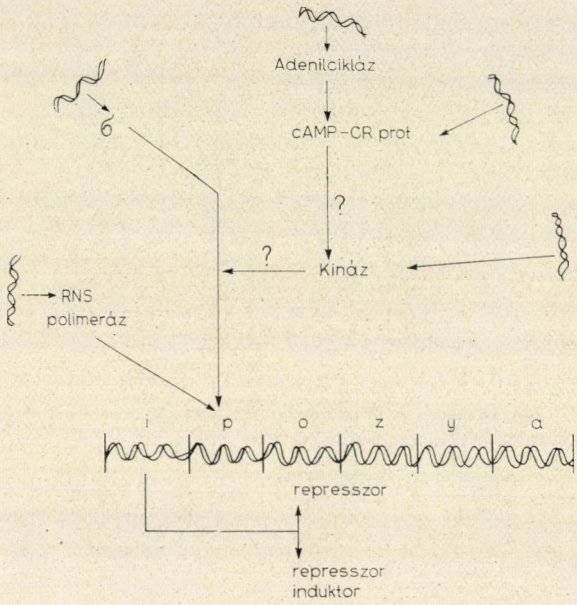
Laktóz, vagy ennek metabolizálható, sőt nem metabolizálható analógjai (pl. izopropil- tioβD-galaktozid) (IPTG) jelenlétében a represszor e termékhez kapcsolódik, s az operátor gén felszabadul a gátlás alól — „derepresszálódik" (Beckwith, 1967).

A regulátor egység még egy harmadik gént is tartalmaz, melynek promoter a neve, s amelyről feltételezik, hogy a laktóz operon messenger RNS-(mRNS) szintéziséhez nélkülözhetetlen RNS polimeráz itt kötődik a DNS-hez, s innen indul meg a transzkripció folyamata, a DNS átírása (2. ábra). Amíg a represszor az operátorhoz van kötve, a promoterhez kapcsolódott RNS polimeráz és a struktur gének közti kapcsolat gátolva van.

Az „i" és „o" génekben bekövetkezett mutáció eredményeképpen általában olyan mutánsokat kapunk, melyekben a β-glaktozidáz szintézise nem regulálható, általában azért nem, mert vagy az „i" gén által termelt represszor fehérje, vagy az operátor gén szerkezete oly módon változtak meg, hogy a represszor — operátor kapcsolat laza, s induktor jelenléte nélkül is szabadon folyhat a transzkripció (Gilbert és Müller-Hill, 1967). A promoter mutánsokban a represszor —operátor kapcsolat normális, de az RNS polimeráz kötődése és a mRNS láncképzés kezdőlépései károsodottak, s így az ilyen mutánsok nem, vagy csak alig termelnek induktor jelenlétében is β-galaktozidázt. (Scaife és Beckwith, 1966.)

A laktóz operon működésének mikéntjét illetően néhány régebben ismert jelenség a következő:

1. Az E. coli szukcinát szénforrást tartalmazó kultúráiban a baktérium növekedése lényegesen lassúbb, mint ha a szénforrás glukóz. IPTG jelenlétében mindkét szénforrás esetében van β-galaktozidáz szintézis, de szukcinát esetében az úgynevezett differenciális enzim szintézis sebesség (β-galaktozidáz szintézis sebessége/összfehérje szintézis sebesség) lényegesen magasabb, mint glukóz



2. ábra. A cAMP lehetséges hatásmechanizmusa az E coli baktérium operonjának szabályozásában.

Jelölések: i: represszor fehérjét termelő regulátor gén. A represszor az induktor távollétében az *o* operátorgénhez kapcsolódik, s így megakadályozza, hogy; az RNS polimeráz a *p* promoter irányából indulva átmásolja a *z* β-galaktozidáz, *y* galaktóz permeáz és *a* transzacetiláz fehérjék strukturgénjeinek megfelelő messenger RNS-eket. További részleteket l. a szövegben.

táptalajon. Ezt a jelenséget hazai kutatóink közül Dénes Géza tanulmányozta igen alaposan. [Dénes (1961 a, 1961 b, 1961 c, 1961 d).] A jelenséget egyébként glukóz effektusnak vagy glukóz repressziónak nevezték el. Később kiderült, hogy más szénforrások is hasonlóan viselkednek, s a jelenséget katabolit vagy metabolikus represszió néven ismerik (Magasanik, 1961).

2. Ha szukcináton tenyésztett E coli kultúrához IPTG jelenlétében adnak glukózt, átmenetileg úgy szólván teljesen megszűnik a β-galaktozidáz szintézis, majd ha meg is indul, a glukóz jelenlétére jellemző alacsonyabb differenciális sebességgel folyik. Ezt a jelenséget átmeneti katabolikus repressziónak nevezik. (Dénes, 1961 d, Tyler, Loomis és Magasanik 1967)

3. A glukóz más derepresszálható enzimek szintézisében is hasonló hatású. (Pastan és Perlman, 1970.)

4. Mikor 1965-ben a CAMP jelenlétét az E. coliban kimutatták (Makman és Sutherland, 1965), egyszersmind kiderült az is, hogy glukóz jelenléte a cAMP szintet is lenyomta (5 nM/g nedves súlyról 5 perc alatt ennek az értéknek az egytizedére esett (Pastan és Perlman, 1970.)

5. Végül cAMP adásakor az 1—3 alatt ismertetett jelenségek valamenynyien megfordíthatóaknak bizonyultak, azaz cAMP jelenlétében sem a katabolit represszió, sem az átmeneti katabolit represszió nem érvényesül, sem a β-galaktozidáz, sem egyéb enzimek szintézisében (Pastan és Perlman, 1970).

Mivel cAMP nem kell a baktériumok RNS vagy összfehérje szintéziséhez, elképzelhetőnek látszott egy adenilcikláz hiányos mutáns. Ezt Perlman és Pastan (1969) izolálták.

A mutáns IPTG-vel indukálva alig volt képes β-galaktozidázt szintetizálni, de cAMP adásra a β-galaktozidáz enzim termelése megközelítette a vad típusú sejtekét.

Említsük még meg, hogy vannak olyan mutánsok is, melyekben az adenilcikláz működése normális, a cAMP szint is az, s még sincs a katabolit represszió cAMP-vel antagonizálva. Perlman és Pastan laboratóriumaiban kimutatták (Emmer és mtsai, 1970), hogy létezik egy olyan fehérje, mely a cAMP-t erősen köti, $K_a = 10^6$ 1/mol, s meg is tisztították ezt a fehérjét. A fehérjét cAMP kötő fehérjének, CR (cAMP receptor) proteinnek nevezik. Egyes mutánsokból e fehérje hiányzik. Az ilyen mutánsok sejt mentes kivonatában vad típusú CR protein jelenlétében normális β-galaktozidáz termelés folyt. Ilyen módon tulajdonképpen nem is a cAMP, hanem a cAMP-CR komplex szerepét kell a β-galaktozidáz szintézisben tisztázni.

A glukóz-cAMP antagonizmus pontos természete még nem teljesen tisztázott. Ami erről állítható, az a következő:

1. A cAMP-t E. coli-ban is az adenilcikláz termeli. Ennek aktivitását a glukóz nem befolyásolja. Egyébként adrenalin sem befolyásolja, noha magasabbrendű szervezetekben — mint láttuk — ez a hormon-szenzitív enzim (Ide, 1969).

2. A cAMP-bontását E. coliban is a cAMP foszfodieszteráz végzi. Ennek működését sem látszik a glukóz befolyásolni. (Egyébként az enzimet metilxantin származékok nem gátolják. Brana és Chytil, 1966.)

3. Összefüggést találtak viszont a cAMP kiválasztás és a glukóz felvétel közt. Glukóz adása után a baktériumok cAMP-t választanak ki a médiumban. Lehet, hogy e két folyamat a plazma membrán-ban kapcsolva van egymással (Makman és Sutherland, 1965).

Ezek után tisztázandó az a kérdés, hogy a cAMP, illetőleg a cAMP-CR protein komplex a β-galaktozidáz szintézis melyik lépésében és hogyan hat? Az erre bonatkozó kísérleteket részben ép baktériumokkal, részben mester-

ségesen összeállított, sejtmentes rendszerekben végezték (Varnus, Perlman és Pastan, 1970, DeCrombrugghe és mtsai, 1971). Mind a kétfajta rendszerben megállapítható volt, hogy a cAMP jelenlétében a laktóz operon mRMS termelése fokozódott. Ép baktériumokban az RNS-t ^{3}H-uridinnel jelölték, s megnézték hogyan hibridizálható a λ80dlac nevű és λ80 nevű fág DNS-el. Az előbbi a laktóz operon egy részét is tartalmazza. Megállapítható volt, hogy cAMP jelenlétében az első fág-DNS-hez kötött RNS mennyisége jelentősen nőtt, ami arra vall, hogy a baktériumban a cAMP hatására fokozott mennyiségben termelődött laktóz operon messenger (Varnus, Perlman és Pastan, 1970). Jacquet és Kepes (1969) megállapították, hogy a rifampicin nevű antibiotikum jelenlétében cAMP jelenlétében sem volt számottevő mRNS szintézis, de ha a rifampicint nagyon kevés idővel később adták mint a cAMP-t, az antibiotikum nem csökkentette a mRNS szintézist. Mivel a rifampicin egészen specifikusan a mRNS lánc iniciálást gátolja, a cAMP hatásnak is e ponton kellett ł ekövetkeznie. A hatás pontosabb tisztázásához azonban mesterségesen összeállított sejtmentes rendszerekre van szükség. Ilyen természetű kielégítően működő rendszerről 1971 elején jelent meg először publikáció (DeCrombrugghe és mtsai, 1971). Egy ilyen rendszernek a következő elemeket kell tartalmaznia:

1. Genetikus anyagot — DNS-t —, mégpedig mind struktur, mind pedig regulátor géneket. Erre a célra a már említett λ80dlac nevű fág DNS tartalmát használták.

2. RNS építőköveket, (nukleotid trifoszfátokat) s azt polimerizáló RNS polimerázt.

3. Induktort (IPTG) és represszor fehérjét.

4. cAMP-ot és tisztított CR-proteint.

5. Az RNS polimeráz működését elősegítő egyéb fehérje faktorokat, többek közt σ faktort.

A rendszer működését oly módon ellenőrizték, hogy a termelt messengert olyan, Proteus mirabilis-ból származó DNS-el hibridizálták, mely episzomában a E. coli laktóz operont tartalmazta. Minthogy e DNS-nek semmilyen más közös eleme a λ80dlac DNS-el nincs, feltehetően a hozzá hibridizálható radioaktív RNS teljes egészében laktóz mRNS. Az így összeállított rendszer cAMP-CR protein nélkül nem működött, viszont annak jelenlétében IPTG-vel indukálható volt, represszor fehérjével a mRNS szintézis megállítható volt.

E kísérletek kielégítően bizonyítják azt, hogy a cAMP-CR protein rendszer támadási pontja a laktóz operon promoter részlete. Nem kapunk választ arra;

1. hogy a cAMP-CR komplex

a) közvetlenül a promoter génhez kapcsolódik-e, vagy

b) a vele kapcsolatban levő RNS polimerázt aktiválja-e?

2. bármelyik eset legyen igaz, hogyan hat a cAMP?

A magasabbrendű szervezetekben mint láttuk, a cAMP az eddig legjobban tisztázott esetekben mindig egy proteinkinázt aktiválva, fehérje foszforilációt okozott. Ugyanakkor a cAMP-CR proteinnek foszforiláló hatását közvetlenül kimutatni nem sikerült. Viszont néhány héttel ezelőtt megjelent közlemény arról számol be, hogy:

1. A σ faktor foszforilált állapotban kötődik hozzá az RNS polimerázhoz, s

2. a σ faktor foszforilálásához egy cAMP-vel aktivált nyúlizomból, vagy retikulocitából kivont proteinkináz kell (Martelo és mtsai, 1970).

Így, ha a CR fehérje nem is maga a proteinkináz, valamilyen úton-módon kapcsolatba jut bele (2. ábra). A mellékvesében pl. szintén izoláltak egy olyan cAMP kötő fehérjét, mely maga nem azonos a mellékvesében működő proteinkinázzal, de annak működését szabályozhatja. (Gill és Garren, 1970).

Lehet, hogy ugyanilyen módon hat a cAMP-CR komplex prokarióták-ban is.*

Ha ilyen természetű eredmények a továbbiakban megerősítést nyernek, a cAMP molekuláris szintű hatása az egész élő világban egységesnek látszik: a cAMP hatását proteinkinázokhoz kötve fehérjék foszforilálásával, utóbbiak aktiválásával fejti ki.

IRODALOM

Beckwith, J. R.: Science, **156,** 597 (1967).
Brana, H. és *Chytil, F.:* Folia Microbiol. (Prága) **11,** 43 (1966).
Butcher, R. W., Ho, R. J., Meng, H. C. és *Sutherland, E. W.:* J. Biol. Chem. **240,** 4515 (1965).
Butcher, R. W. és *Sutherland, E. W.:* J. Biol. Chem. **237,** 1244 (1962).
Chelala, C. A. és *Torres, H. N.:* Biochem. Biophys. Acta, **198,** 504 (1970).
Clark, R. J. és *Felsenfeld, G.:* Nature New Biol. **229,** 101 (1971).
de Crombrugghe, B., Chen, B., Gottesman, M., Pastan, I., Varnus, H. E., Emmer, M. és *Perlman, R. L.:* Nature New Biol. **230,** 37 (1971).
Dénes, G.: Acta Physiol. Hung. **20,** 207 (1961 a).
Dénes, G.: Acta Physiol. Hung. **20,** 217 (1961 b).
Dénes, G.: Acta Physiol. Hung. **20,** 229 (1961 c).
Dénes, G.: Biochim. Biophys. Acta, **50,** 408 (1961 d).
DeRobertis, E., Arnaiz, G. R. D. L., Alberici, A., Butcher, R. W. és *Sutherland, E. W.:* J. Biol. Chem. **242,** 3487 (1967).
Emmer, M., deCrombrugghe, B., Pastan, I. és *Perlman, R.:* Proc. Nat. Acad. Sci. US. **66,** 480 (1970).
Faragó, A. és *Takáts, A.:* Biochim. Biophys A.: in press.
Gilbert, W. és *Muller-Hill, B.:* Proc. Nat. Acad. Sci. US. **58,** 2415 (1967).
Gill, G. N. és *Garren, L. D.:* Biochem. Biophys. Res. Commun. **39,** 355 (1970).
Greengard, P. és *Costa, E.:* Role of cyclic AMP in cell Function. Raven Press, New York (1970).
Haschke, R. H., Heilmeyer, L. M. G., Jr., Meyer, F. és *Fischer, E. H.:* J. Biol. Chem. **245,** 6657 (1970).
Heilmeyer, L. M. G., Jr., Meyer, F., Haschke, R. H. és *Fischer, E. H.:* J. Biol. Chem. **245,** 6642 (1970).
Henion, W. F., Sutherland, E. W. Pasternak, Th.: Biochim. Biophys Acta, **148,** 106 (1967).

* A kézirat lezárása után jelent meg deCrombrugghe és munkatársainak közleménye, melynek tanúsága szerint a cAMP-CR komplex a laktóz operon *in vitro* transzkripciója során a promoter régióhoz kapcsolódik (deCrombrugghe, B., Chen, B., Anderson, W., Nissley, P., Gottesman, M., Pastan, I., Perlman, R. L.: Nature New Biol. *231,* 139 [1971]). A szerző megjegyzése.

Hirata, M., és *Hayaishi, O.*: Biochem. Biophys. Res. Commun. **21,** 361 (1965).
Ide, M.: Biochem, Biophys. Res. Commun. **36,** 42 (1969).
Ishikawa, E., Ishikawa, S. és *Davis, J. W.*: J. Biol. Chem. **244** 6371 (1969).
Jacob, F. és *Monod, J.*: J. Mol. Biol. **3,** 318 (1969).
Jacquet, M. és *Kepes, A.*: Biochem. Biophys. Res. Commun. **36,** 84 (1969).
Levey, G. S.: Biochem. Biophys. Res. Commun. **38,** 86 (1970).
Magasanik, B.: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **26,** 249 (1961).
Makman, R. S. és *Sutherland, E. W.*: J. Biol. Chem. **240,** 1309 (1965).
Martelo, O. J., Woo, S. L., Reimann, E. M. és *Davie, E. W.*: Biochemistry, **9,** 4807 (1970).
Meyer, F., Heilmeyer, L. M. G., Jr., Haschke, R. H. és *Fischer, E. H.*: J. Biol. Chem. **245,** 6642 (1970).
Montague, W. és *Cook, J. R.*: Biochem. J. **122,** 115 (1971).
Myamoto, E., Kuo, J. F. és *Greengard, P.*: J. Biol. Chem. **244,** 6395 (1969).
Pastan, I., és *Perlman, R. L.*: Science, **169,** 339 (1970).
Pastan, I. és *Perlman, R. L.*: Nature New Biol. **229,** 5 (1971).;
Perlman, R. L. és *Pastan, I.*: Biochem. Bipohys. Res. Commun: **37,** 151 (1969).
Rall, T. W. és *Sutherland, E. W.*: J. Biol. Chem. **232,** 1065 (1958).
Robison, G. A., Butcher, R. W. és *Sutherland, E. W.*: Ann. Rew. Biochem. **37,** 149 (1968).
Robison, G. A., Butcher, R. W. és *Sutherland, E. W.*: Cyclic AMP Academic Press New York (1971).
Scaife, J. és *Beckwith, J. R.*: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **31,** 403 (1966).
Straub, F. B.: „Biokémia" p. 120 (1965).
Straub, M.: Biochim. Biophys. Acta, **184,** 649 (1969).
Sutherland, E. W. és *Rall, T. W.*: Pharmacol. Rev. **12,** 265 (1960).
Sutherland, E. W., Rall, T. W. és *Menon, T.*: J. Biol. Chem. **237,** 1220 (1962).
Teng. C. T., Teng. C. S. és *Allfrey, V. G.*: Biochem. Biophys. Res. Commun. **41,** 690 (1970).
Thompson, W. J. és *Applemann, M. M.*: Biochemistry **10,** 197 (1971).
Tyler, B., Loomis, W. F., Jr. és *Magasanik, B.*: J. Bacteriol. **94,** 2001 (1967).
Varnus, H. E., Perlman, R. L. és *Pastan, I.*: J. Biol. Chem. **245,** 2259 (1970).
Villar-Palasi, C. és *Schlender, K. K.*: Fed. Proc. **29,** 938 (1970).
Wicks., W. D, Kenney, F. T. és *Lee, K. L.*: Biol. Chem. **244,** 6008 (1969).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézete, Szájsebészeti Klinikája és János Kórház III. sz. Belgyógyászati Osztálya, Budapest

VÍRUSOK KÓROKTANI JELENTŐSÉGÉNEK ÉS A LYMPHOCYTÁK SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA A TÁPCSATORNA EGYES BETEGSÉGEINEK PATHOGENEZISÉBEN

NÁSZ ISTVÁN, az orvostudományok doktora, KULCSÁR GIZELLA, DÁN PÁL, SALLAY KORNÉLIA, az orvostudományok kandidátusa, VÉRTES LÁSZLÓ, GECK PÉTER, KESKENY SÁNDOR és HORVÁTH JÓZSEF

Közlésre érkezett: 1972. IX. 18.

A tápcsatorna és a hasi szervek megbetegedéseiben az enterovírusok mellett mind klinikai, mind epidemiológiai szempontból az adenovírusok különböző szerológiai típusai is jelentős szerepet játszanak (Ivánovics, 1972). Elsősorban a helyi nyirokszervekben telepszenek meg és azok gyulladását, proliferációját és különböző gastrointestinalis megbetegedéseket okoznak (Nász és mtsai, 1967). E megbetegedésekre jellemző, hogy rendszerint légúti tünetekkel társulnak.

Korábban már beszámoltunk a vírusizolálási és szerológiai vizsgálatainkról, amelyeket olyan gyermekek esetében végeztünk, akik acut appendicitis diagnózissal kerültek műtétre (Kulcsár és mtsai, 1971) és egyidejűleg mesenterialis lymphadenitis és pharyngitis is diagnosztizálható volt náluk. A betegek öt különböző vizsgálati anyagából (appendix, nyirokcsomó, garatmosó folyadék, vérsavó, széklet) izolált vírustörzsek túlnyomó többsége adenovírusnak bizonyult. A vírusizolálási eredmények és a reconvalescens savókban az adenovírusok elleni szignifikáns ellenanyagtiter emelkedés egyaránt arra mutat, hogy e feltehetően polietiológiás kórkép létrejöttében az adenovírusok komoly szereppel bírnak.

Az adenovírus etiológiára utaló, klasszikusnak nevezhető virológiai jelenségek, mint a vírus izolálhatósága és a szignifikáns ellenanyagtiter emelkedés, azonban gyakran nem mutatható ki. Az adenovírusok bizonyos típusai hasonlóan a herpesvírushoz, jelen lehetnek látens módon a szervezetben, elsősorban a nyirokszervekben, ahonnan csak ritkán, különleges és hosszantartó eljárásokkal izolálhatók (Nász és mtsai, 1958). Ugyanakkor előzetes kísérleteink szerint a vírusspecifikus fehérje-antigének jelen lehetnek a helyi laesiók sejtjeiben vagy a keringő lymphocytákban, (Nász és mtsai 1971), ill. ez utóbbiak szenzibilizáltak lehetnek a megfelelő vírusantigénekkel szemben. Azokban az esetekben, ill. betegségekben ahol a vírusetiológia feltételezhető de az a hagyományos virológiai módszerekkel egyértelműen nem bizonyítható, a probléma megoldásának megközelítése csak újabb vizsgálati eljárások igénybevételével lehetséges. Ilyen lehet többek között pl. a specifikus vírusantigének

jelenlétének kimutatása a sejtekben immunfluorescens eljárással (Dán és mtsai, 1970) és a betegek lymphocytái szenzibilizált voltának bizonyítása lymphocyta transformatiós teszt segítségével a kérdéses vírusantigénekkel szemben (Dán és mtsai, 1971). Megfigyeléseink szerint a vírusantigéneknek a lymphocytákra in vitro gyakorolt gyors, közvetlen hatásának mikroszkópos vizsgálata is értékes adatokat szolgáltathat.

Jelen dolgozatunkban azoknak a vizsgálatainknak az eredményét foglaljuk össze, amelyeket a fentebb említett módszerekkel különböző szerológiai típusba tartozó adenovírusok, ill. herpesvírusok vonatkozásában végeztünk különböző szájnyálkahártya betegségekben, vagy a tápcsatorna alsóbb szakaszának gyulladásos, vagy egyéb betegségeiben szenvedőkön, ill. összehasonlítás céljából egészséges, vagy másféle betegségben szenvedő kontrollokon.

Anyagok és módszerek

Vírusok és szövettenyészetek

A kísérletekben használt adeno- és herpesvírus törzseket részben magunk izoláltuk, részben laboratóriumi törzsek voltak. Az alkalmazott HEp-2, HeLa, MAS-A és emberi amnion primer sejttenyészetek fenntartási és fertőzési módjáról már korábban beszámoltunk (Kulcsár és mtsai, 1970, Nász, 1961).

Direkt Immunfluorescens eljárás

Immunsavók termelése és konjugálása. A konjugálandó immunsavókat felnőtt fiatal házinyulakban termeltük. Az immunszérum termeléshez alkalmazott 1-es típusú adenovírust és a herpes simplex vírust (HSV) HeLa és HEp-2 szöveten termeltük. A herpesvírus antiszérum neutralizációs titere 1 : 160, az 1-es adenovírus elleni immunszérum neutralizációs titere 1 : 480 volt.

Az antiszérumok konjugálását Coons és Kaplan (Coons és Kaplan, 1950) módszere szerint végeztük azzal a módosítással, hogy a fluorescein-isothiocyanatot carbonat pufferben (pH 9) oldottuk víztelen aceton helyett, 10 mg-t 1 ml pufferben (Sallay és mtsai, 1971, Geck és mtsai 1964). A nyúlsavók globulin frakcióit félig telített ammonium szulfáttal háromszor csaptuk ki. Bekoncentrálás és dializálás után a nyert globulin frakciókat a festékkel úgy konjugáltuk, hogy 120 mg proteinre 1 mg festéket számítottunk és így az F : P ratio 3 : 1 volt. A konjugátumot egérmájporral merítettük ki, Sephadex G 25 oszlopon tisztítottuk és merthiolát oldattal konzerváltuk.

Lymphocyta-kenetek készítése. Betegeinktől heparinos vért vettünk és üveggyapoton szűrtük a szegmentált magvú leukocyták eltávolítása céljából. Szűrés után a vért ülepítettük, a lymphocytákat tartalmazó plazmát óvatosan leszívtuk és 900 g mellett 10 percig centrifugáltuk, majd az üledéket fiziológiás konyhasóoldatban mostuk háromszor. Az utolsó centrifugálás után a sejteket

az elöntés után visszamaradt minimális felülúszó folyadékban ismét szuszpendáltuk. A szuszpenzióból egy cseppet fedőlemezen elkentünk, majd a preparátumot levegőn szárítottuk és methanollal fixáltuk.

Festés. A direkt immunfluorescens módszer alkalmazásakor 14-szeresre hígított konjugátummal fedtük be a sejteket és a fedőlemez-preparátumokat nedveskamrába helyeztük. Egy órás szobahőn történt inkubálás után a preparátumokat foszfát pufferes fiziológiás konyhasó oldatban (pH 7,2) öblítettük, majd többszöri folyadékváltással 60 percig mostuk és desztillált vizes öblítés után szobahőn megszárítottuk. A konjugátumokat használat előtt az aspecifikus fluorescencia kiküszöbölése céljából adszorbeáltuk, annak a nem fertőzött szövetkultúrának a porával, amelyen a vírust eredetileg termeltük.

Értékelés. Minden betegtől 2—4 preparátumot herpesvírus elleni, 2—4 preparátumot adenovírus elleni konjugalt savóval vizsgáltunk. Az értékelést 600-szoros nagyításban Zeiss mikroszkóppal végeztük higanygőzlámpa (Osram HBO 50 W) fényében. UG-3,5 előtét szűrőt és GG9 ocular szűrőt használtunk. A lymphocyta kenetek százalékos értékeléséhez kenetenként legalább 500 sejtet számoltunk meg. Csak azokat a lymphocytákat tekintettük pozitív festődésűnek, amelyek az egész nucleust, illetve sejtet kitöltő, csillogó sárgászöld fluorescenciát mutattak. Ezek a pozitív sejtek feltűnően kiemelkedtek a halvány, autofluorescenciát mutató sejtek közül, és általában az összes lymphocyták 1—2%-át tették ki. Találtunk azonban olyan pácienseket is, akiknek a lymphocytái 3—4%-ban mutattak pozitív immunfluorescenciát.

Kettős direkt immunfluorescens eljárás

1-es típusú adenovírus ellen, nyúlban termelt immunsavó globulin frakcióját fluorescein-izotiocyanáttal konjugáltuk, a herpesvírus ellen termelt savó globulin frakcióját pedig Lissamin-Rhodamin B 200-al. A kettős festést adeno- és herpesvírussal szinkron fertőzött primér emberi amnion sejttenyészetek esetében alkalmaztuk. A festést a két különböző konjugált savóval vagy egymásután végeztük a fentebb ismertetett módon, vagy pedig egyidejűleg. Ez utóbbi esetben 1 : 2-es arányban hígított, kevert savókat használtunk. A hígításhoz pufferolt NaCl oldatot alkalmaztunk, melynek pH-ja 7,2 volt. A konjugátum-keveréket egy óráig tartottuk a preparátumokon, majd egy óráig pufferezett NaCl oldatban mostuk. Időközben az oldatot háromszor cseréltük. Egy óra mosás után desztillált vízzel öblítettük, majd megszárítottuk a preparátumokat. Az értékelést a fentebb ismertetett módon végeztük. (Dán és mtsai, 1972).

Indirekt immunfluorescens eljárás

Az eljáráshoz szükséges antinyúlglobulint kecskékben termeltük és fluorescein-izothiocynáttal konjugáltuk a korábban már leírt módon (Geck

és mtsai, 1964). A konjugátumokat használat előtt mindig kimerítettük humán amnion sejtporral az aspecifikus kötődés elkerülése céljából. Ebből a célból a preparátumokat natív nyúlsavóval is kezeltük. Specifikus immunsavóként az 1, 2, 3, 5, 6 és 8-as típusú adenovírus ellen nyúlban termelt immunsavók keverékét, valamint két herpetiform ulceratióban szenvedő betegből általunk izolált (Kulcsár és mtsai, 1970) 1-es típusú adenovírussal szemben nyúlban termelt immunsavót és herpesvírus elleni nyúlsavókat alkalmaztunk. Ezt a módszert aphtha kaparéksejtek vizsgálatánál alkalmaztuk. Az egy betegből készített legalább négy kaparéksejt preparátum közül általában kettőt adenovírus elleni, kettőt pedig herpesvírus elleni savóval kezeltünk. Számos személytől több alkalommal is vettünk vizsgálati anyagot. Kenetkészítésnél aphthás fekélyekből és az egészséges kontrollok ép szájnyálkahártyájáról vett kaparékot fedőlemezre kentük gondosan elszélesztve, hogy lehetőleg egy sejtréteget kapjunk. Az ilyen módon készített preparátumokat szárítás után methanollal fixáltuk. A kiértékelést a direkt eljárásnál leírt módon végeztük, annyi különbséggel, hogy a kaparéksejtek esetében pozitívnak értékeltük azokat a preparátumokat, amelyeknél a sejteknek legalább 10%-ában specifikus fluorescenciát észleltünk, ami a sejtek magjában, néha a plasmájában kisebb-nagyobb, különböző alakú fluoreszkáló zárványok formájában volt látható.

Lymphocyta transformatiós teszt

A lymphocyta kultúrákat *Halpern* és mtsai (Halpern és mtsai, 1967) módszere szerint készítettük. A vizsgált egyénektől 40 ml heparinos vért vettünk, steril körülmények között, üveggyapoton szűrtük, majd ülepítettük. A lymphocytákat tartalmazó plasmát óvatosan leszívtuk, a benne levő sejtek arányában Parker-199 oldattal hígítottuk, úgy, hogy ml-ként másfél-kétmillió sejtet tartalmazzon, majd kémcsövekben 3 ml-es mennyiségekre osztottuk. Egy csövet negatív kontrollként változatlanul hagytunk, egyet phytohaemagglutininnel (PHA) hoztunk össze pozitív kontrollként, a többi csőhöz adtuk a vizsgálandó vírusantigéneket.

Alkalmazott antigének: Recidiváló oralis herpesben szenvedő betegből izolált HSV-t; recidiváló aphthás betegből izolált 1-es típusú adenovírust, valamint 2-es, 3-as, 5-ös, 6-os, 7-es, 8-as, 10-es, 12-es és 18-as adenovírus típusok laboratóriumi törzseit alkalmaztuk. A vírusokat hővel inaktiváltuk és 0,1 ml-t adtunk a 3 ml-es lymphocyta szuszpensiókhoz. Kontrollként olyan csövet is beállítottunk, amelyhez annak a fertőzetlen szövetkultúrának (HEp-2 vagy amnion) kivonatát adtuk, amelyen az alkalmazott vírusokat termeltük.

A sejtkultúrákat 5 napig 37 C°-os termosztátban inkubáltuk, majd a tápfolyadék leszívása után a sejtekből tárgylemezen kenetet készítettünk, Giemsa szerint festettük és fénymikroszkóppal értékeltük. A blastosodást a normál lymphocytákhoz viszonyított százalék arányában fejeztük ki. Az

értékelésnél az átmeneti alakokat nem vettük tekintetbe. A blastosodás százalékos arányának megítélésére legalább 3000 sejtet számláltunk meg kenetenként.

A lymphocyták duzzadási reakciójának vizsgálata vírusantigénekkel

A keringő vérből a fentebb leírt módon nyert lymphocytákhoz 1-es típusú adenovírust, vagy herpesvírust adtunk, infektív vagy inaktivált formában. A vírussal összehozott sejtszuszpenzióból egy cseppet tisztított tárgylemezre cseppentettünk, fedőlemezzel lefedtük és paraffinnal való lezárás után mikroszkóppal vizsgáltuk. A morfológiai változásokat 15', 40' és 80' után, ill. 2 és 24 óra múlva rögzítettük. Kontrollként vírusantigén nélküli, ill. más antigénekkel és anyagokkal kezelt lymphocyta és más sejt szuszpenziót vizsgáltunk.

Eredmények

Adeno- és herpesvírus antigének kimutatása szájnyálkahártya megbetegedésekben szenvedők különböző sejtjeiben

a) Aphtha-kaparék sejtek vizsgálata.

Előző vizsgálataink során két szájfekélyes betegtől 1-es típusú adenovírusokat sikerült izolálnunk. Néhány aphthás beteg sejtjeiben pedig, akiktől vírust izolálni nem sikerült, immunfluorescens módszerrel adenovírus-antigéneket mutattunk ki (Dán és mtsai, 1970). Ezért érdemesnek látszott nagyobb aphthás beteganyagon tanulmányozni, hogy milyen gyakran találhatók az aphtha-kaparék sejtekben vírusantigének. Ebben a kísérlet-sorozatban összesen 150 személy, több mint 600 cytológiai kenetét vizsgáltuk meg indirekt immunfluorescens eljárással, adeno- és herpesvírus elleni immunsavók alkalmazásával. Eredményeinket az I. táblázat szemlélteti.

85 aphthás beteg szájnyálkahártya-kaparékát vizsgálva 49-nek a sejtjei mutattak adenovírus antigén jelenlétére utaló specifikus fluorescenciát, ezen kívül 7 beteg vizsgálati anyagai mind adeno-, mind herpes elleni savóval pozitivitást mutattak, 9 aphthás beteg cytológiai preparátumai pedig csak herpes elleni savóval reagáltak. 20 aphthás beteg kaparék sejtjei specifikus fluorescenciát nem mutattak. Kontrollként olyan ép szájnyálkahártyával rendelkező egyéneket választottunk, akiknek tudomásunk szerint aphthájuk sohasem volt. Néhány primer gingivostomatitis herpetica és herpes labiális esetet is vizsgáltunk.

Az ép szájnyálkahártyával és negatív aphthás anamnézissel rendelkező egyének esetében 44 közül 42-nek a sejtjei bizonyultak negatívnak, egy eset adeno-, és egy eset herpes elleni savóval volt pozitív. A 21 herpeszes kontroll

I. táblázat

Aphtha-kaparék sejtek immunfluorescens vizsgálata, adeno- és herpesvírus elleni savóval

Kórkép	Vizsgált esetek száma	Pozitív esetek száma			Negatív esetek száma
		Adeno savóval	Herpes savóval	Adeno- és herpes savóval	
Recidiváló aphtha	85	56	16	7	20
Herpes	21	5	9	3	10
Egészséges kontroll	44	1	1	0	42
Összesen:	150				

közül 10 nem adott specifikus fluorescenciát sem herpes, sem adenovírus elleni savóval. Herpes elleni savóval 6, mindkét savóval 3, csak adenovírus elleni savóval pedig 2 eset mutatott specifikus fluorescenciát a herpeszes eroziókból vett kaparékban.

b) Keringő lymphocyták vizsgálata

Az utóbbi években megfigyelték, hogy egyes vírusok, pl. a cytomegalovírus és az Epstein—Barr-vírus kimutatható a keringő emberi lymphocytákban anélkül, hogy valaha is felismerhető tüneteket okoztak volna (Hanshaw, 1969, Kulcsár és Nász, 1972). Mivel a recidiváló aphthás szájfekélyek sejtes beszűrődését lymphocyták alkotják (Lelkes, 1961), vizsgálat tárgyává tettük, hogy ilyen betegek és kontroll egyének keringő lymphocytáiban megtalálhatók-e az aphtha kaparék sejtekben kimutatott vírusantigének. 76 felnőtt egyént vizsgáltunk meg direkt immunfluorescens eljárással. A betegek diagnózisuk szerint a *II. táblázaton* látható megoszlásban szerepeltek. Amint a

II. táblázat

Keringő lymphocyták immunfluorescens vizsgálata adeno- és herpesvírus elleni savóval

Kórkép	Vizsgált esetek száma	Pozitív esetek száma			Negatív esetek száma
		adeno savóval	herpes savóval	adeno- és herpes savóval	
Recidiváló aphtha	43	27	30	22	8
Erythema multiforme	6	2	6	2	0
Recidiváló herpes labialis	6	3	5	2	0
Lichen oris	4	2	3	1	0
Oralis carcinoma	3	1	1	1	2
Leukoplakia	2	2	2	2	0
Xerostomia	2	0	2	0	0
Egészséges száj-nyálkahártya	10	0	1	0	9
Összesen:	76				

táblázatból látható, erythema multiformes betegeink kivétel nélkül herpes-pozitív esetek voltak. Recidiváló herpes labialisos betegeink is, egy kivétellel, herpes-pozitívnak mutatkoztak. Recidiváló aphthás betegeink mintegy kétharmada adeno- és herpes pozitív volt *(l. 1. sz. ábra)*.

A kontrollként vizsgált Lichen oris, Oralis carcinoma, Leukoplakia és Xerostomia eseteinknek közel fele adeno-pozitív és több mint kétharmada herpes-pozitívnak mutatkozott. A tíz egészséges szájnyálkahártyával rendelkező egyén közül azonban csak egynek a lymhocytái mutattak herpes-pozitivitást.

Azokban az esetekben, ahol 3—4 hetenként ismételt vizsgálatot végezhettünk ugyanazon a betegen, azt találtuk, hogy a vírus-antigént tartalmazó lymphocyták száma változhat: recidivák előtt több volt, recidivák lezajlása után kevesebb lett a specifikusan fluoreszkáló sejtek száma. Csökkenést egy sejten belül a fluorescencia fokában nem észleltünk. Különbség csak a számarányban mutatkozott.

Mind az aphtha kaparék-sejtek, mint a lymphocyták vizsgálatakor találtunk olyan betegeket akiknek a sejtjeiben adeno- és herpesvírus antigének egyaránt kimutathatók voltak. Jelentősebb százalékban találtuk meg a kétféle vírusantigént a lymphocyták vizsgálatakor.

c) Kísérletes kettős fertőzés adeno- és herpesvírussal.

Előző vizsgálataink során tapasztalt kettős vírus fertőzöttség alapján szükségesnek látszott annak a kérdésnek a kísérletes tanulmányozása, hogy az adeno- és herpesvírusok egymás jelenlétében képesek-e szaporodni, ill. képződhetnek-e antigénjeik ugyanabban a sejtkultúrában, nem érvényesül-e esetükben a vírusinterferencia jelensége. Ezekben a kísérletekben saját magunk által izolált 1-es típusú adeno- és herpesvírust használtunk. A fertőzéseket kémcsövekbe helyezett fedőlemez darabkákon tenyésztett emberi amnion primér sejttenyészeteken végeztük.

A vizsgálatok céljára direkt, kettős immunfluorescens módszert alkalmaztunk, melyhez az adenovírus elleni savót fluoresceinizothiocyanattal, a herpesvírus elleni savót Rhodaminnal konjugáltuk. A kétféle vírus, ill. antigénjeik a sejten belüli lokalizáció és a konjugatumok eltérő színei alapján voltak elkülöníthetők.

A kontrollként csak adenovírussal fertőzött tenyészetben az adenovírus antigénnek és a konjugatum színének megfelelően sárgászöld fluorescenciát észleltünk a sejtmagban. A csak herpes vírussal fertőzött sejtek esetében először a magban, majd a plasmában is megjelenő, a vírusantigénre és a konjugatumra jellemző narancs-vörös fluorescenciát találtunk. Kísérleti rendszerünkben az alkalmazott kb. 100 CPE vírusdózis mellett kb. azonos intenzitású fluorescencia eléréséhez 48 órával előbb volt szükséges fertőzni a szövettenyészeteket az adenovírusokkal. A korábban történő adenovírus

fertőzés a herpesvírus antigének kialakulását nem gátolta. A kettősen fertőzött szövetekben ugyanazon eljárással mindkét vírusantigénre jellemző, kétféle specifikus fluorescencia volt megfigyelhető egymás mellett. A preparátumok egyes sejtjei csak adeno-, míg más sejtek csak herpesvírusra jellemző fluorescenciát mutattak, azonban a sejteknek bizonyos százalékában mindkét vírusantigén megfigyelhető volt. Az adenovírusra jellemző sárgászöld fluorescencia egyetlen sejt kettős fertőzése esetén a magban, a herpesvírusra jellemző narancs-vörös fluorescencia a plasmában vagy a maghártya mellett volt észlelhető, gyakran több, kisebb rög formájában (Dán és mtsai, 1972).

Lymphocyta transformatios vizsgálatok vírusantigénekkel

a) Recidiváló aphthás betegek lymphocytáinak vizsgálata

Mint az előzőekben ismertettük, recidiváló aphthás betegeknél nagy százalékban találtunk 1-es típusú adenovírus és HSV antigéneket a szájnyálkahártya hámsejtekben és a lymphocytákban (Dán és mtsai, 1970, Sallay és mtsai 1971). Érdemesnek látszott ezért az ilyen betegek szenzibilizáltságát tanulmányozni e vírusokkal szemben és megkísérelni lymphocyta tenyészeteikben blastos transformatiot előidézni, annál is inkább, mert vírusantigénekkel ezideig kevés ilyen vizsgálat történt (Kulcsár és mtsai, 1972). Vizsgálatainkat az említett két vírusantigénen kívül több más latens, járványt okozó és oncogen adenovírus típusra is kiterjesztettük.

89 felnőtt egyén lymphocyta tenyészetét vizsgáltuk meg, akik közül 45 recidiváló aphthás és 44 kontroll volt. A blastosodás mértékét antigének és vizsgált személyek száma szerint a *III. táblázaton mutatjuk be.*

Mint a táblázatból megállapítható a recidiváló aphthások lymphocytái az 1-es típusú adenovírus és a HSV antigénnel magasabb százalékban mutattak blastosodást, mint a hontroll személyeké *(l. 2. sz. ábra)*. A lymphocyták 5%-ánál nagyobb arányú blastosodást mutató, biztosan pozitívnak vehető esetek aránya is jelentősen magasabb volt ennek a két vírusnak az esetében. A többi

III. táblázat

Lymphocyta transformatio recidiváló aphthás betegeken adeno- és herpesvírus antigénekkel

Vizsgált esetek száma	Adenovírus típusok 1	3	5	7	8	12	18	HSV	Transzformált sejtek %-a	Adenovírus típusok 1	3	5	7	8	12	18	HSV	Vizsgált esetek száma
	14	39	37	39	44	39	38	22	0— 5	39	42	40	40	44	43	40	41	
	16	6	8	6	1	5	3	15	5—10	4	2	2	4		1	2	3	
	11					1	3	8	10—15	1		2				1		
	3						1		15—20							1		
	1								20—25									

Aphthás betegek összesen: 45 Egészséges kontrollok összesen: 44

adenovírus antigénnel ilyen mennyiségi különbség aphthások és kontrollok között nem mutatkozott. Ez a jelenség egyben arra is utal, hogy a lymphoblastos transformátiót nem az adenovírusok közös, csoportspecifikus antigénje hozza létre. Utóbbi esetben ugyanis minden vizsgált adenovírus típus esetében kb. hasonló mértékű blastosítás volna várható.

A negatív kontrollként vizsgált lymphocyta kultúrák, amelyek antigént nem tartalmaztak, az aphthás és a kontroll egyének esetében egyaránt 1% körüli blastosodást mutattak. A PHA pedig mindkét csoportban általában 30—70%-os blastosodást hozott létre. A szöveti antigént tartalmazó csövekben a blastosodás mértéke 0,5 és 2% között változott.

Említésre érdemes, hogy egyes adenovírus típusok esetében a lymphocytákon nem blastosodást, hanem másjellegű elváltozásokat találtunk. Így pl. a 8-as típus vonatkozásában egy- és többmagvú plasmasejtek, az erősen oncogen 18-as típus esetében pedig többmagvú óriássejtek megjelenését észleltük (*l. 3. sz. ábra*).

b) Tápcsatorna betegségben szenvedők lymphocytáinak vizsgálata.

Az adenovírusok különös affinitással rendelkeznek a szervezet lymphoid szövetei iránt. Maga a vírus elnevezése is az adenovírus okozta betegségben szenvedők lymphoid szöveteinek általában jellemző módon érintett voltára utal (Nász és mtsai, 1967). Az előzőekben ismertetett eredményeink világosan mutatják, hogy aphthás betegek keringő lymphocytáiban 1-es típusú adenovírus és HSV antigének jelentősen nagyobb százalékban vannak jelen, mint az egészségesekében, továbbá, hogy ezen betegek lymphocytáinak blasttransformatiója is szignifikánsan nagyobb számban jött létre a kontrollokéihoz képest a szóbanforgó vírusokkal. Ezeket a tényeket összevetve azokkal az adatokkal, melyek szerint a bélcsatornában a szokványos nyirokszöveten kívül a nyálkahártya hám alatt, ill. a sejtek között sok, más jellegű lymphoid sejt, ún. theliolymphocyták találhatók, (Kraft és Lirsner, 1971) továbbá, hogy bizonyos tápcsatorna betegségek, pl. colitis ulcerosa gyakran társulhatnak stomatitis aphthosával (Schuler és mtsai, 1971) vezettek bennünket arra, hogy megvizsgáljuk, hogy a tápcsatorna alsóbb szakaszainak gyulladásos, vagy egyéb betegségeiben szenvedők lymphocytáiban meghatálhatók-e az említett vírusok ill., hogy hogyan reagálnak lymphocytáik LTT-ben az adott vírusantigénekkel (Kulcsár és mtsai, 1972).

A vizsgált tápcsatorna betegségben szenvedők diagnózisuk szerinti megoszlását, ill. a kontrollként vizsgált egyéb betegek és egészségesek lymphocytái által LTT-ben adott eredményeket a *IV. táblázatban tüntettük* fel, összegezve 5% feletti blastosodás (pozitív) és 5% alatti blastosodás (negatív) szerinti bontásban. A vizsgált esetek száma, diagnózis szerinti statisztikai értékelést még nem tesz lehetővé, a kapott eredmények azonban az aránylag nagyszámú kontrollhoz viszonyítva számszerűleg is figyelemre méltóak. Megítélhető belőle,

IV. táblázat

Lymphocyta transformatio tápcsatorna betegségben szenvedőkön adeno- és herpesvírus antigénekkel

KÓRKÉP	Esetek száma	5% feletti blastositás											5% alatti blastositás									
		vírusantigének								HSV	PHA		vírusantigének								HSV	PHA
		adenovírus típusok											adenovírus típusok									
		Latens				Járványos			Oncogen				Latens				Járványos			Oncogen		
		1	2	5	6	7	8	10	12	18			1	2	5	6	7	8	10	12	18		
Colitis ulcerosa	14	9	7	8	7	2	3	3	4	3	5	14	5	7	6	7	12	11	11	10	11	9	
Carcinoma	15	1	1		2	2			3	1	2	10	14	14	15	13	13	15	15	12	14	13	5
Cirrhosis hepatis	10		1	1	3	2	1	1	2	1	5	10	10	9	9	7	8	9	9	8	9	5	
KONTROLLOK																							
Diabetes mellitus	10	3	3	1	2			1	3		7	10	7	7	9	8	10	10	9	7	10	3	
Egyéb betegek	18	4	3		1	1	1		2	1		16	14	15	18	17	17	17	18	16	17	18	2
Egészségesek	44	4	1	1	1	4			5	8	4	44	40	43	43	43	40	44	44	39	36	40	
Összesen:	111																						

hogy a colitis ulcerosában szenvedő betegek lymphocytái a kontrollokénál jelentősen nagyobb mértékben voltak blastosíthatók adenovírus antigénekkel, azokon belül is az ún. latens alcsoportba tartozó 1-es, 2-es, 5-ös és 6-os típussal szemben. A betegek kb. egyharmadának lymphocytái HSV iránt is szenzibilizáltnak mutatkoztak. A májcirrhosisban szenvedő betegek lymphocytái és a kontrollként vizsgált diabeteses betegek lymphocytái is fokozottan szenzibilizáltak voltak adenovírusokkal szemben, de figyelemre méltó HSV iránti szenzibilizáltságuk is. Még pregnánsabban szemlélteti a fenti eredményeket és százalékos összehasonlításra is módot ad az *V. táblázat*. Ebben az egyes betegek lymphocytáival és a 10 féle vírusantigénnel végzett vizsgálatot összesítettük az LTT-ben kapott pozitív (5% blastosítás fölött) és negatív (5% blastosítás alatt) eredmények szerint. Mint látható az egészségesek lymphocytáival végzett 440 vizsgálatból csupán 28 esetben volt pozitív a LTT, ami kb. 6%-nak felel meg. Az egészséges kontrollokhoz hasonlóan igen alacsony volt a pozitív esetek aránya az egyéb, nem tápcsatorna betegségben szenvedőkön és a tápcsatorna malignus tumorban szenvedőkön is. Ott említjük meg azt is, hogy néhány vizsgált ulcus ventriculi és gastritis esetünkben (a táblázatokban nem szerepelnek) kontrollokhoz viszonyítva szintén nem találtunk eltérést az LTT-ben. A vizsgált kontrolloknak a pozitív esetek aránya mindig 6—8% körül volt, ugyanakkor feltűnő a májcirrhosisnál a 17%-os és a diabetes mellitusnál észlelt 20%-os pozitivitás. Méginkább jelentős a colitis ulcerosa esetekben kapott 36,4%-os pozitivitás, annál is inkább, mert a pozitív esetek több mint 60%-át a vizsgált négy latens adenovírus típus váltotta ki.

A VI. táblázatban a colitis ulcerosában szenvedő betegek lymphocytáival végzett LTT eredményeit adjuk meg betegenként és antigénenként különkülön megjelölve a blastositás százalékos arányát. Ha az itt feltüntetett adatokat összevetjük azzal a ténnyel, hogy az egészséges kontrolloknál a kapott 5%-os, vagy nagyobb blastositás csak mintegy a vizsgálatok 6%-ában fordult elő, ezen kívül a blastositás aránya a lymphocyta populációkon belül csupán 0,1—1%-os volt, akkor feltűnő, hogy colitiszeseknél a vizsgálatok túlnyomó többségben jelentősen nagyobb arányú a blastositás. Ha csak a 3%-os és magasabb arányt vesszük figyelembe, mint feltételezett pozitívat, akkor is több mint 50% vehető pozitívnak, ami a colitis ulcerosa és az adenovírusok, elsősorban a latens alcsoportba tartozó típusok és a herpesvírusok közti szoros összefüggésre utal. Ha pedig a 3%-os és a magasabb blastositási arányt a négy latens adenovírus típussal végzett 56 LTT-os vizsgálatra vonatkoztatjuk, akkor a 46 ilyen eredmény már a reakció több mint 80%-ban való pozitivitását mutatja. Ez gyakorlatilag azt jelenti, mint a VI. táblázatból is látható, hogy kivétel nélkül minden colitis ulcerosás beteg lymphocytái a latens adenovírus típusok valamelyikével, ill. többségével pozitív LTT reakciót adott.

Vizsgálataink során nyert mennyiségi eredményeken kívül nem lehet

V. táblázat

Lymphocyta transformatióban kapott eredmények százalékos megoszlása

KÓRKÉP	Esetek száma	Végzett vizsgálatok száma	5% feletti blastositás (pozitív)	5% alatti blastositás (negatív)
Colitis ulcerosa	14	140	51 (36,4%)	88 (62,9%)
Carcinoma	15	150	12 (8%)	138 (92%)
Cirrhosis hepatis	10	100	17 (17%)	82 (82%)
KONTROLLOK				
Diabetes mellitus	10	100	20 (20%)	80 (80%)
Egyéb betegek	18	180	13 (7,2%)	167 (92,8%)
Egészségesek	44	440	28 (6,3%)	412 (93,7%)
Összesen:	111	1110		

VI. táblázat

Lymphocyta transformatio colitis ulcerosában szenvedőkön

Betegek sorszáma	ANTIGÉNEK										
	Vírusantigének										
	Adenovírus típusok									HSV	PHA
	Latens			járványos				oncogen			
	1	2	5	6	7	8	10	12	18		
1	7*	3	5,2	5,8	0,7	1	0,3	0,5	0,4	0,8	30
2	1,5	5	5,8	5,5	5,5	1,2	1,2	2,5	3,1	5,1	50
3	3	1,5	3,6	0,6	1	1,3	2	1,5	3,5	1,6	62
4	5,8	1,8	2,5	2,3	2,6	0,3	1,2	1,7	1,6	4,7	55
5	3	2,4	4,3	3	1	2,2	4,1	0,3	0,4	2	35
6	1,2	3,6	4,8	3,9	3,4	0,6	1,2	1,6	0,2	2,3	30
7	6	5,1	9,7	6	1,9	2,4	2,3	3,5	5,4	9,4	30
8	7,3	8,8	3,2	5,7	5,3	5,2	5,8	5,4	3	5,2	30
9	5,4	9,6	5,8	8,4	2,1	2,7	3,7	5,4	1,7	5,4	90
10	11,8	6,8	11	1,8	3,1	15,6	9	10	7,6	0,6	30
11	5,8	3	3,5	4,1	0,9	1,3	9,2	2,1	0,8	1,8	65
12	4,2	6,7	11,2	1,8	1,6	5,8	3,2	10,4	7,6	0,2	30
13	5,7	4,3	5,9	8,1	2,7	1,9	2,1	2,2	1,6	4,8	75
14	6,3	9,6	7,2	8,8	1,8	2,1	1,4	2,2	0,9	5,1	70
3% és fölötte összesen:	12	11	13	10	4	3	6	5	6	7	

* A számok a lymphoblastok %-át jelentik.

érdektelen az sem, hogy colitis ulcerosában szenvedő betegek lymphoid sejtjei egyes vírusantigénekkel, elsősorban szintén a latens típusú adenovírusokkal, illetve ezen vírusok hatására, nem szokványos lymphoblast képződést mutattak, hanem az aphthásoknál észleltekhez hasonlóan nagy fellazult plasmájú sejtek, illetve többmagvú óriás-sejtek létrejöttét eredményezték.

A vizsgált egyének lymphoid sejtjei és a vírusokkal való kapcsolatuk további megvilágítása céljából immunfluorescens vizsgálatokat is végeztünk

annak megállapítására, hogy vajon a betegek lymphocytái hordozhatják-e a szóban forgó vírusantigéneket? Ezekből a vizsgálatokból kiderült, hogy colitis ulcerosa, májcirrhosis és diabetes mellitus esetén a betegek lymphocytáiban azoknak a vírusoknak az antigénjei találhatók meg, amely vírusantigénekkel szemben az LTT során szenzibilizáltságot mutattak.

A lymphocyták duzzadási reakciójának vizsgálata vírusantigénekkel

LTT-ben a lymphocyták vizsgálatát a vírusantigénekkel való 5 napos inkubálás után végeztük. Kísérleteink során megfigyeltük azonban, hogy a betegek lymphocytáin a vírusok hozzáadása után már néhány perc múlva jelentős morfológiai változások következnek be. Ezért a következőkben ezt a problémát is rendszeres vizsgálat tárgyává tettük, elsősorban recidiváló apthások és más szájbetegségekben szenvedők, ill. egészséges kontrollok esetében.

Az adeno- vagy herpesvírus hozzáadása után kb. 15 perc múlva a lymphocyta szuszpenzió egyes sejtjei megnagyobbodtak, fénytörésük megváltozott, 40 perc múlva már kétszeresére duzzadtak, jól megkülönböztethetők voltak a változatlanul maradt többi lymphocytától, 80 perc múlva ez a növekedés folytatódott és két óra alatt érte el maximumát, amikor is a lymphocyták átmérője kb. az eredetinek három-négyszeresére nőtt *(l. 4. sz. ábra)*. A magállomány a sejtnövekedés előrehaladtával oldalra nyomódott. Ezen jelenségek mind infektív, mind inaktivált vírusokkal előidézhetők voltak. Az utóbbival kezelt preparátumban két óra után nem észleltünk több változást, az infectív vírussal kezelt készítményekben a megnövekedett sejtek 24 óra múltán általában törmelékesen szétestek. A reakciót adó sejtek aránya nagy egyéni eltérést mutatott: kb. 0,5—5% között mozgott, általában azonban 1—2% volt. Antigén mentes kontroll készítményekben sohasem találtunk hasonló megnövekedett sejteket sem 2 óra múlva, sem 24 óra múlva. *Mint a VII. táblázatból* látható, az apthások lymphocytái adeno- és herpesvírus esetében 1—1 kivétellel adták a gyors duzzadási reakciót és zömmel lymphocytáik 1—3%-a duzzadt meg. A többi vizsgált beteg esetében is kb. hasonló eredményt kaptunk. A látszólag egészségesek lymphocytáinak pedig mintegy kétharmada adott pozitív duzzadási reakciót. További kísérleteink a reakció specifikusságának, ill. hatásmechanizmusának felderítésére irányultak.

A duzzadt sejtek üveggyapoton történő szűréssel eltávolíthatók voltak a lymphocyta szuszpenzióból. Ha a szűrt szuszpenzióhoz ugyanazt a fajta vírust adtuk, mint amit először, újabb megduzzadt sejtek nem keletkeztek, sem két óra múlva, sem később. Ha másfajta vírust adtunk hozzá — HSV-sal kezelthez 1-es adenovírust és fordítva, 1-es adenovírussal aktiválthoz HSV-t — 2 óra múlva újabb megduzzadt sejteket találtunk.

A reakció szobahőn és plusz 4 fokos jégszekrényben, valamint autológ

VII. táblázat

Lymphocyta duzzadási reakció adeno- és herpesvírus antigének hatására

KÓRKÉP	esetek száma	lymphocyták duzzadási aránya						negatív	
		0,5–1%		1–3%		3% fölött			
		adenov.	herpesv.	adenov.	herpesv.	adenov.	herpesv.	adenov.	herpesv.
Recidiváló aphtha	34	10	8	23	24		1	1	1
Recidiváló herpes	7	1	1	6	6				
Kontrollok									
Lichen oris	3	1		2	3				
Erithema multiforme	5	1	3	4	1				1
Oralis carcinoma	2	1			2			1	
Benignus tumor	1	1			1				
Egészségesek	13	2	3	6	5		2	5	3
Összesen:	65								

plazmában és a plazma nélküli Parker-199 sejtfenntartó folyadékban egyaránt létrejött. Ugyancsak létrehozható volt a lymphocyták megduzzadása antigén-antitest komplexxel, vagyis immunszerummal neutralizált vírussal.

Kontrollképpen megkíséreltük a lymphocyták aktiválását azon szövetből (amnion, HEp-2) készült kivonattal, amelyen az alkalmazott vírusokat tenyésztettük. Ugyanilyen célból megpróbáltuk az alkalmazott vírusokkal aktiválni sejtfenntartó folyadékban szabadon úszó amnion vagy HEp-2 sejteket. Egyik esetben sem kaptunk reakciót.

Megbeszélés

Az utóbbi időben a lymphoid sejteknek egyre több funkciója nyer megvilágítást. Ismeretes, hogy szerepet játszanak mind a humorális, mind a celluláris immunitásban. (Daniels és mtsai. 1968., Mäkelä és Cross, 1970., Feldmann és Basten, 1972.) Szoros kapcsolatban vannak a bőr és nyálkahártyák hámsejtjeivel is. Utóbbi jelenség főleg a tápcsatorna nyálkahártya vonatkozásában bírhat jelentőséggel, ahol igen sok lymphoid sejt található (Kraft és Kirsner, 1971) és mivel ez a nyálkahártya igen sokféle antigénnel kerül kapcsolatba, pl. tápanyag antigének, mikróba antigének stb. Megfigyelték azt is, hogy egyes vírusféleségeket a szervezet immunapparátusa nem tud leküzdeni, a vírusok bejuthatnak a lymphoid sejtekbe és persistálhatnak bennük, megzavarva a celluláris immunitást (Kulcsár és Nász, 1972).

Vizsgálataink alapján úgy látszik, hogy a tápcsatorna nem tisztázott etiológiájú, krónikus recidiváló betegségeinek kialakításában más tényezőkön kívül a vírusoknak, illetve vírus-antigéneknek és a lymphoid sejteknek jelentős szerepe lehet. Az 1-es típusú adenovírus és a HSV specifikus antigénjeinek jelenléte a betegek nagy százalékának szájnyálkahártya hámsejtjeiben és

lymphocytáiban az aetiológiával való összefüggésre utalhat. Az adeno- és herpesvírus antigének egyidejű jelenléte ugyanazon beteg sejtjeiben ugyancsak összefüggésben lehet a betegségek pathomechanizmusával és a recidivákkal. Szerepet játszhat ebben még többek közt az immunreakciónak a vírus által történő megzavarása is.

Irodalmi adatok és saját vizsgálatok alapján a lymphocyta transformatiós teszt vizsgálatok megfelelnek az allergiás bőrpróbák értékének és specifikus antigéneket alkalmazva a celluláris immunitásra, illetve szenzibiláltságra következtethetünk az eredményéből. Vizsgálataink szerint mind a tápcsatorna felső, mind alsó szakaszának recidiváló fekélyes betegségeiben (aphtha, colitis ulcerosa) a betegek lymphocytái szenzibilizáltságot mutattak a latens típusú adenovírusokkal és a herpes simplex vírussal. Ez is arra utal, hogy a vírusoknak vagy antigénjeiknek kapcsolatuk lehet a kórképekkel. Ez a kapcsolat feltehetően a lymphoid sejteken keresztül érvényesül, mivel a betegek keringő lymphocytáiban az esetek többségében megtaláltuk ezeket a vírus antigéneket. Ezek alapján az említett nyálkahártya betegségben szenvedő egyének vírus-hordozóknak tekinthetők, akiknél — a herpeszes recidivákhoz hasonlóan — eddig még nem tisztázott okok következtében időről időre aktiválódás következik be. A recidivák pathomechanizmusában esetleg allergiás vagy autoimmun tényezők is jelentőséggel bírhatnak (Sallay, 1970).

Vizsgálatainkból kiderült, hogy látszólag egészségesek lymphocytái is szenzibilizáltak lehetnek különböző adenovírus és herpesvírus antigénekkel, illetve bennük hosszabb-rövidebb ideig jelen lehetnek e vírusok specifikus antigénjei, ami a szóbanforgó vírusok és a lymphocyták közt levő további komplex kapcsolatra utal és feltételezhető, hogy a vírust hordozó lymphocytáknak szerepe lehet nemcsak a különböző típusú adenovírusok és herpesvírusok okozta megbetegedésekben, hanem másfajta vírusok által okozott vírusbetegségek pathogenezisében is.

A herpes- és adenovírus hordozás a fentieken kívül azért is figyelemre méltó lehet, mert nemcsak az adenovírusokról, hanem a közelmúltban a herpesvírusok egyik típusáról is kiderült, hogy malignizáló tulajdonságokkal rendelkeznek (Duff és Rapp, 1971). Ismert olyan — megfigyelésekkel is alátámasztott —, hipotézis hogy az emlősök lymphocytái magukban hordozhatnak latens oncogén vírusokat, melyek csak akkor aktiválódnak, ha az immunreguláció zavart szenved (Shwartz 1972). Vizsgált betegeinknél általában a celluláris immunitás látszott zavartnak. Mivel a nyálkahártya hámsejtek és a lymphoid sejtek szoros kapcsolatban vannak, feltehető, hogy az időnkénti betegséget okozó vírusok, vagy specifikus antigénjeik a mononukleáris fehérvérsejtekből kerülnek a hámsejtekbe és okozzák a recidivákat, de a celluláris immunitás megzavarásában is szerepet játszhatnak. Amikor a vírus-antigént, vagy vírusgént hordozó lymphoid sejt már időlegesen sem képes visszaszorítani

az onkogén vírus hatását, akkor tolódhat el az eddig recidiváló krónikus betegség malignus folyamatba. Erre utalhat a colitis ulcerosa, mely esetek jelentős része válik rosszindulatú megbetegedéssé.

Azon megfigyelésünk, hogy emberi keringő lymphoid sejtek vírusokkal in vitro igen rövid idő alatt aktiválhatók, vírus hatására megduzzadnak, reményt nyújt arra, hogy a jelenség beható tanulmányozása esetén, a módszer gyors vizsgálatok végzésére és a lymphoid sejtek szelektív vizsgálatára is alkalmas lehet, mint speciális gyors vírusdiagnosztikai módszer.

Összefoglalás

Vizsgálatokat végeztünk a tápcsatorna bizonyos nem tisztázott aetiológiájú nyálkahártya betegségeiben szenvedőkön különböző adeno- és herpesvírus kóroktani szerepének és a lymphocyták jelentőségének tanulmányozására a betegségek pathogenezisében. Összesen közel 500 beteg és egészséges kontroll különböző anyagából készített, mintegy 10 000 preparátumot tanulmányoztunk. Vizsgáltuk a betegek szájnyálkahártya fekélyéből származó kaparéksejteket és a betegek lymphocytáit immunfluorescens módszerrel, lymphocyta transformatios teszttel és új módszerként tanulmányoztuk a keringő lymphocyták in vitro gyors duzzadási reakcióját a vírusantigének hatására.

Aphthás betegeknél a kontrollokhoz viszonyítva szignifikánsan nagyobb százalékban találtunk 1-es típusú adenovírus vagy herpesvírus antigéneket immunfluorescens eljárással, sok esetben mindkét vírust ugyanannál a betegnél is mindkét vizsgált sejtféleségben. Az LTT 1-es típusú adenovírussal, a betegeknek közel 2/3-ában, herpesvírussal pedig mintegy a felében volt pozitív, a lymphocyták gyors duzzadási reakciójában is kb. hasonló képet kaptunk.

Eredményeink szerint úgy látszik, hogy a recidiváló aphthák aetiológiájában az 1-es típusú adenovírus és a herpesvírus direkt vagy indirekt módon, esetleg allergiás tényezők részeként szerepet játszhat. Eredményeink rámutatnak azonban arra is, hogy bizonyos adenovírus típusokat és a herpesvírust az emberek hordozhatják lymphocytáikban anélkül, hogy a vírusok manifest megbetegedést okoznának. Az ilyen lymphocyták azonban mint vírushordozók, megfelelő körülmények között jelentőséget nyerhetnek nemcsak különböző adeno- és herpesvírus okozta, hanem másféle vírusbetegségek létrejöttében is.

Colitis ulcerosában szenvedőknél az LTT a latens alcsoportba tartozó 1-es, 2-es, 5-ös és 6-os típusú adenovírusokkal, ill. herpesvírussal 36,4%-ban, cirrhosis hepatisben 17%-ban, diabeteses betegeknél pedig 20%-ban volt pozitív, szemben az egészségeseknél és az egyéb betegeknél tapasztalt 6—8%-os pozitivitással, ami a sejteknek az adott vírusokkal történt szenzibilizáltságra utal. Ezek alapján úgy látszik, hogy a latens típusú adenovírusok, valamint a herpes simplex vírus szoros kölcsönhatásban a lymphoid sejtekkel, jelentős

szerepet játszhat az említett betegségek pathogenezisében. A kétféle emberi vírus recidiváló betegségekben való előfordulása azért is figyelemreméltó lehet, mert mindkettőről kiderült, hogy malignizáló tulajdonsággal bírnak.

IRODALOM

Coons, A. B., Kaplan, M. H.: J. Exp. Med., **91,** 1 (1950).
Daniels, J. C., Ritzman, S. E. és *Lewin, W. C.:* Texas Reports in Biol. and Med., **26,** 5 (1968).
Dán, P., Geck, P., Kulcsár, G. és *Nász, I.:* Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. (1972).
Dán, P., Kulcsár, G., Sallay, K. és *Nász, I.:* Blut, **22,** 211 (1971).
Dán P., Sallay K., Geck P., Kukcsár G. és *Nász I.:* Fogorv. Szle., **63,** 149 (1970).
Duff, R. és *Rapp, F.:* J. Virol. **8.** 469 (1971).
Feldmann, M. és *Basten, A.:* Nature New Biology, **237,** 13 (1972).
Geck, P., Dán, P. és *Nász, I.:* Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. **11,** 19 (1964).
Halpern, B., Ky, N. T., Lagrue, G. és *Amache, N.:* Méd. et Hyg., **25,** 55 (1967).
Hanshaw, J. B.: New Engl. J. Med. **280,** 1353 (1969).
Ivánovics Gy.: Orv. Hetil. **113,** 5 (1972).
Kraft, S. C. és *Kirsner, J. B.* Gastroenterology. **60,** 922 (1971).
Kulcsár G., Dán P., Sallay K. és *Nász I.:* Kísérl. Orvostud. **24,** 69 (1972).
Kulcsár G., Dán P., Vértes L., Nász I., Keskeny S., Horváth J. és *Geck P.:* Orv. Hetil. (1972). Közlés alatt.
Kulcsár, G., Sallay, K., Nász, I. és *Dán, P.:* Zbl. Bakt. I. Orig., **213,** 455 (1970).
Kulcsár G., és *Nász I.:* Orv. Hetil. **113,** 1579 (1972).
Kulcsár G., Vutskits Zs., Nász I. és *Dán P., Léb J.:* Orv. Hetil. **112,** 377 (1971).
Lelkes K.: Fogorv. Szle., **54,** 344 (1961).
Mäkelä, O. és *Cross, A. M.:* Progr. Allergy, **14,** 145 (1970).
Nász, I.: Acta Microbiol. Hung., **8,** 397 (1961).
Nász I., Béládi I. és *Lengyel A.:* Az adenovirusok és kórokozó szerepük. Akadémiai Kiadó, (1967).
Nász, I., Kulcsár, G., Dán, P. és *Sallay, K.:* J. Inf. Dis. **124,** 214 (1971).
Nász, I., Tóth, M. és *Lengyel, A.:* Acta Microbiol. Hung. **5,** 267 (1958).
Sallay K.: A recidiváló aphtás szájgyulladás kóreredetének vizsgálata és a therapia kérdése. Kandidátusi disszertáció, Budapest, (1970).
Sallay, K., Dán, P., Geck, P., Kulcsár, G. és *Nász, I.:* Arch. Derm. Forsch. **241,** 15 (1971).
Schuler D., Görgényi Á. és *Sugár L.:* Orv. Hetil., **112,** 570 (1971).
Shwartz, R. S.: Lancet, **1,** 1261 (1972).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete, Budapest

CELLULIN-A HATÁSA A SZÍVIZOMSEJTEK „GYORS" ÉS „LASSÚ" NÁTRIUM-CSATORNÁJÁRA

KELEMEN KÁROLY, az orvostudományok kandidátusa, KECSKEMÉTI VALÉRIA, KNOLL JÓZSEF, MTA lev. tag

Közlésre érkezett: 1972. X. 10.

Korábbi közleményeinkben leírtuk, hogy a békabőrből alkalmas módszerrel előállított cellulin-A preparátum (Knoll és mtsai, 1965; Knoll, 1970) elektromosan ingerelt békaszívkamrán és macska bal szívfülcsén egyaránt jelentősen növeli az intracelluláris mikroelektróddal mért akciós potenciál depolarizációs sebességét és fordított potenciálját („overshoot"), a nyugalmi potenciál befolyásolása nélkül (Kelemen, Kecskeméti, Knoll, 1965, 1972; Kelemen és mtsai, 1967). Katecholaminok (adrenalin, izoprenalin), csak a fordított potenciál amplitudóját növelték, a depolarizációs sebesség értékét nem változtatták meg (Kelemen és mtsai, 1967, Kecskeméti, Kelemen, Knoll, 1972), amiből — irodalmi adatokkal összhangban (Carmeliet és Vereecke 1969; Vassort és mtsai, 1969) — arra a következtetésre jutottunk, hogy a katecholaminok az ún. második, vagy „lassú" nátriumcsatorna serkentése útján fejtik ki hatásukat. A cellulin-A sajátos, depolarizációs sebességet növelő hatása a „gyors" nátriumszállító csatorna stimulálására utal, tekintettel azonban arra, hogy a cellulin-A — az adrenalinhoz hasonlóan — képes újra beindítani a „gyors" nátriumcsatornát specifikusan bénító tetrodotoxinnal megállított izolált béka- és emlősszív működését (Knoll, 1970), kézenfekvőnek tűnt az a gondolat, hogy a cellulin-A a szívizomsejtek membránjának mindkét nátriumszállító mechanizmusát aktiválja (Kelemen, Kecskeméti, Knoll, 1972). Alábbiakban ismertetett kísérleteink e feltevés ellenőrzésére irányultak.

Módszerek

1. *Oldatok.* A békaszíveken végzett kísérletekben Ringer-oldatot (0,65% NaCl, 0,0075% KCl, 0,01% $CaCl_2$, 0,01% $NaHCO_3$), a macskafülcsék esetében pedig Tyrode-oldatot (0,8% NaCl, 0,02% KCl, 0,02% $CaCl_2$, 0,01% $MgCl_2$, 0,005% NaH_2PO_4, 0,1% $NaHCO_3$, 0,1% glukoz) használtunk. A $MnCl_2$ tartalmú oldatokban a hidrokarbonát, illetve hidrofoszfát komponenst Tris-pufferrel helyettesítettük. Oldataink pH-ja 7,3 volt. A vizsgált anyagokat (adrenalin, Kőbányai Gyógyszerárugyár, Budapest; tetrodotoxin, Sankyo Co. Ltd, Tokio) a fenti oldatokban oldottuk. A békabőrből előállított cellulin-A-t liofilizált „standard preparátum" (Knoll és mtsai, 1965, Knoll, 1970) formájában használtuk

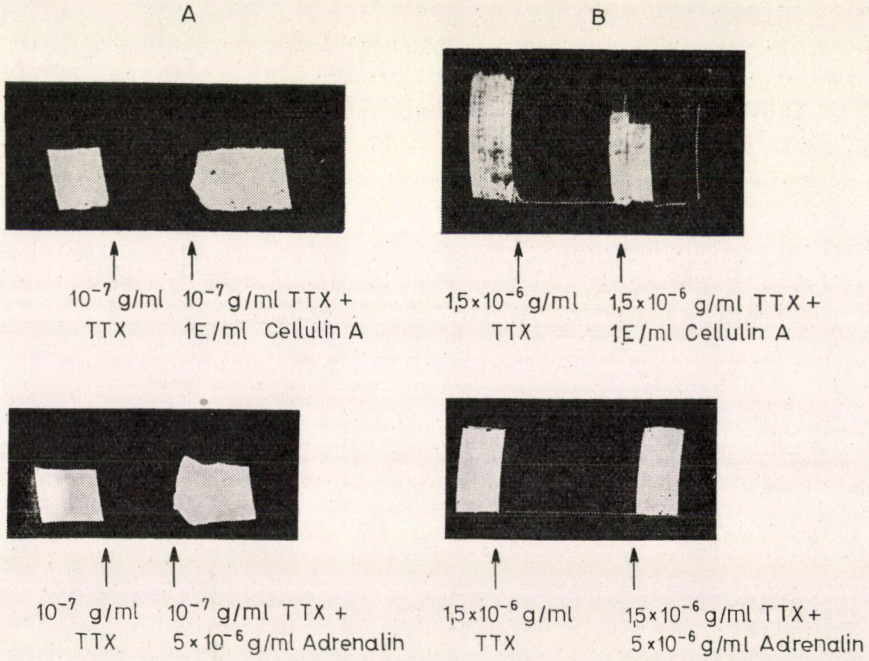
2. *Mechanogrammok regisztrálása.* A mechanikus működést spontán kontraháló, Straub szerint izolált békaszíven, szobahőmérsékleten (1 ml Ringer-oldatban), illetve 1 msec impulzusszélességű, 1,5 Hz frekvenciájú küszöbfeletti négyszöghullámú áramütésekkel 34 °C hőmérsékleten működtetett macska balfülcse készítményen (3 ml Tyrode-oldatban felfüggesztve), izometriás mikrodinamométer segítségével, kormozott kimográfon regisztráltuk.

3. *Transzmembrán potenciálok regisztrálása.* 5—15 megOhm ellenállású, 3 M KCl oldattal töltött kapilláris mikroelektródokat (csúcspotenciál 5 mV), negatív kapacitású elektrométer előerősítőt (rácsáram 10^{-12} A) használtunk. A módszer részleteit korábbi munkánkban közöltük (Kecskeméti, Kelemen, Knoll, 1972).

4. *Transzmembrán áramok regisztrálása.* A transzmembrán áramokat béka sinoatriális rostokon, kettős sucrose gap segítségével, voltage clamp technikával, Rougier, Vassort és Stämpfli (1968) módszere szerint regisztráltuk.

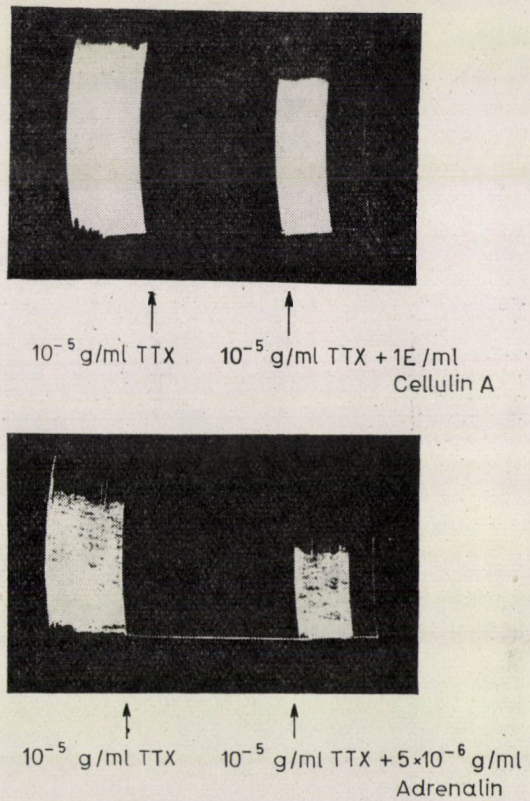
Eredmények és diszkusszió

A tetrodotoxin (TTX) alkalmas koncentrációival disztolében megállított békaszív spontán működése, illetve a megbénított macska balfülcse elektromos ingerlékenysége és kontraktilitása cellulin-A és adrenalin hatására egyaránt



1. ábra. Cellulin-A és adrenalin hatása a tetrodotoxin gátló koncentrációival megállított izolált békaszív spontán működésére (A) és az elektromosan ingerelt macska balfülcse működésére (B)

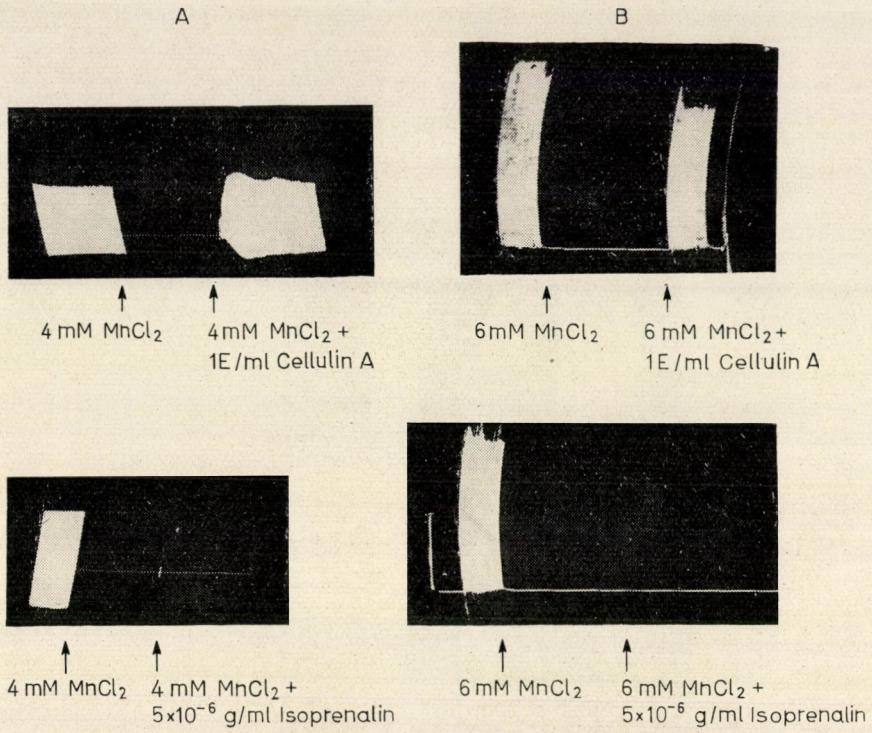
helyreáll (1. ábra). A két anyag hatékonysága a bénító küszöbkoncentrációt egy nagyságrenddel meghaladó TTX mennyiség jelenlétében sem csökken (2. ábra). Ebből a szempontból tehát az adrenalin és a cellulin-A hatása azonosnak tűnik. Más a helyzet, ha a szívkészítmények működését mangánkloriddal gá-



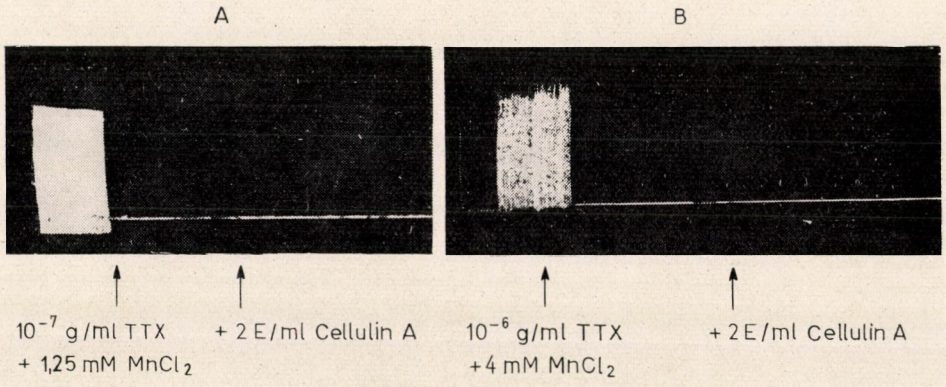
2. ábra. Cellulin-A és adrenalin hatása a tetrodotoxin 10-szeres gátló koncentrációjával megállított, elektromosan ingerelt macska balfülcse működésére.

toljuk meg (3. ábra): diasztolés szívmegállást, illetve ingerelhetetlenséget okozó $MnCl_2$ koncentrációk jelenlétében 1 E/ml cellulin-A a működést helyreállítja, míg a katecholaminok (adrenalin, izoprenalin) hatástalanok. TTX és Mn^{2+} együttes hatását, ahogy ezt a 4. ábra mutatja, cellulin-A sem képes antagonizálni, akkor sem, ha a kombináció ezeket a gátlószereket lényegesen kisebb koncentrációban tartalmazza.

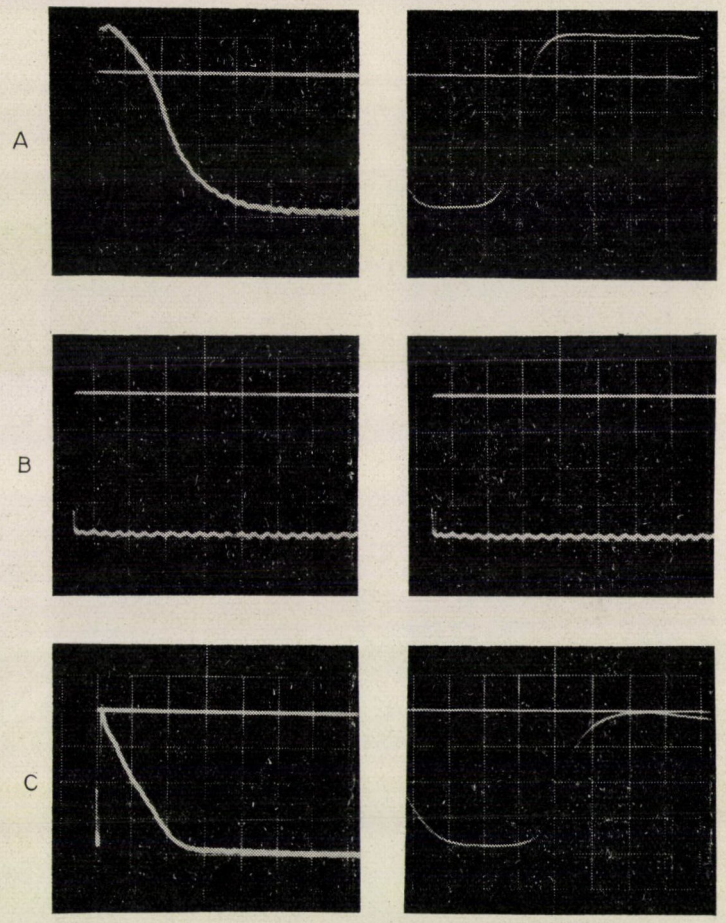
Az utóbbi években elfogadottá vált az a nézet, hogy a szívizomsejteken a TTX a gyorsan aktiválódó és gyorsan inaktiválódó ún. „gyors" nátriumcsatorna szelektív bénítója, míg a Mn^{2+} ionok — bár valamelyest kisebb szelektivitással — a lassabban aktiválódó és inaktiválódó, valószínűleg Ca^{2+} szállí-



3. ábra. **Cellulin-A és isoprenalin hatása a Mn^{2+} gátló koncentrációival megállított izolált békaszív spontán működésére (A) és elektromosan ingerelt macska balfülcse működésére (B)**



4. ábra. **Cellulin-A hatástalansága TTX és Mn^{2+} kombinációjával mérgezett izolált békaszíven (A) és macska balfülcsén (B)**



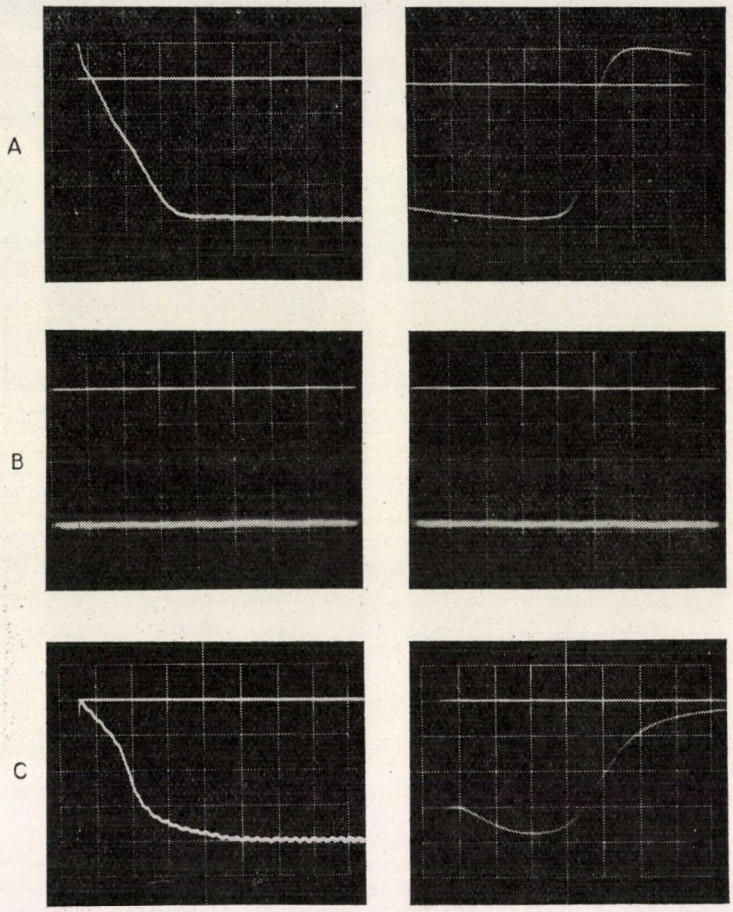
5. ábra. Gátló Mn^{2+} koncentráció jelenlétében, cellulin-A hatására működő macska balfülcse sejt akciós potenciálja

A: kontroll
B: 4 mM $MnCl_2$
C: 4 mM $MnCl_2$ + 1 E/ml cellulin-A

Egy osztás függőlegesen 20 mV, vízszintesen az AP és NyP felvételeken 40 msec, a felszállószár felvételeken 0,5 msec. Az oszcilloszkóp második sugara a 0 vonalat mutatja.

tására is alkalmas ún. második, vagy „lassú" nátriumcsatornát bénítják (Hagiwara, és Nakajima, 1965, 1966; Dudel és mtsai, 1967; Rougier és mtsai, 1968, 1969; Vassort és mtsai, 1969; Reuter és Beeler, 1969 a, b). Ugyancsak elfogadottnak látszik, hogy a katecholaminok a Mn^{2+} érzékeny depolarizációs mechanizmuson keresztül hatnak, a TTX érzékeny „Na-csatorna" befolyásolása nélkül (Reuter, 1966, Vassort és mtsai, 1969, Carmeliet és Vereecke, 1969). Ezek alapján a katecholaminok kísérleteinkben megfigyelt hatása aránylag egyszerűen értelmezhető: TTX jelenlétében a szabad (nem bénított) „lassú"

csatorna aktivitását olyan mértékben serkentik, hogy ez önmagában elegendővé válik a teljes depolarizációs folyamat beindításához. (1. ábra). Ha a „lassú" csatornát Mn^{2+} ionokkal lezárjuk, azaz a katecholaminok támadáspontját hozzáférhetetlenné tesszük, akkor az adrenalin és izoprenalin hatás-



6. ábra. Gátló TTX koncentráció jelenlétében, cellulin-A hatására működő macska balfülcse sejt akciós potenciálja

A: kontroll
B: 1,5 μg/ml TTX
C: 1,5 μg/ml TTX + 1 E/ml cellulin-A

Egy osztás függőlegesen 20 mV, vízszintesen az AP és NyP felvételeken 40 msec, a felszállószár felvételeken 0,5 msec Az oszcilloszkóp második sugara a 0 vonalat mutatja.

talannak bizonyul (3. ábra). A cellulin-A azonban ilyen körülmények között is hatékony marad, amit úgy lehet magyarázni, hogy a cellulin-A nemcsak a „lassú", hanem a „gyors" nátrium-csatornát is serkenti és Mn^{2+} bénítás álla-

potában a „gyors" csatorna aktivitását fokozza arra a szintre, hogy az önmagában képes a depolarizációs folyamatot a mechanikus működéshez szükséges mértékig biztosítani. Ez összhangban áll a cellulin-A depolarizációs sebességet fokozó hatásával (Kelemen, Kecskeméti, Knoll, 1965, 1972). Ha mindkét csatornát egyidejűleg bénítjuk, akkor a cellulin-A is elveszti szívműködést helyreállító képességét.

1. táblázat

Cellulin-A hatása a macskaszívfülcse transzmembrán potenciáljaira szívmegállást okozó TTX és Mn^{2+} koncentrációk jelenlétében

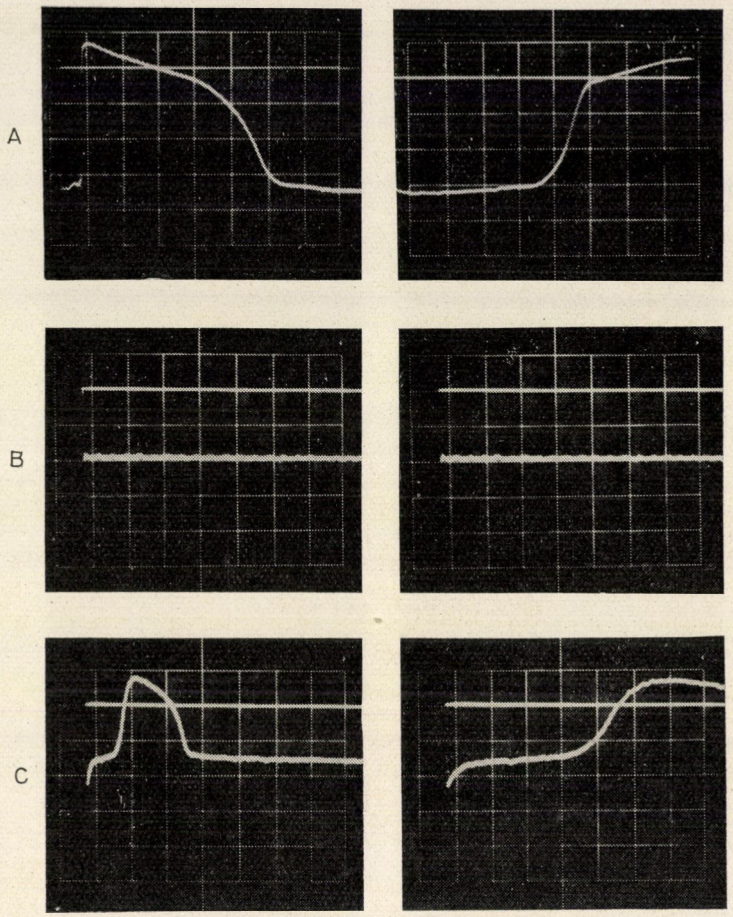
Átlag ± középérték szórása

Az oldat összetétele	Adatok száma	Nyugalmi potenciál mV	Akciós potenciál mV	Fordított potenciál mV	Depolarizációs sebesség V/sec*	20%-os repolarizációs idők (msec)	50%-os repolarizációs idők (msec)	90%-os repolarizációs idők (msec)
Tyrode-oldat	57	61,3 ±0,84	76,2 ±1,00	14,9 ±0,53	124,2 ±4,63	43,9 ±1,56	85,2 ±2,30	147,2 ±3,84
4 mM $MnCl_2$ tartalmú Tyrode-oldat	49	57,7** ±1,01	—	—	—	—	—	—
4 mM $MnCl_2$ + 1 E/ml cellulin-A tart. Tyrode-oldat	55	60,2 ±0,81	69,0 ±1,20	8,8 ±0,81	75,8 ±3,75	51,7 ±3,08	85,9 ±4,28	144,8 ±5,95
Tyrode oldat	71	62,7 ±0,69	79,4 ±0,69	16,7 ±0,92	164,3 ±6,00	37,1 ±1,54	83,1 ±2,81	147,9 ±3,81
$1,5 \times 10^{-6}$ g/ml TTX tart. Tyrode-oldat	85	60,6** ±1,0	—	—	—	—	—	—
$1,5 \times 10^{-6}$ g/ml TTX + 1 E/ml cellulin-A tart. Tyrode-oldat	101	60,4 ±0,94	67,9 ±1,00	7,5 ±0,52	40,8 ±2,44	28,7 ±1,59	55,2 ±2,33	115,2 ±2,88

* Differenciáló áramkörrel (a felszállószár differenciálhányadosának elektronikus képzésével) meghatározott maximális depolarizációs sebesség

** Akciós potenciál nem váltható ki

A fenti események elektrofiziológiai megfelelőit az 5. és 6. ábra mutatja. Mint látható, a macskafülcsesejt 4 mM $MnCl_2$ (5. ábra B) és $1,5.10^{-6}$ g/ml TTX (6. ábra B) hozzáadása esetén egyaránt elveszti ingerlékenységét és az intracelluláris mikroelektróddal csak a nyugalmi potenciál regisztrálható. Cellulin-A hozzáadása után mindkét esetben helyreáll az elektromos aktivitás: az ábrák alsó sorában látható (5. ábra C és 6. ábra C) két akciós potenciál azt a helyzetet szemlélteti, amikor a szívizomsejt a pozitív töltéseket befelé szállító csatornák egyikének teljes bénításakor működik. Ha a „lassú" csatorna bénult (Mn^{2+}), akkor a cellulin-A az akciós potenciált számottevő depolarizációs sebességgel



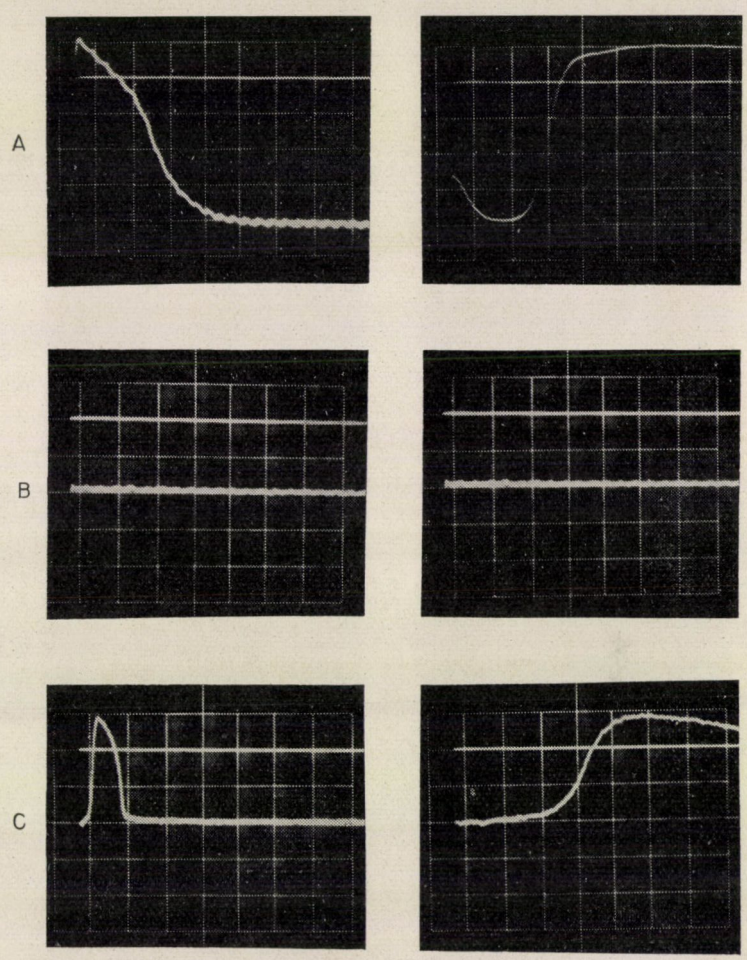
7. *ábra.* Extrém külső káliumkoncentráció jelenlétében, cellulin-A hatására működő békaszívkamra sejt akciós potenciálja.

A: kontroll
B: 27 mM KCl
C: 27 mM KCl + 1 E/ml cellulin-A

Egy osztás függőlegesen 20 mV, vízszintesen az AP és NyP felvételeken 50 msec, a felszállószárfelvételeken 1 msec (A), illetve 5 msec (C) Az oszcilloszkóp második sugara a 0 vonalat mutatja.

(az eredetinek mintegy 60%-a) és valamelyest csökkent fordított potenciállal (overshoot) állítja helyre (5. ábra C). Ha a „gyors" csatorna bénult (TTX), a cellulin-A hatására (6. ábra C) megjelenő akciós potenciál depolarizációs sebessége lényegesen kisebb (valószínűleg a szabad „lassú" csatornára jellemző depolarizációs sebességnek megfelelő), míg az overshoot csökkenése hasonló mértékű, mint Mn^{2+} alkalmazása esetén. Az ilyen akciós potenciálok jellemző paramétereinek átlagos értékeit az 1. táblázat mutatja.

A cellulin-A jellemző hatása, hogy extrém külső káliumkoncentrációk jelenlétében is képes fenntartani az izolált szívkészítmények működését (Knoll, 1962, 1965, 1970). Az akciós potenciál ilyen körülmények között az adott kálium-



8. ábra. Extrém külső káliumkoncentráció jelenlétében, cellulin-A hatására működő macska balfülcsesejt akciós potenciálja.

A: kontroll
B: 27 mM KCl
C: 27 mM KCl + 1 E/ml cellulin-A

Egy osztás függőlegesen 20 mV, vízszintesen az AP és NyP felvételeken 40 msec, a felszállószár felvételeken 0,5 msec (A) illetve 5 msec (C) Az oszcilloszkóp második sugara a 0 vonalat mutatja.

túlsúlyra jellemző alacsony nyugalmi potenciál mellett jelenik meg (Kelemen, 1961). Ilyen akciós potenciálokat mutat békaszívkamrán a 7. ábra, macskaszívfülcsén pedig a 8. ábra. A potenciálok jellemző paramétereinek átlagérté-

keit a 2., illetve 3. táblázat tartalmazza. Mint látható, 27 mM KCl gátló hatása békaszíven csak cellulin-A-val, macskaszívfülcsén cellulin-A-val és adrenalinnal egyaránt antagonizálható. A béka- és emlősszívsejtek intracelluláris kálium-

2. táblázat

Cellulin-A és adrenalin hatása a békaszívkamrasejtek transzmembrán potenciáljaira extrém káliumtúlsúlyban

Középérték ± a középérték szórása

Az oldat összetétele	Adatok száma	Nyugalmi potenciál mV	Akciós potenciál mV	Fordított potenciál mV	Depolarizációs sebesség V/sec*	20%-os repolarizációs idők (msec)	50%-os repolarizációs idők (msec)	90%-os repolarizációs idők (msec)
Ringer-oldat	566	63,2 ±0,25	70,7	7,5 ±0,22	18,3 ±0,28	114,6 ±1,55	229,7 ±2,45	278,2 ±2,76
27 mM KCl tartalmú Ringer-oldat	20	39,5** ±0,79	—	—	—	—	—	—
27 mM KCl + $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml adrenalin tart. Ringer-oldat	20	41,9** ±0,95	—	—	—	—	—	—
27 mM KCl + 1 E/ml cellulin-A tart. Ringer-oldat	21	39,4 ±0,43	48,2	8,8 ±1,54	2,57 ±0,17	72,3 ±2,74	92,3 ±2,74	144,3 ±4,66

* Grafikus módszerrel, a felszálló szár középső, legmeredekebb 50%-os szakaszán meghatározva

** Akciós potenciál nem váltható ki

tartalma közti eltérésnek megfelelően, az adott káliumtúlsúly békaszíven nagyobb mértékű depolarizációt okoz. Ha az emlőskészítményen a káliumkoncentráció további emelésével a nyugalmi potenciált 40 mV alá csökkentjük, akkor az adrenalin itt is elveszti hatását, míg cellulin-A-val az esetek egy részében ennek az igen nagyfokú káliumtúlsúlynak a hatását is sikerül antagonizálni (3. táblázat, utolsó sorozat).

A káliumtúlsúllyal, illetve a tetrodotoxinnal és mangán ionokkal végzett kísérletek eredményeit összehasonlítva arra lehet következtetni, hogy a káliumtúlsúly — az irodalmi adatoknak megfelelően (Vassort és mtsai, 1969, Carmeliet, 1967) — elsősorban a „gyors" nátriumcsatorna aktivitását csökkenti, és ennek megfelelően a káliumtúlsúly gátló hatása bizonyos koncentráció határokon belül katecholaminokkal antagonizálható. Egy kritikus koncentráción túl azonban (amikor a nyugalmi potenciál 40 mV alá csökken), valószínűleg a „lassú" csatorna részleges gátlása is bekövetkezik és ez okozza az adrenalin

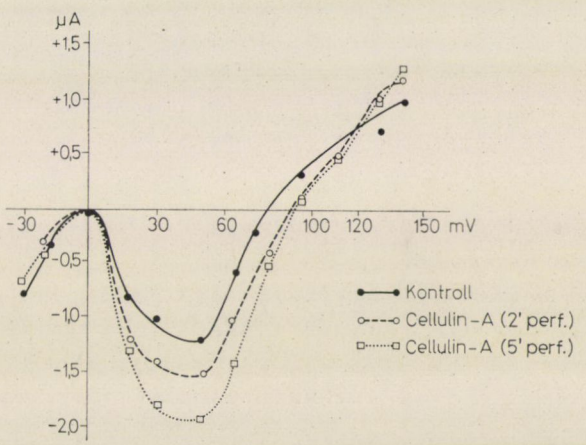
3. táblázat

Cellulin-A és adrenalin hatása a macskaszívfülcsesejtek transzmembrán potenciáljaira extrém káliumtúlsúlyban

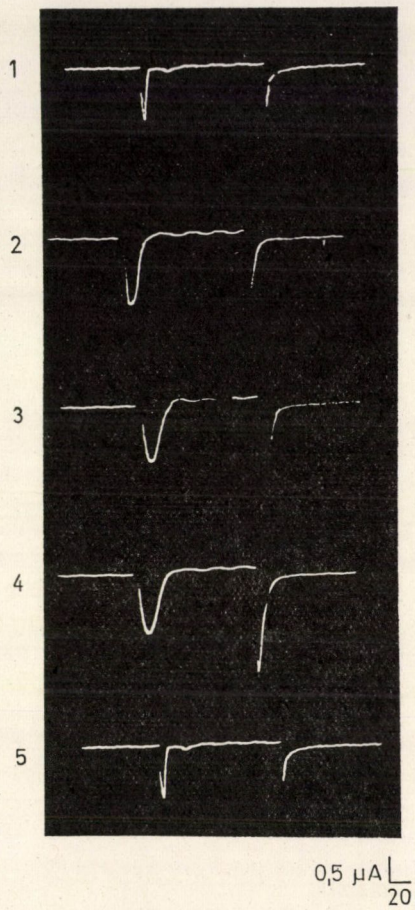
Középérték ± a középérték szórása

Az oldat összetétele	Adatok száma	Nyugalmi potenciál mV	Akciós potenciál mV	Fordított potenciál mV	Depolarizációs sebesség V/sec*	20%-os repolarizációs idők (msec)	50%-os repolarizációs idők (msec)	90%-os repolarizációs idők (msec)
Tyrode-oldat	122	63,3 ±0,67	75,4 ±0,90	12,1 ±0,67	100,0 ±2,39	28,1 ±1,12	66,7 ±1,91	125,4 ±2,32
27 mM KCl tartalmú Tyrode-oldat	33	46,1** ±1,72	—	—	—	—	—	—
27 mM KCl + 5×10^{-6} g/ml adrenalin tartalmú Tyrode-oldat	32	43,8 ±0,63	49,5 ±1,22	5,7 ±0,93	7,0 ±0,18	31,5 ±1,41	52,8 ±1,93	83,0 ±3,41
27 mM KCl + 1 E/ml cellulin-A tartalmú Tyrode-oldat	25	45,1 ±1,12	50,1	5,0 ±0,92	6,4 ±0,29	27,9 ±2,2	54,2 ±3,73	80,8 ±4,19
40 mM KCl tartalmú Tyrode-oldat	21	39,1** ±1,01	—	—	—	—	—	—
40 mM KCl + 5×10^{-6} g/ml adrenalin tartalmú Tyrode-oldat	10	38,4** ±1,20	—	—	—	—	—	—
40 mM KCl + 1 E/ml cellulin-A tart. Tyrode-oldat	13	37,8 ±0,86	37,0 ±1,06	−0,8 ±0,84	2,8 ±0,55	18,0 ±1,41	33,6 ±1,77	57,1 ±3,49

* Grafikus módszerrel, a felszálló szár középső, legmeredekebb 50%-os szakaszán meghatározva
** Akciós potenciál nem váltható ki



9. ábra. Cellulin-A hatása a béka sino-atrialis rostjának feszültség-áram karakterisztikájára.

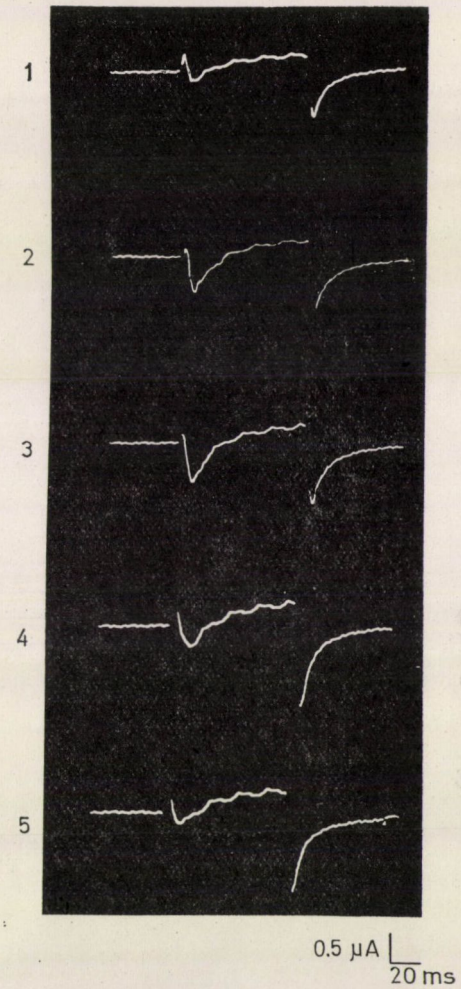


10. ábra. Cellulin-A hatása a sino-atrialis rost befelé irányuló membrán-áramának „gyors" komponensére (35 mV depolarizáció a NyP-hoz viszonyítva).

1: kontroll (Ringer-oldat perfúziója)
2: 1 E/ml cellulin-A — 1 perces perfúzió után
3: 1 E/ml cellulin-A — 2 perces perfúzió után
4: 1 E/ml cellulin-A — 5 perces perfúzió után
5: kimosás (5 perces Ringer-perfúzió után)

hatás megszűnését. A mindkét csatornára ható cellulin-A számára a kritikus koncentrációhatár magasabb.

Az extrém káliumtúlsúlyban működő szívkészítmények depolarizációs sebessége rendkívül csekély, a kontrollérték 5—15%-a, azaz lényegesen kisebb, mint akár a „gyors" nátriumcsatorna TTX-blokádja, akár a „lassú" csatorna Mn^{2+}-blokádja esetén. Ez összhangban áll azzal a korábbi megfigyelésünkkel, hogy az óriásaxontól (Hodgkin és Huxley, 1952) és a szív Purkinje-rostjaitól (Weidmann, 1955 a, b) eltérően, a munkaizomzatban a káliumtúlsúly nemcsak a



11. ábra. Cellulin-A hatása a sino-atrialis rost befelé irányuló membránáramának „lassú" komponensére (70 mV depolarizáció a NyP-hoz viszonyítva)

1: kontroll (Ringer-oldat perfúziója)
2: 1 E/ml cellulin-A — 1 perces perfúzió után
3: 1 E/ml cellulin-A — 2 perces perfúzió után
4: 1 E/ml cellulin-A — 5 perces perfúzió után
5: kimosás (5 perces Ringer-perfúzió után)

nyugalmi potenciál csökkentésén keresztül, hanem egyéb, valószínűleg közvetlen mechanizmussal is gátolja a depolarizációs sebességet (Kelemen, Kecskeméti, Knoll, 1972).

A cellulin-A serkentő hatását a szívizom mindkét depolarizációs mechanizmusára közvetlen membránammérésekkel is sikerült béka sinoatriális rostjain igazolni. A 9. ábra a feszültség-áram karakterisztika változását

mutatja 1 E/ml cellulin-A tartalmú Ringer-oldat 2, ill. 5 perces perfúziója után. Míg a kifelé irányuló áram jellegét a cellulin-A lényegében nem befolyásolta, a befelé irányuló (elsősorban Na^+) áram intenzítása a várakozásnak megfelelően szignifikánsan megnőtt és inaktiválódása a nagyobb depolarizációs értékek felé tolódott el. A 10. ábra a „gyors" nátriumáram maximumán, 35 mV depolarizáció mellett mutatja 5 perces cellulin-A perfúzió (1 E/ml) hatását a befelé irányuló áramkomponensre, majd a hatás reverzibilitását a cellulin-A kimosásakor. A 11. ábra ugyanilyen kísérletet demonstrál a „lassú" áramkomponens maximumán, 70 mV depolarizációs értéken. Mint az utóbbi két ábra adatai mutatják, cellulin-A nagyon számottevően növeli mindkét befelé irányuló áramkomponens aktivitását.

Következtetések

A szív munkaizomzatának (békaszívkamra, macskaszívfülcse) normális depolarizációs folyamatához mindkét (ún. „lassú" és „gyors") depolarizációs mechanizmus együttes működése szükséges. Bármelyikük gátlása (TTX, illetve Mn^{2+} alkalmas koncentrációja) a szívműködés megszűnéséhez, illetve az elektromos ingerlékenység és kontraktilitás elvesztéséhez vezet. A külső káliumkoncentráció emelése bizonyos határon belül valószínűleg a „gyors" csatorna aktivitását csökkenti, nagyobb koncentrációban azonban a „lassú" csatornát is gátolja.

Alkalmas vegyületekkel mindkét depolarizációs mechanizmus oly mértékben serkenthető, hogy önmagában elegendővé válik a kontrakciós folyamatot beindító akciós potenciál kiváltásához. Katecholaminok csak a „lassú", cellulin-A mind a „lassú", mind a „gyors" nátriumcsatorna aktivitását serkenti.

Összefoglalás

Összehasonlítva a cellulin-A és a katecholaminok (adrenalin, izoprenalin) hatékonyságát tetrodotoxinnal, mangánkloriddal és extrém káliumtúlsúllyal megállított izolált béka- és macskaszívkészítmények elektromos és mechanikus működésének helyreállításában, megállapítottuk, hogy tetrodotoxinbénulásban cellulin-A és a katecholaminok egyaránt hatékonyak, Mn^{2+} blokádban csak a cellulin-A hat, míg tetrodotoxin és Mn^{2+} együttes alkalmazásakor a cellulin-A is elveszti hatékonyságát. A káliumtúlsúly szívbénító hatását katecholaminok mindaddig antagonizálják, míg a nyugalmi potenciál nem csökken 40 mV alá. Ennél nagyobb káliumkoncentrációval szemben csak a cellulin-A bizonyult hatásosnak. Az eredmények úgy értelmezhetők, hogy a katecholaminok a szívizomsejt membránban csak az ún. „lassú", Mn-érzékeny depolarizációs mechanizmust, míg a cellulin-A mind a „lassú", mind pedig a „gyors",

tetrodotoxin érzékeny depolarizációs mechanizmust serkenti. E következtetést béka sinoatriális rostjain végzett membránárammérési adataink közvetlenül is alátámasztják.

IRODALOM

Carmeliet, E.: Arch. intern, Physiol. Biochem. **75,** 542 (1967).
Carmeliet, E. és *Vereecke, J.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **313,** 300 (1969).
Dudel, J., Peper, K., Rüdel, R. és *Trautwein, W.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **295,** 213 (1967).
Hagiwara, S. és *Nakajima, S.:* Science **149,** 1254 (1965).
Hagiwara, S. és *Nakajima, S.:* J. gen. Physiol. **49,** 793 (1966).
Hodgkin, A. L. és *Huxley A. F.:* J. Physiol. (Lond) **116,** 497 (1952).
Kecskeméti Valéria, Kelemen K. és *Knoll J.:* Proc. of the First Congr. of the Hung. Pharmacol. Soc. Megjelenés alatt (1972).
Kelemen K.: Az izolált békaszív ionadaptációjának mechanizmusa. Kandidátusi disszertáció (1961).
Kelemen, K., Kecskeméti Valéria és *Knoll J.:* MTA V. Oszt. Közl. **16,** 351 (1965).
Kelemen, K., Kecskeméti V., Scultéty, L. és *Friedmann, T.:* MTA V. Oszt. Közl. **18,** 305 (1967).
Kelemen, K., Kecskeméti, V. és *Knoll, J.:* Proc of First Congress of the Hung. Pharmacol. Soc. Megjelenés alatt (1972).
Knoll, J.: MTA V. Oszt. Közl. **16,** 311 (1965).
Knoll, J.: Orvostudomány **21,** 271 (1970).
Knoll, J., Kelemen, K. és *Knoll Berta:* MTA V. Oszt. Közl. **16,** 327 (1965).
Reuter, H.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **287,** 357 (1966).
Reuter, H. és *Beeler, G. W.:* Science. **163,** 397 (1969 a).
Reuter, H. és *Beeler, G. W.:* Science **163,** 399 (1969 b).
Rougier, O., Vassort, G. és *Stämpfli, R.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **301,** 91 (1968).
Rougier, O., Vassort, G., Garnier, D., Gargouil, X. *M.* és *Corabeouf, E.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **308,** 91 (1969).
Vassort, G., Rougier, O., Garnier, D., Sauviat, M. D., Coraboeuf, E. és *Gargouil, Y. M.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **309,** 70 (1969).
Weidmann, S.: J. Physiol (Lond) **127,** 213 (1955 a).
Weidmann, S.: J. Physiol. (Lond) **129,** 568 (1955 b).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete, Budapest.

CELLULIN-A HATÁSA A SZÍVSZÖVET NÁTRIUMCSERÉJÉRE

A CSEREDIFFÚZIÓ FARMAKOLÓGIAI BEFOLYÁSOLÁSA

KELEMEN KÁROLY, az orvostudományok kandidátusa, SKOLNIK JÓZSA és KNOLL JÓZSEF, MTA lev. tag.

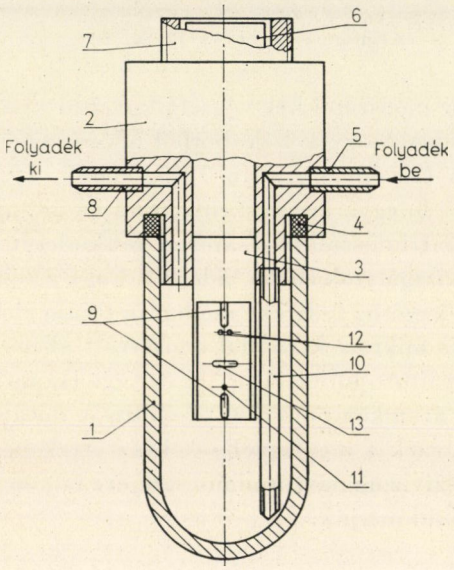
Közlésre érkezett: 1972. X. 10.

Elektrofiziológiai módszerekkel végzett korábbi vizsgálatainkból arra a következtetésre jutottunk, hogy a békabőrből alkalmas módszerrel előállított cellulin-A preparátum (Knoll és mtsai, 1965, Knoll, 1970) izolált béka- és emlősszív készítményeken egyaránt serkenti mind az ún. „gyors", mind a második, vagy „lassú" nátriumszállító csatorna működését (Kelemen, Kecskeméti, Knoll, 1972). E vizsgálatok során kiderült, hogy a sejtmembrán nátriumpermeábilitását többé-kevésbé indirekt módon indikáló elektrofiziológiai paraméterek (intracelluláris mikroelektróddal regisztrált akciós potenciál depolarizációs sebessége és „fordított potenciálja", a voltage clamp technikával regisztrált „befelé irányuló" áramkomponensek) cellulin-A hatására rendkívüli mértékben fokozódnak és ezek a megfigyelések késztettek bennünket arra, hogy a cellulin-A hatását a szívizom nátriumion-cseréjére izotóp nátriummal végzett kísérletekben közvetlenül mérjük.

Módszerek

a) Békaszív. A Straub-kanülre kötött spontán működő békaszívet 0.5 μC/ml Na^{22}-t tartalmazó Ringer-oldatban (0,65% NaCl, 0.01% $CaCl_2$, 0.0075% KCl, 0.01% $NaHCO_3$) 20 percig inkubáltuk. Ennyi idő alatt az egyensúly saját tapasztalataink és irodalmi adatok szerint (Johnson, 1957) kialakul a szövet és az oldat között, további inkubáció nem eredményez további radioaktivitásfelvételt. Az inkubálás után a pitvarokról lemetszett békaszívkamrát hossztengelye mentén félbevágtuk és az egyik szívfelet szervedényben két elektródpárra rögzítettük (1. ábra). A kísérlet során izoláló transzformátoron keresztül a készítményt 0.5 msec, 20 V, 0.6 Hz frekvenciájú derékszögű impulzusokkal ingereltük és az elektrogrammot oszcilloszkópon regisztráltuk. A regisztrálás célja pusztán a szív működésének, ill. a működés megszűntének kontrollja volt, mivel a kollimátorba (lásd alább) helyezett szervedényben a kontrakciókat vizuálisan nem tudtuk ellenőrizni. A szervedényt a szerv radioaktivitásának mérésére szcintillációs mérőfejet (NaJ/Tl üreges mérőkristály) tartalmazó kollimátorba helyeztük. A mérőfej Vakutronik típusú direktírós impulzusszámlá-

lóhoz csatlakozott. A szervedényt a kísérlet folyamán a fenti összetételű, inaktív Ringer-oldattal perfundáltuk és az impulzusszámlálóval a szervben visszamaradó mindenkori radioaktivitást folyamatosan regisztráltuk, Glaser és Wollenberger (1965) vörösvérsejtekre kidolgozott módszerének módosításával. A perfúzió sebesség 80 csepp/min volt, az alkalmazott perfúziós sebesség mellett a szervedény holtterének saját felezési ideje 2 percnél kisebb volt. A perfúzió szobahőmérsékleten történt, a Ringer-oldatot a szervedénybe való belépés



1. ábra. A szervedény metszete.

1, 2 — csavarmenetesen összezárható plexihüvely és plexitest; 3 — rögzítő és elektródtartóbak; 4 — tömítőgyűrű; 5 — folyadék bevezetőcsonk; 6 — ötpólusú csatlakozó az ingerlő és elvezető elektródokhoz; 7 — zárómenet az elektromos csatlakozót lezáró sapka számára (mosogatáskor); 8 — folyadék elvezetőcsonk; 9 — szervrögzítő kampók; 10 — toldócső; 11, 12, 13 — ingerlő és elvezető elektródok.

előtt, a rezervoár edényben oxigénnel telítettük. A vizsgált anyagokat a fenti összetételű Ringer-oldatban, illetve kolinklorid-Ringerben oldottuk, mely utóbbi NaCl helyett ekvimoláris mennyiségű kolinkloridot tartalmazott, pH-ját $NaHCO_3$ helyett Tris-pufferral állítottuk be 7,3-ra és a kísérletek egy részében 0.1 mM atropinszulfáttal egészítettük ki. Utóbbi hiánya vagy jelenléte az eredményeket nem befolyásolta. A kísérletekben használt cellulin-A Knoll és mtsai (1965) módszere szerint előállított liofilizált és biológiailag titrált standard preparátum volt. A készülék által cpm-ben kiírt értékeket szemilogaritmusos papíron, az idő függvényében ábrázoltuk.

b) *Macskaszív-balfülcse.* Emlőskészítményünkön a technika a fent leírtaktól annyiban különbözött, hogy az inkubálás 37 °C-on oxigénnel átáramol-

tatott, 1 μC/ml Na^{22}-t tartalmazó Tyrode-oldatban (0.8% NaCl, 0.02% KCl, 0.02% $CaCl_2$, 0.01% $MgCl_2$, 0.1% $NaHCO_3$, 0.06% NaH_2PO_4, 0.1% glukoz) történt és a szervedényben, elektródokhoz rögzített balfülcsét 37 °C hőmérsékletű, inaktív Tyrode-oldattal áramoltattuk át. A kolinklorid-Tyrode NaCl helyett ekvimolaris mennyiségű kolinkloridot tartalmazott, $NaHCO_3$ és NaH_2PO_4 helyett pedig Tris pufferrel állítottuk be a pH-t 7,3-ra. Az ingerlés paraméterei megegyeztek a békaszíven alkalmazottakkal, azzal az eltéréssel, hogy a macskafülcsén a frekvencia 1 Hz volt.

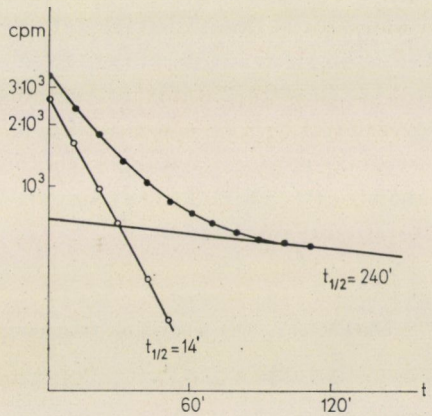
Eredmények

1. Békaszívkészítményeken végzett kísérletek

Jellegzetes kimosási görbét mutat Na^{22}-vel inkubált békaszívszegmentumon a 2. ábra. Az ábrán bemutatott két folyamat, a többórás felezési idejű lassú második szakasz, és az ennek levonásával kapott 10—15 perc felezési idejű kezdeti gyors szakasz valamennyi kontrollkísérletben megfigyelhető. E két szakaszt ritkábban egy 2—3 perces még gyorsabb iniciális folyamat is megelőzi.

Ha a második, lassú felezésű szakaszon 1 E/ml cellulin-A tartalmú Ringer-oldatot perfundáltunk, a nátriumcsere sokszorosára nőtt, majd a cellulin-A kimosása után ismét visszatért a kontroll szintjére (3. ábra).

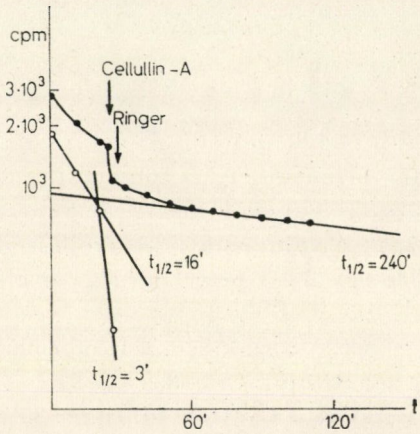
A szívműködést serkentő egyéb anyagok (adrenalin, teofillin) az alkalmazott cellulin-A koncentrációval azonos pozitív inotrop hatást kiváltó adagban a nátriumcserét nem befolyásolták. Az eredményeket az 1. táblázat mutatja, $t_1/_2(1)$, k(1) a gyors szakasz felezési idejét és sebességi állandóját (rate constant),



2. ábra. Na^{22}-vel inkubált és inaktív Ringer-oldattal perfundált elektromosan ingerelt békaszívszegmentum kimosási görbéje

$t_1/_2(2)$, k/2 a második, lassú szakasz értékeit, $t_1/_2(e)$, k(e) pedig a megfelelő anyag hozzáadása után (a második szakaszon belül) kialakuló cserefolyamat értékeit jelzi.[1]

Mint a 4. ábra mutatja, a cellulin-A nátriumcserét serkentő hatása nyugvó (nem ingerelt) békaszívkészítményen változatlan intenzitással megjelenik. Kísérleti feltételeink mellett a nyugvó készítmény nátriumcseréjének intenzitása Ringer-oldat perfúziója során alig volt kisebb, mint az ingerelt, ritmikusan kontrahálódó preparátumé.



3. ábra. Cellulin-A (1 E/ml) hatása az elektromosan ingerelt békaszívszegmentum nátriumcseréjére.

Ouabain (10^{-4}M) koncentrációban a nátriumcserét az esetek többségében teljesen megállította (5. ábra), az esetek kisebb részében jelentősen lassította. A cellulin-A nátriumcserét serkentő hatása teljes gátlást okozó ouabain koncentráció jelenlétében is megmaradt (6. ábra). Részletes adatokat a cellulin-A és ouabain együttes hatásáról a 2. táblázat tartalmaz.

Ismert, hogy vörösvérsejtekben az ouabainnal nem gátolható „maradék" aktív nátriumtranszport etakrinsavval felfüggeszthető (Hoffman és Kregenow, 1966). 10^{-4} M ouabain és 10^{-2}M etakrinsav együttes alkalmazása mellett a cellulin-A hatása változatlanul megmaradt.

[1] A megfelelő „k" értékeket az exponenciális függvény szokásos megoldásával számítottuk ki

$$N = N_0 \cdot e^{-kt},$$

ahol N a t időpontban, N_0 pedig a vizsgált szakasz kezdetén mért aktivitás (cpm). Innen.

$$k = \frac{\lg N_0 - \lg N}{\lg e \cdot t}.$$

1. táblázat

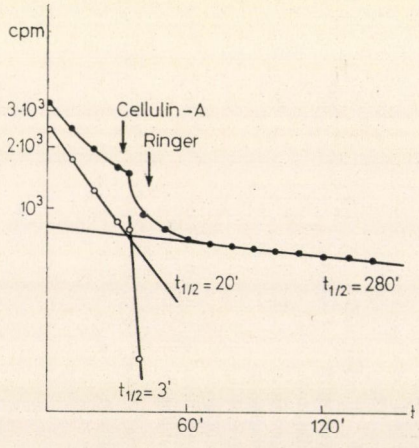
Cellulin-A, adrenalin és teofillin hatása az elektromosan ingerelt békaszívpreparátum nátriumcseréjére

Perfúziós oldat	$t_{1/2}$ (1)	k (1)/min	$t_{1/2}$ (2)	k (2)/min	$t_{1/2}$ (e)	k (e)/min
1. Ringer-oldat	16'	0,0433	280'	0,0025		
2. Ringer-oldat	17'	0,0408	240'	0,0029		
3. Ringer-oldat	15'	0,0462	240'	0,0029		
4. Ringer-oldat	10'	0,0693	300'	0,0023		
4a. + 10^{-6} g/ml adrenalin					280'	0,0025
5. Ringer-oldat	15'	0,0462	240'	0,0029		
5a. + 6×10^{-5} g/ml teofillin					240'	0,0029
6. Ringer-oldat	18'	0,0385	210'	0,0033		
6a. + 1 E/ml cellulin-A					5'	0,1386
7. Ringer-oldat	16'	0,0433	290'	0,0024		
7a. + 1 E/ml cellulin-A					4'	0,1733
8. Ringer-oldat	17'	0,0408	240'	0,0029		
8a. + 1 E/ml cellulin-A					6'	0,1155
9. Ringer-oldat	18'	0,0385	210'	0,0033		
9a. + 1 E/ml cellulin-A					4'	0,1733
10. Ringer-oldat + 1 E/ml cellulin-A	18'	0,0385	220'	0,0031		
					4'	0,1733
11. Ringer-oldat + 1 E/ml cellulin-A	16'	0,0433	240'	0,0029		
					3'	0,2310
12. Ringer-oldat + 1 E/ml cellulin-A	12'	0,0577	250'	0,0028		
					3'	0,2310
13. Ringer-oldat + 1 E/ml cellulin-A	16'	0,0433	220'	0,0031		
					7'	0,0990
Ringer-oldat, átlag (±S. E.)	15,7±0,7'	0,0454±0,0003	245±8'	0,0029±0,0001		
+ 1 E/ml cellulin-A, átlag					4,5±0,5'	0,1669±0,0170

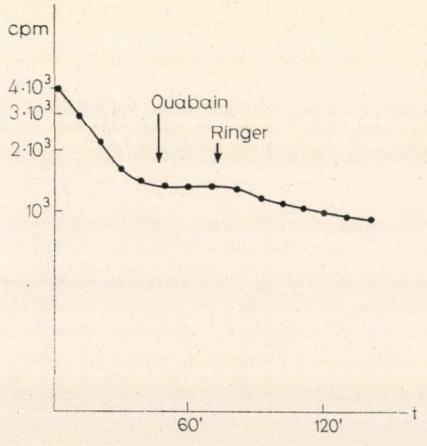
2. táblázat

Cellulin-A (1 E/ml) hatása a békaszívpreparátum nátriumcseréjére aktív

PERFÚZIÓS OLDAT	$t_{1/2}$ (1)	k (1)/min	$t_{1/2}$ (2)
1. Ringer-oldat + cellulin-A + ouabain + ouab. + cellulin-A	22'	0,0315	240'
2. Ringer-oldat + cellulin-A + ouabain + ouabain + cellulin-A	20'	0,0346	240'
3. Ringer-oldat + cellulin-A + ouabain + ouabain + cellulin-A	23'	0,0301	280'
4. Ringer-oldat + cellulin-A + ouabain + ouabain + cellulin-A	29'	0,0238	260'
5. Ringer-oldat + ouabain + ouabain + cellulin-A	19'	0,0365	230'
6. Ringer-oldat + ouabain + ouabain + cellulin-A	16'	0,0433	250'
Ringer, átlag (±S. E.) Cellulin-A, átlag Ouabain + cellulin-A, átl,	21±1,8'	0,0333±0,003	250±7'



4. ábra. Cellulin-A (1 E/ml) hatása a nyugvó békaszívszegmentum nátriumcseréjére.



5. ábra. Ouabain (10^{-4} M) hatása az elektromosan ingerelt békaszívszegmentum nátriumcseréjére.

transzport gátló ouabainkoncentráció (10^{-4} M) jelenlétében

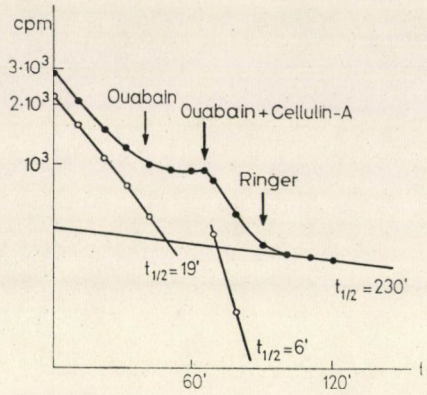
k (2)/min	$t_{1/2}$ (cell)	k (cell)/min	$t_{1/2}$ (ouab)	$t_{1/2}$ (ouab + cell)	k (ouab + cell)/min
0,0029	3'	0,2310	$\approx \infty$	8'	0,0866
0,0029	3'	0,2310	$\approx \infty$	4'	0,1733
0,0025	4'	0,1733	$\approx \infty$	4'	0,1733
0,0026	9'	0,0770	$\approx \infty$	5'	0,1386
0,0030			$\approx \infty$	6'	0,1155
0,0028			700'	5'	0,1386
0,0028±0,0002	4,8±1,3'	0,1780±0,0360		5,3±0,6'	0,1376±0,0135

Nátriumhiányos oldat (kolinklorid-Ringer) perfúziója esetén a békaszívkészítmény nátriumcseréje lassul (7. ábra). Ez összhangban áll azokkal a megfigyelésekkel, hogy a szívszövet nátriumcseréjének 30—50%-a cserediffúzió útján történik (Haas, Glitsch és Kern, 1964, Langer, 1968).

Kolinklorid-Ringerhez adott cellulin-A a nátriumcserét nem befolyásolta. Jellemző kísérletet mutata a 7. ábra, ahol nátriummentes környezetben a cellulin-A nem fokozta az aktivitás leadását, nátriumtartalmú Ringer-oldat perfúziójakor viszont újra megjelent a hatás.

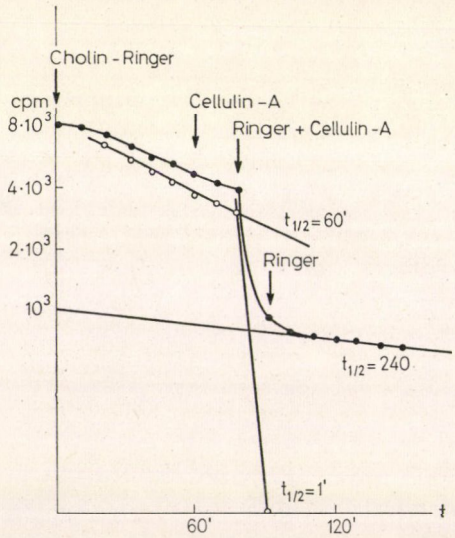
2. Macskaszív balfülcsén végzett kísérletek

A macskaszívkészítmény kevésbé alkalmas a nátriumcsere vizsgálatára, mint a békaszív, a kontrollértékek individuális eltérései lényegesen nagyobbak, valószínűleg a vastagabb szövet rosszabb diffúziós viszonyai miatt. Emlőskészítményünkön is két cserefolyamatot tudtunk elkülöníteni, egy többórás lassú felezési idejű és egy 15—40 perc felezési idejű kezdeti, gyorsabb folya-

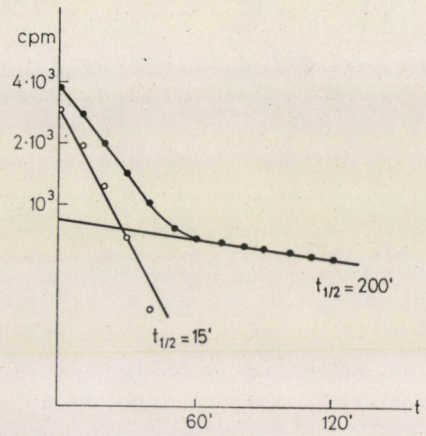


6. ábra. **Cellulin-A (1 E/ml) hatása az elektromosan ingerelt békaszívszegmentum nátriumcseréjére ouabain (10^{-4} M) jelenlétében.**

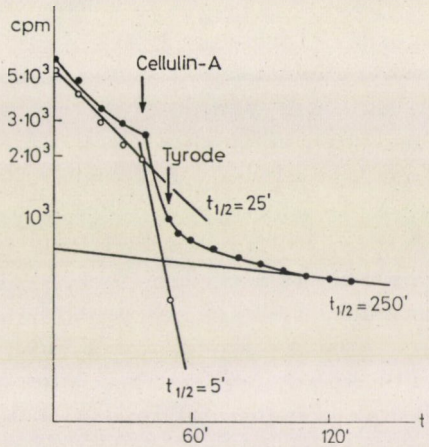
matot (8. ábra). A békaszívkészítményen megfigyelt valamennyi lényegi jelenséget az emlőspreparátumon is sikerült reprodukálnunk: cellulin-A hatására a nátriumcsere hatalmas mértékben, de reverzibilisen fokozódott (9. ábra), és ez a hatás ouabain gátlás mellett is megmaradt (10. ábra). A perfúziós oldat nátrium tartalmának elvonása (kolinklorid-Tyrode) a nátriumcserét — a békaszíven tapasztaltaktól eltérően — nem lassította, de a cellulin-A hatását ugyanúgy felfüggesztette (11. ábra).



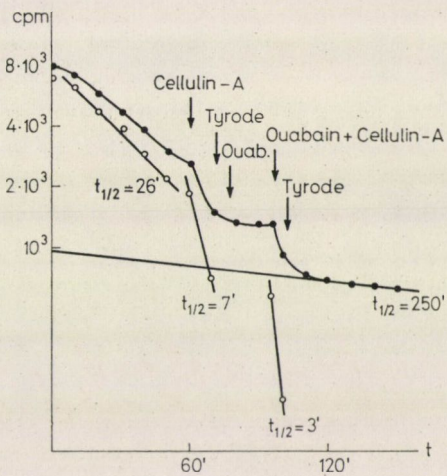
7. ábra. **Cellulin-A (1 E/ml) hatástalansága nátriummentes környezetben (cholin-Ringer) és a hatás helyreállása fiziológiás nátriumtartalmú oldat (Ringer) perfúziójakor (Elektromosan ingerelt békaszívszegmentum)**



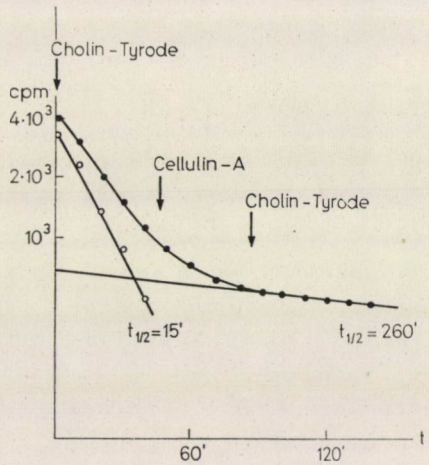
8. ábra. **Na^{22}-vel inkubált és inaktív Tyrode-oldattal perfundált elektromosan ingerelt macskaszív balfülcse kimosási görbéje.**



9. ábra. **Cellulin-A (1 E/ml) hatása az elektromosan ingerelt macskafülcse nátriumcseréjére.**



10. ábra. **Cellulin-A (1 E/ml) hatása az elektromosan ingerelt macskafülcse nátriumcseréjére ouabain (10^{-4}) M jelenlétében.**



11. ábra. **Cellulin-A hatástalansága nátriummentes környezetben (cholin-Tyrode) elektromosan ingerelt macskaszívfülcsén.**

Megbeszélés

A nátrium*felvétel* vizsgálata szívszöveten meglehetősen körülményes, úgy történhet, hogy meghatározott inkubációs idők után kiemelik a szövetet az aktív oldatból és rövid átmosás után határozzák meg a felvett aktivitást.

Az eljárás alig járható, mert nem lehet megállapítani, hogy mennyi mosás után távozik el a felületen tapadó aktivitás, és közben mekkora veszteség történik a szövet különböző víztereibe felvett mennyiségből. Ezért választottuk kísérleteinkben az előzetesen aktív oldatban inkubált szivek nátrium*leadásának* vizsgálatát, folyamatos regisztrálással. Mivel előzetes vizsgálatainkból kitűnt, hogy cellulin-A perfúziója során a szívkészítmények víztartalma és a szövet K/Na aránya nem változik, a *nátriumcsere* sebességének meghatározása szempontjából a felvétel mérése nem jelentett volna előnyt a leadás mérésével szemben. Tekintettel a szívszövet bonyolult anatómiai struktúrájára, a preparátum különböző sejtjei eltérő áttétellel érintkeznek a perfundáló oldattal, így a kimosási görbéken megkülönböztethető két cserefolyamat legfeljebb közelítő értékeit adja az egyes kompartmentek valódi nátriumcseréjének. Módszerünk ezért abszolút fluxusértékek meghatározására nem alkalmas, de különösen jól bevált különböző anyagok nátriumcserére gyakorolt hatásának vizsgálatára, mert a szokásos „pillanatfelvételek" helyett mozgófilmszerű, folyamatos képet ad a kicserélődési folyamat teljes dinamikájáról.

Mind a béka-, mind az emlőskészítményen egy kezdeti gyorsabb, és későbbi lassúbb cserefolyamatot tudtunk következetesen elkülöníteni; ezeket ritkábban egy iniciális még gyorsabb folyamat előzte meg. Ez összhangban áll Schreiber (1956) békaszívkamrán kapott kétkomponensű görbéjével. Haas, Glitsch és Trautwein (1963) békapitvaron 4 komponenst különített el, de ezeket ők sem tulajdonítják 4 különböző kompartmentnek. Emlőspitvaron Carslake és Weatherall (1962) nem tudta a Na kimosási görbét megbízható egyenesekre bontani. Alig találtunk különbséget a nyugvó és működő készítmény Na-cseréje között, ami összhangban áll Haas, Glitsch és Trautwein (1963), Carslake és Weatherall (1962) adataival, valamint Johnson (1957) megfigyelésével, aki nem észlelt változást a nátriumcserében az ingerlés frekvenciájától függően. Ellentmond azonban Langer (1968) adatának, aki szerint működő szíven a Na-fluxus többszöröse a nyugalmi értéknek.

Cellulin-A, mely elektrofiziológiai adataink szerint (Kelemen, Kecskeméti, Knoll, 1965, 1972; Kelemen és mtsai, 1968) fokozza a szívizomsejtek funkcionális nátriumpermeábilitását, a szívpreparátumok Na^{22}-vel mért nátriumcseréjét a várakozásnál sokkal nagyobb mértékben, és a várttól eltérő jelleggel befolyásolta. Az a körülmény, hogy a cellulin-A működő és nyugvó szíven egyaránt hatalmas mértékben fokozza a Na-cserét, látszólag a nyugalmi nátriumpermeábilitás növekedésére utal. Ennek ellene szól, hogy a cellulin-A 1) nem csökkenti a szívizomsejtek nyugalmi potenciálját, 2) nem növeli a szövet nátriumtartalmát, 3) a nyugalmi nátriumpermeábilitást növelő batrachotoxinnal (Hogan és Albuquerque, 1971) ellentétben nem gátolja a szív működését, hanem ellenkezőleg, rendkívül erőteljes kardiotonikus hatással rendelkezik (Knoll, 1965, 1970). A cellulin-A hatása az aktív transzport 10^{-4} M ouabainnal történő gátlása után is megmaradt és nem csökkentette a cellulin-A hatását

az etakrinsav és az anyagcsere gátlása sem.[1] Ha azonban a perfúziós oldat nem tartalmazott nátriumot (kolinklorid-Ringer, illetve kolinklorid-Tyrode), a cellulin-A hatása mind békaszíven, mind macskafülcsén elmaradt.

Cellulin-A hatására tehát egy nyugalmi és működő állapotban egyaránt érvényesülő, aktív transzporttól és anyagcserétől független, nem-elektrogén természetű nátriumcsere-fokozódás következik be, mely a külső nátrium elvonásakor elmarad. Ezeknek a kritériumoknak csak az Ussing (1949) által leírt „cserediffúzió" felel meg, melynek során intracelluláris és extracelluláris Na ionok 1 :1 arányban, elektromosan és energetikailag neutrális folyamatban kicserélődnek. A jelenség feltehetően carrier-transzporttal valósul meg, kimutatható biológiai vagy kémiai jele nincsen, csak izotóp technikával ismerhető fel. Szívizom a nátriumcsere 30—50%-áért tehető felelőssé (Gaas, Glitsch és Kern, 1964, Langer, (1968).

Az a körülmény, hogy a cserediffúzió farmakológiailag befolyásolható, és a cellulin-A, e specifikus kardiotonikus hatású, a szívizom funkcionális „nátriumcsatornáinak" aktivitását serkentő anyag e folyamatot igen erőteljesen fokozza, a cserediffúzió mindeddig passzívnak tekintett jelenségét új megvilágításba helyezi és valószínűvé teszi biológiai szerepét.

Összefoglalás

Na^{22}-vel inkubált és inaktív oldattal perfundált békaszívszegmentum és macskaszívfülcse nátriumcseréje cellulin-A hatására többszörösére nőtt. Hasonló pozitív inotróp hatást kiváltó adrenalin és teofillin koncentrációk ilyen hatást nem mutatnak. A növekedés cellulin-A hatására elektromosan ingerelt és nyugvó készítményeken egyaránt bekövetkezett, az aktív nátriumtranszport gátlása (ouabain, 10^{-4}M) és anyagcseregátlás a hatást nem befolyásolta, a külső nátrium elvonása (kolinkloridtartalmú perfúziós oldatok) azonban a hatást felfüggesztette. Véleményünk szerint a cellulin-A a szívizomban a Na^+ „cserediffúzióját" serkenti.

IRODALOM

Carslake, M. C. és *Weatherall, M.:* J. Physiol. (London) **163,** 347 (1962).
Glaser, R. és *Wollenberger, A.:* Pflüger's Arch. ges. Physiol. **285,** 45 (1965).
Haas, H. G., Glitsch, H. G. és *Kern, R.:* Pflüger's Arch. ges. Physiol. **281,** 282 (1964).
Haas, H. G., Glitsch, H. G. és *Trautwein, W.:* Pflüger's Arch. ges. Physiol. **277,** 36 (1963).
Haas, H. G., Hantsch, F., Otter, H. P. és *Siegel, G.:* Pflüger's Arch. ges. Physiol. **294,** 144 (1967).
Hoffman, J. F. és *Kregenow, F. M.:* Ann. N. Y. Acad. Sci. **137,** 566 (1966).

[1] Anyagcseregátló vegyületek vizsgálata kísérleti feltételeink mellett meglehetősen nehéz volt, mert valamennyi anyag előbb vagy utóbb irreverzibilisen károsította a sejtmembránt és a kimosási görbe szabálytalanná vált. Az aerob és anaerob folyamatok egyidejű gátlása esetén készítményeink percek alatt leadták teljes aktivitásukat és ezt a készítmény gyors átmosásával sem lehetett kivédeni. Anyagcseregátlók szívizomsejtmembránra gyakorolt károsító hatására mások is utalnak (Kleinfeld, Magin, Stein, 1961, Haas és mtsai, 1967).

Hogan, P. M. és *Albuquerque, E. X.:* J. Pharmacol. Exp. Ther. **176,** 529 (1971).
Johnson, J. A.: Am. J. Physiol. **191,** 487 (1957).
Kelemen, K., Kecskeméti, Valéria és *Knoll J.:* MTA V. Oszt. Közl. **16,** 351 (1965),
Kelemen, K., Kecskeméti, Valéria és *Knoll, J.:* Orvostudomány **23,** 375 (1972).
Kelemen, K., Kecskeméti, Valéria ,Scultéty, L. és *Friedmann, T.:* Acta Physiol. Hung. **33,** (1968).
Kleinfeld, M., Magin, J. és *Stein E.:* Am. J. Physiol. **201,** 465 (1961).
Knoll, J.: MTA V. Oszt. Közl. **16,** 311 (1965).
Knoll, J.: Orvostudomány **21,** 271 (1970).
Knoll, J., Scheiber, Eszter, Magyar K., Hadházy, P. és *Friedmann, T.:* MTA V. Oszt. Közl. **16,** 339 (1965).
Langer, G. A.: Physiol. Rev. **49,** 708 (1968).
Schreiber, S. S.: Am. J. Physiol. **185,** 337 (1956).
Ussing, H. H.: Acta Physiol. Scand. **19,** 43 (1949).

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézet, Budapest

A SZÍVIZOMSEJTEK NÁTRIUMPERMEÁBILITÁS SZABÁLYOZÁSÁNAK MODELLJE

KELEMEN KÁROLY, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1972. X. 10.

Cellulin-A hatását vizsgálva a szívizomsejtek nátriumtranszportjára, korábbi munkáinkban megállapítottuk, hogy a cellulin-A a szívizomsejtek depolarizációs folyamatában résztvevő ún. „gyors" (tetrodotoxin-érzékeny) és ún. „lassú" (mangán-érzékeny) nátriumszállító mechanizmust egyaránt serkenti, a sejtek nyugalmi potenciáljának befolyásolása nélkül (Kelemen, Kecskeméti, Knoll, 1965, 1972a, 1972b). Arra a következtetésre jutottunk továbbá, hogy a „cserediffúzió", mely a szívsejtek nátriumcseréjének jelentős részéért felelős, és amelynek energetikai jelentősége, elektromos jele, és ismert fiziológiai szerepe nincs, cellulin-A-val nagymértékben és specifikusan serkenthető (Kelemen, Skolnik, Knoll, 1972).

Az adrenalin saját megfigyeléseink és irodalmi adatok szerint a „gyors" (TTX-érzékeny) nátriumcsatornára nem hat, de a „lassú", Mn-érzékeny, kalcium- és nátriumszállító mechanizmust a nyugalmi potenciál befolyásolása nélkül serkenti (Kelemen, Kecskeméti, Knoll, 1972a, b; Kelemen és mtsai, 1967; Kecskeméti, Kelemen, Knoll, 1972, Vassort és mtsai, 1969; Carmeliet és Vereecke, 1969). A cserediffúzió serkentése a cellulin-A ez idő szerint egyedülálló hatása, adrenalin erre a folyamatra nem hat [Kelemen, Skolnik, Knoll, (1972)].

A két funkcionális (csak a depolarizáció során működő) nátriumszállító „csatornán" és a cserediffúzión kívül a koncentráció gradiens irányában passzív nátriumbeáramlás („leakage") is történik, ez utóbbi folyamat batrachotoxinnal serkenthető (Hogan és Albuquerque, 1971). Ennek a nyugalmi nátriumpermeábilitásnak a fokozása a nyugalmi potenciál progresszív csökkenésével jár, de ilyenkor a „funkcionális" nátriumpermeábilitás akkor sem nő, ha a nyugalmi potenciál csökkenését hiperpolarizáló árammal kompenzálják, azaz a „leakage" más utakon történik, mint a depolarizációs folyamatban szereplő átmeneti nátriumbeáramlás. A nátriumbehatolás útjait a szívizomsejtekbe összefoglalóan az 1. táblázat szemlélteti.

Alábbiakban olyan modellt ismertetünk, mely az 1. táblázaton felsorolt összes jelenségeket, a specifikus hatású cellulin-A hatásmódjának elemzése kapcsán feltárt új jelenségeket is, egységes mechanizmussal magyarázza.

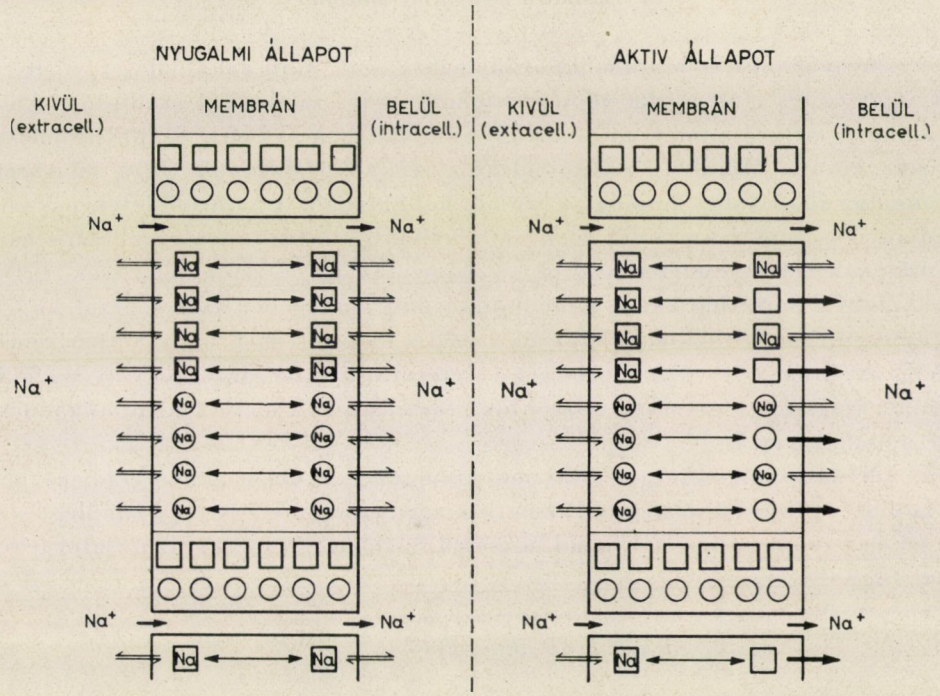
A membránmodellt az 1. ábra mutatja.

1. táblázat

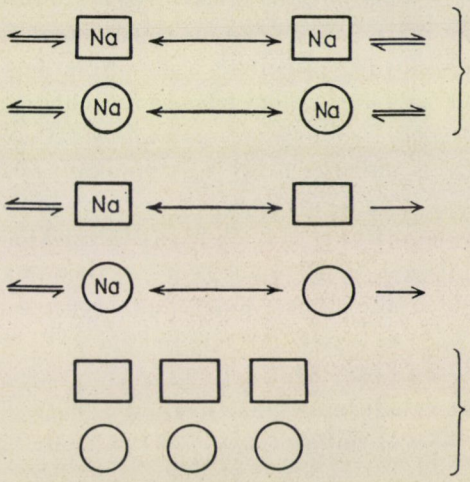
A nátriumionok behatolásának útjai a szívizomsejtmembránon keresztül

	„Gyors" Na^+-csatorna	„Lassú" Na^+-csatorna	Cserediffúzió	Passzív Na^+-beáramlás (Leakage)
Indikátora	1. AP max. depolarizációs sebessége 2. Kezdeti befelé irányuló membránáram intenzítása 3. Serkentésével helyreállítható a „lassú" csatorna blokádjával (Mn^{++}) bénított szívműködés	1. AP overshootja 2. Késlekedő befelé irányuló membránáram intenzítása 3. Serkentésével helyreállítható a „gyors" csatorna blokádjával (TTX) bénított szívműködés	Izotóppal mért Na^+ csere	1. Nyugalmi potenciál csökkenése 2. Intracelluláris Na^+ felhalmozódás
Serkentője	1. Cellulin-A 2. Membrán hiperpolarizáció	1. Cellulin-A 2. Katecholaminok (adrenalin, izoprenalin)	Cellulin-A	Batrachotoxin
Gátlója	1. TTX 2. Membrán depolarizáció (K^+ túlsúly)	1. Mn^{++} 2. Extrém K^+-túlsúly (?)	Na^+ elvonás	Nem ismert
Működési periódusa	Sejtaktivitás kezdete	Sejtaktivitás kezdete	Folyamatos	Folyamatos
Na^+-szállítás iránya	Egyirányú[1]	Egyirányú[1]	Kétirányú	Egyirányú[1]

[1] Effektusát normálisan az aktív transzport kompenzálja



1. ábra



a „cserediffúzió" szállítómolekulái

a TTX-érzékeny „gyors" Na-szállító mechanizmus vívőmolekulája

a Mn-érzékeny „lassú" Na- (és Ca-) szállító mechanizmus vívőmolekulája

„tartalék" szállítómolekulák

További magyarázatot lásd a szövegben

A membrán nyugalmi állapota

A nyugalmi membránállapot modelljét az 1. ábra bal oldala szemlélteti. Nyugalomban a membrán állományában kétféle (Na és (Na)) szállítómolekula található, melyek kompként („carrier") közlekednek az extra- és intracelluláris víztér között. Mindkét szállítómolekula szabadon diffundál és a membrán nyugalmi állapotában mindig nátriumot hord magán. A határfelületeken a nátriumot másik nátrium ionra le tudja cserélni, így intra- és extracelluláris nátriumionok helyet cserélhetnek. A mechanizmus léte és működése csak izotóp technikával mutatható ki. A modell mindeddig lényegében azonos azzal, ahogy a cserediffúziót általában elképzelik, azzal a különbséggel, hogy kétféle molekula (az ábrán Na és (Na)) tölti be ezt a szerepet, továbbá azzal, hogy ilyen szállítómolekulák nagy számban találhatók „tartalékban", melyek nem működnek, de mobilizálhatók (□, ○).

Nyugalomban a cserediffúzión kívül még a koncentrációgradiens felé irányuló, egyirányú passzív diffúzió (leakage) is működik, ez valószínűleg igazi réseken, „csatornákon" át halad, a cserediffúzió komp-mechanizmusától teljesen függetlenül.

A membrán aktív állapota

A sejt működését beindító depolarizációs mechanizmus, a „nátriumszállító rendszer" aktiválódását az 1. ábra jobboldala szemlélteti. A javasolt membránmodell értelmében az aktiválódás azt jelenti, hogy a cserediffúzió szállítómolekulái úgy alakulnak át, hogy a membrán belső oldalán elvesztik nátriumkötő képességüket (□, ill. ○), vagyis a szállított nátriumot a membrán belső oldalán leadják és üresen diffundálnak vissza a külső oldal felé, ahol újabb nátrium iont kötnek meg. Tehát a szállítómolekula, mely nyugalomban látható funkció nélkül csak 1 : 1 arányban cserélte a külső és belső Na^+ ionokat, most szerephez jut és nátriumot kezd szállítani a koncentrációgradiens irányában. Mint az ábrán látható, a tartalék molekulák az aktivitás idején is tartalékban maradhatnak és a hozzáférhető molekuláknak sem mindegyike aktiválódik. A membrán úgy van beszabályozva, hogy az aktiválódó molekulák együttesen elegendőek a depolarizáció létrehozásához. Az egyik fajta molekula a TTX-érzékeny, a másik fajta a Mn-érzékeny „csatornát" képviseli.[1]

Minden olyan tényező, mely az aktiválódó molekulák számát jelentősen csökkenti, a depolarizáció elmaradását, szívmegállást okoz. TTX, ill. Mn^{++}

[1] A Mn-érzékeny csatorna kálcium ionokat is szállíthat, és a Ca^{++} formájában beáramló pozitív töltések is résztvehetnek a depolarizáció létrehozásában (Hagiwara és Nakajima, 1965, 1966; Dudel és mtsai, 1967; Rougier és mtsai, 1968, 1969; Vassort és mtsai, 1969, Reuter és Beeler, 1969a, b). Ez a mechanizmus lehet felelős a Na-hiányban bekövetkező esetleges depolarizációért, amire pl. Van Der Kloot és Rubin (1962) adatai utalnak.

a megfelelő molekulák aktiválódásának gátlásával, K^+ túlsúly elsősorban a nyugalmi potenciál függő TTX érzékeny mechanizmusa aktiválásának gátlásával, stb.

A cellulin-A hatásmódja

A cellulin-A a „tartalék" szállítómolekulák mobilizálásával növeli a hozzáférhető komp (carrier) molekulák számát. Ezért:

1. a cellulin-A nagymértékben fokozza a cserediffúziót;

2. aktív állapotban mind a „gyors" mind a „lassú" Na- (és Ca) szállító mechanizmus számára több szállítómolekulát biztosít, annyira, hogy bármelyik mechanizmus komplett blokádja esetén is fenn tudja tartani a depolarizációs folyamatot a másik, szabad „csatorna" segítségével. Ez magyarázatot ad arra, hogy a cellulin-A mindkét Na-szállító mechanizmust serkenti. A cserediffúzió cellulin-A hatására olyan nagy mértékben fokozódik, hogy a hozzáférhető szállítómolekulák számának növekedése önmagában elegendő lehet mindkét depolarizációs mechanizmus kísérletesen megfigyelhető facilitációjához, anélkül, hogy fel kellene tételezni, hogy cellulin-A hatására a hozzáférhető molekulák nagyobb százaléka aktiválódik, noha ez a lehetőség sem zárható ki;

3. a cellulin-A a nyugalmi potenciált nem befolyásolja, mert az általa érintett mechanizmusnak nincs „leakage"-e, azaz nem növeli az elektrogén nyugalmi nátriumpermeábilitást.

A cellulin-A fenti hatásmódja összhangban áll Knoll (1970) elméletével, mely szerint a cellulin-típusú anyagok biológiai szerepe a sejt nyugalomból ingerületbe történő transzformációja a mediátor közvetítette utasítás hatására („transzformer elmélet").

A katecholaminok (adrenalin) hatásmódja

Adrenalin és izoprenalin a tartalék szállítómolekulák mobilizálása nélkül, elősegíti a Mn-érzékeny szállítómolekulák aktiválódását, azaz fokozza azon Mn-érzékeny szállítómolekulák számát, melyek ingerléskor a cserediffúzió kétirányban szállító „kompjaiból" a „lassú" depolarizációs mechanizmus egyirányú Na- és Ca-mozgást biztosító eszközeivé válnak.

Ezért: 1. katecholaminok a cserediffúziót nem befolyásolják;

2. a „lassú" (Mn-érzékeny) „csatorna" aktivitását serkentik, a „gyors" Na-szállító mechanizmusra nem hatnak;

3. a nyugalmi potenciált, a cellulin-A-hoz hasonlóan, nem befolyásolják,

A batrachotoxin hatásmódja

A BTX a leakage csatornát tágítja, azaz csökkenti a koncentrációgradiens által behajtott nátrium ionokkal szembeni passzív ellenállást.

Ezért: 1. amikor az aktív transzport kompenzáló hatása kimerül, a BTX csökkenti a nyugalmi potenciált és ezzel kritikus értéken túl szívmegállást okoz;

2. a „funkcionális" nátriumpermeábilitást (az akciós potenciál depolarizációs fázisáért felelős mechanizmusokat) nem fokozza, mert ezek egészen más rendszert alkotnak.

Összefoglalás

A szívizomsejtek nátriumpermeábilitás-szabályozásának olyan modelljét írtuk le, melynek lényege, hogy a nátriumszállító rendszer aktiválódását (az akciós potenciál depolarizációs fázisáért felelős mechanizmusok aktiválódását) azoknak a szállítómolekuláknak az átalakulásával magyarázza, melyek a membrán nyugalmi állapotában a cserediffúzió szolgálatában állnak. E rendszer a passzív nyugalmi nátriumpermeábilitástól (leakage) független. A modell segítségével a szívizomsejtmembrán nátrium permeábilitását gátló (tetrodotoxin, Mn^{++}, K^{+} túlsúly) és serkentő anyagok (cellulin-A, katecholaminok, batrachotoxin) hatása egységesen értelmezhető.

IRODALOM

Carmeliet, E. és *Vereecke, J.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **313,** 300 (1969).
Dudel, J., Peper, K., Rüdel, R. és *Trautwein, W.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **295,** 213 (1967).
Hagiwara, S. és *Nakajima, S.:* Science **149,** 1254 (1965).
Hagiwara, S. és *Nakajima, S.:* J. gen. Physiol. **49,** 793 (1966).
Hogan, P. M. és *Albuquerque, E. X.:* J. Pharmacol. Exp. Ther. **176,** 529 (1971).
Kecskeméti, Valéria, Kelemen, K. és *Knoll J.:* Proc. First Congr. Hung. Pharmacol. Soc. 1972 (Megjelenés alatt)
Kelemen, K., Kecskeméti, Valéria és *Knoll, J.:* MTA V. Oszt. Közl. **16,** 351 (1965).
Kelemen, K., Kecskeméti Valéria és *Knoll, J.:* Orvostudomány **23,** 231 (1972 a).
Kelemen, K., Kecskeméti, Valéria és *Knoll, J.:* Orvostudomány **23,** 375 (1972 b).
Kelemen, K., Kecskeméti, Valéria, Scultéty, L. és *Friedmann, T.:* MTA V. Oszt. Közl. **18,** 305 (1967).
Kelemen, K., Skolnik, Józsa és *Knoll, J.:* Orvostudomány **23,** 391 (1972).
Knoll, J.: Orvostudomány **21,** 271 (1970).
Reuter, H. és *Beeler, G. W.:* Science **163,** 397 (1969 a).
Reuter, H. és *Beeler, G. W.:* Science **163,** 399 (1969 b).
Rougier, O., Vassort, G. és *Stämpfli, R.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **301,** 91 (1968).
Rougier, O., Vassort, G., Garnier, D., Gargouil, Y. M. és *Coraboeuf, E.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **308,** 91 (1968).
Van Der Kloot, W. G. és *Rubin, N. S.:* J. gen. Physiol. **46,** 35 (1962).
Vassort, G., Rougier, O., Garnier, D., Sauviat, M. D., Coraboeuf, E. és *Gargouil, Y. M.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **309,** 70 (1969).

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója
Műszaki szerkesztő: Helle Mária
A kézirat nyomdába érkezett: 1972. XI. 18. — Terjdelem: 13,30 (A/5) ív
73.74349 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

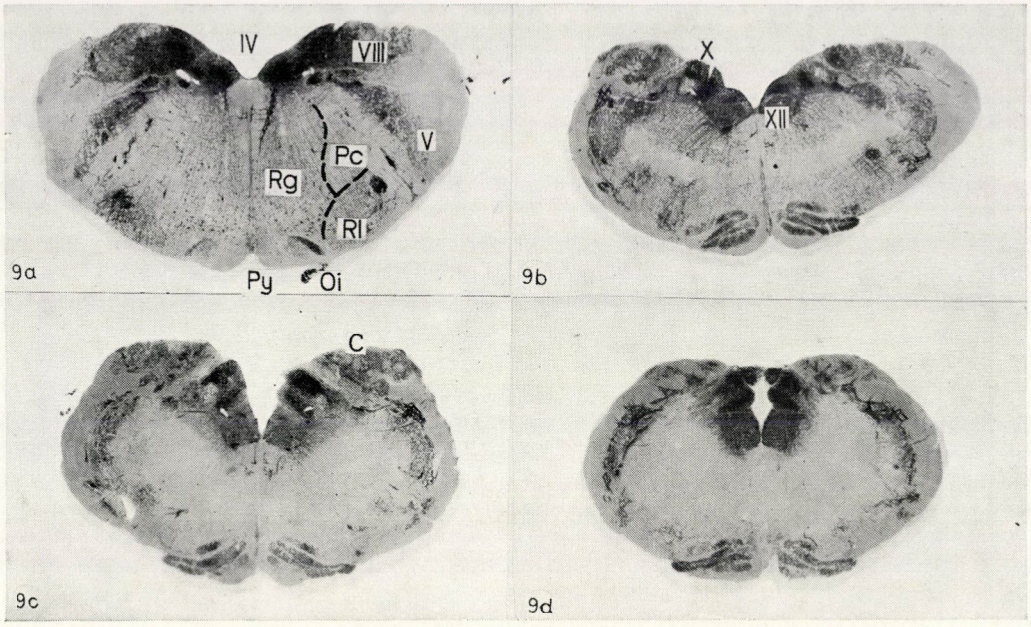
Rövidesen megjelenik
az Akadémiai Kiadónál

Hollán Zsuzsa

HAEMOGLOBINOK ÉS HAEMOGLOBINOPATHIÁK

A haemoglobin, az éltető oxigént szállító vérfesték, az élő szervezet egyik legjobban ismert fehérjemolekulája. A szerző világos gondolatvezetéssel tárja fel, hogy a haemoglobinmolekula szerkezetében és termelődésében bekövetkező változások — mutációk — hogyan változtatják meg az oxigént szállító vérfesték működését, oldhatóságát vagy stabilitását, és hogy ezek a molekuláris szinten bekövetkező változások miként hoznak létre klinikai tüneteket, betegségeket. A könyv megismertet a haemoglobinkutatások legújabb irodalmával, s ezen belül a szerző saját kutatási eredményeivel is, amelyek a haemoglobinmolekulával kapcsolatos problémákon kívül a vérfestéket magába foglaló vörösvérsejt szerkezetére és működésére is kiterjednek.

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST



9a., 9b., 9c., 9d. ábra. Nyúltvelő az oliva inferior különböző magasságában. Legorálisabb a 9a., legcaudálisabb a 9d.

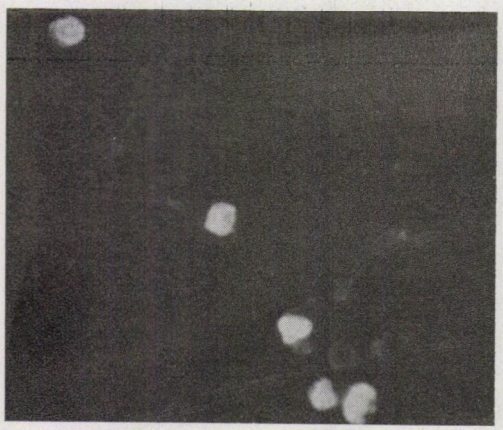
9a. ábra. Normál házinyúl.

9b. ábra. 1,0 mg Mytelase, majd 40 perc múlva 0,5 mg DFP a jobb oldali oldalkamrába

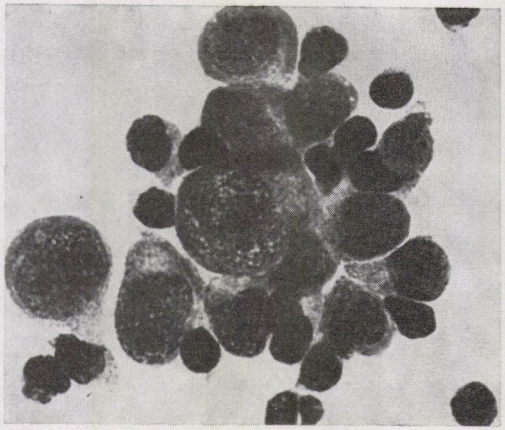
9c. ábra. 1,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 15 perc múlva 0,2 mg DFP az azonos oldali arteria carotis communisba

9d. ábra. 1,0 mg Mytelase, majd 5 perc múlva 0,5 mg DFP a jobb oldali oldalkamrába

9a. ábra másfélórás, 9b. és 9d. ábra 4-órás, 9c. ábra 2-órás ATCh inkubálás. A subnucleus ventrális medullae oblongatae (9d. ábrán), illetve a nucleus reticularis gigantocellularis (9b, 9c ábrán), valamint a nucleus reticularis parvocellularis cholinesterase aktivitása kisebb-nagyobb részt kiesett. A nucleus nervi hypoglossi, a nucleus intercalatus, a vagus dorsalis magja, a nucleus tractus solitarii, nucleus gracilis és cuneatus, nucleus tractus spinalis trigemini, oliva inferior, valamint a nucleus reticularis lateralis cholinesterase aktivitását a Mytelase már 5 perces penetratio után is nagyobbrészt kivédte



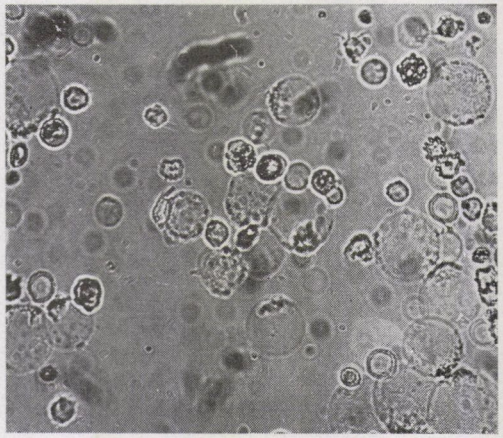
1. ábra. Specifikus fluorescenciát mutató lymphocyták, konjugált, 1-es típusú adenovírus elleni immunsavóval.



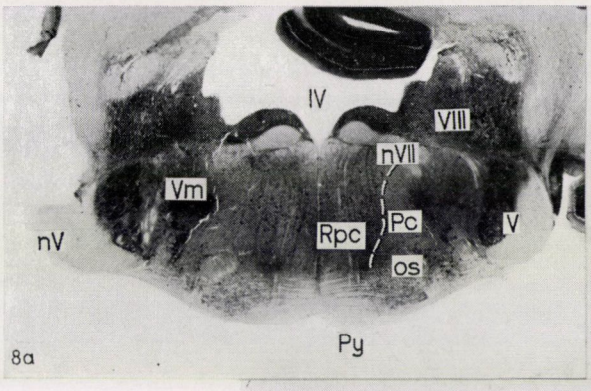
2. ábra. 1-es típusú adenovírus hatására létrejött lymphoblastok recidiváló aphthás betegnél.

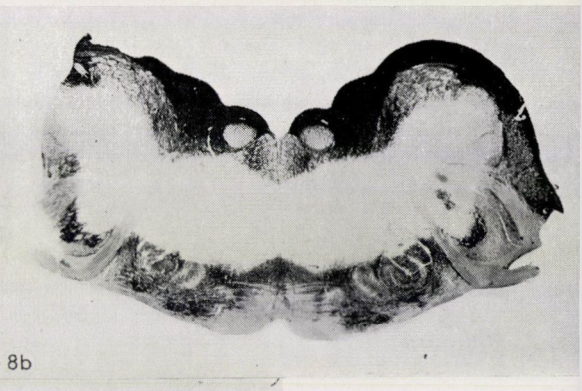


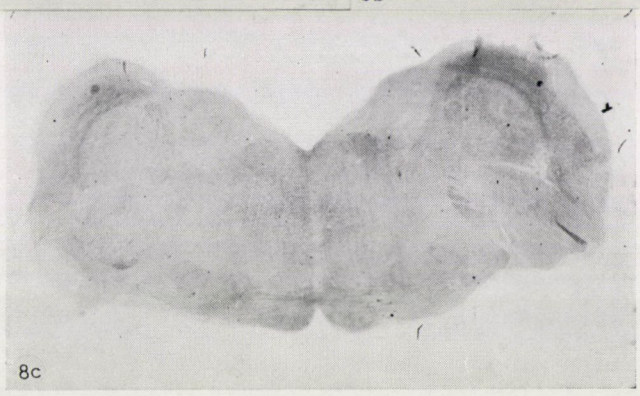
3. ábra. A 18-as típusú adenovírus hatására létrejött sokmagvú óriássejt.



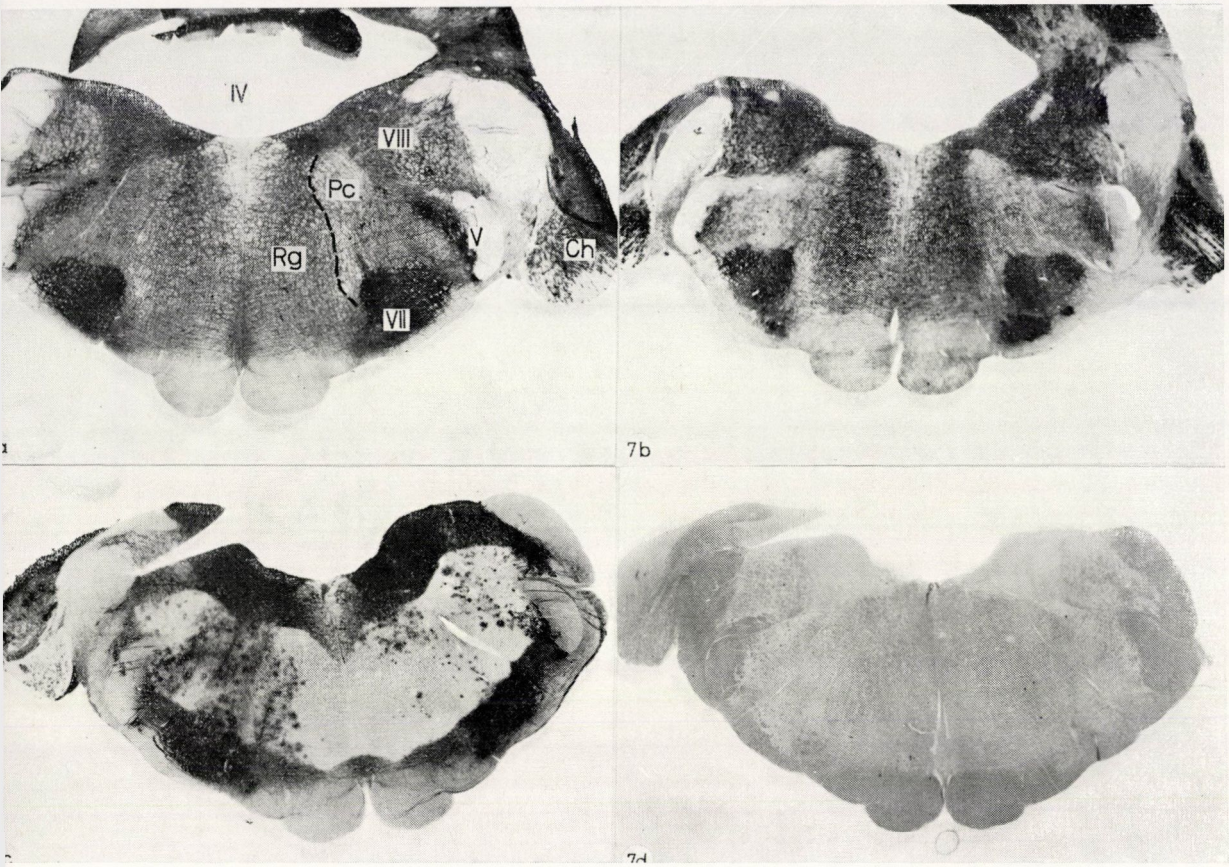
4. ábra. Lymphocyták gyors duzzadási reakciója 2 órával a vírus hozzáadása után.







8a., 8b., 8c. ábra. Keresztmetszeti kép az oliva superior magasságából
8a. ábra. Normál házinyúl
8b. ábra. 1,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 20 perc múlva 0,1 mg DFP az azonos oldali arteria carotis communisba. Ez a metszet a 8a. ábrán látható metszetnél valamivel caudalisabb szintről való. A legátolt területet főleg a nucleus reticularis pontis caudalis és a nucleus reticularis parvocellularis foglalja el. A legátolt területen belül van még a trigeminus sensoros magjainak egy része és a Deiters mag nagyobb része
8c. ábra. 6 perccel a leölés előtt 0,1 mg DFP a jobb oldali arteria carotis communisba
8a. és 8c. ábra 2-órás, 8b. ábra 4-órás ATCh inkubálás



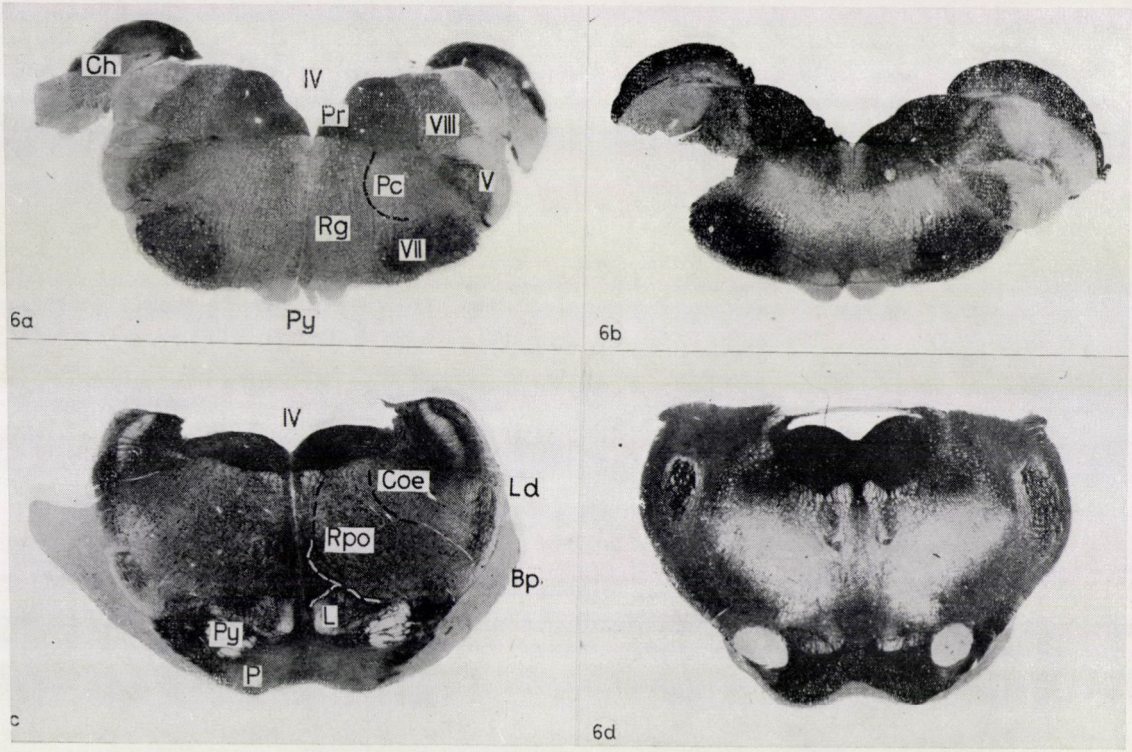
7a., 7b., 7c., 7d. ábra. Macska. Nyúltvelő keresztmetszeti képe a nucleus nervi facialis magasságában

7a. ábra. Normál macska. A metszeteket gátlás után (30 perc DFP 10^{-6} M) 2 óráig inkubáltuk ATCh-ban

7b. ábra. Normál macska. A metszeteket gátlás után (30 perc Ambenonium chlorid 10^{-7}M) 2 óráig inkubáltuk BuTCh-ban

7c. ábra. 3,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 4 perc múlva 1,0 mg DFP az azonos oldali arteria racotis communisba. 4-órás ATCh inkubálás gátlás nélkül. A Mytelase rövid penetratios idejének ellenére a liquorűrhöz közeli agyállomány cholinesterase aktivitásának jelentős része megmaradt. A legátolt területen belül sok helyen az erek körül jelentős enzymaktivitás maradt vissza

7d. ábra. Ugyanebből az állatból készült metszet 4-órás BuTCh inkubálás után. Butyrylthyocholint hydrolyzáló enzymaktivitás nem észlelhető



6a., 6b. ábra. A nyúltvelő keresztmetszeti képe a nucleus nervi facialis magasságában

6a. ábra. Normál házinyúl

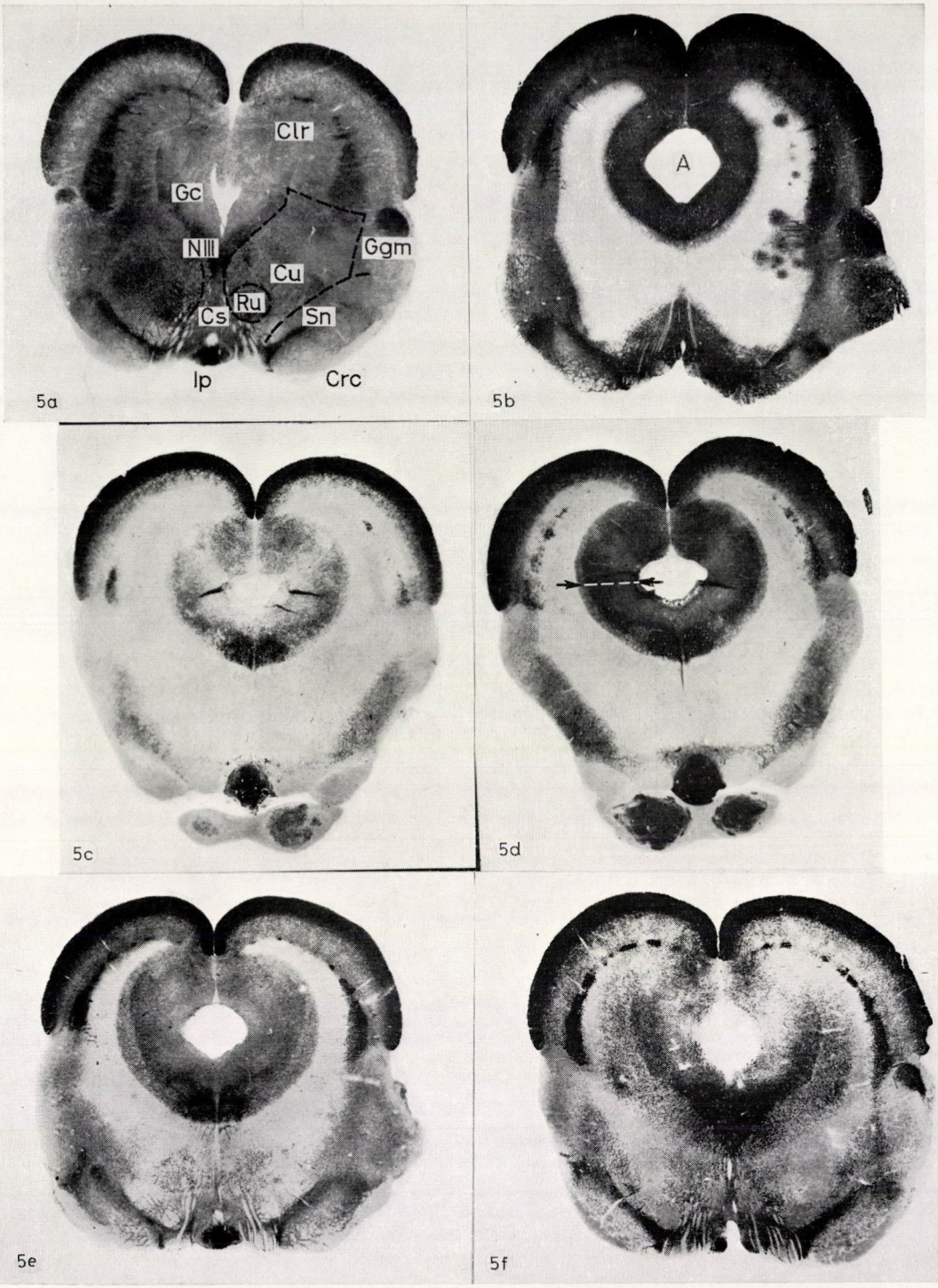
6b. ábra. 1,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 15 perc múlva 0,5 mg DFP az azonos oldal arteria carotis communisba. A teljesen legátolt terület a nucleus reticularis gigantocellularis és nucleus reticularis parvocellularis nagy részét és a nucleus raphes magnus kisebb részét foglalja magába. 6a. ábra 2-órás, 6b. ábra 4-órás ATCh inkubálás

6c., 6d. ábra. A híd orális részének keresztmetszeti képe

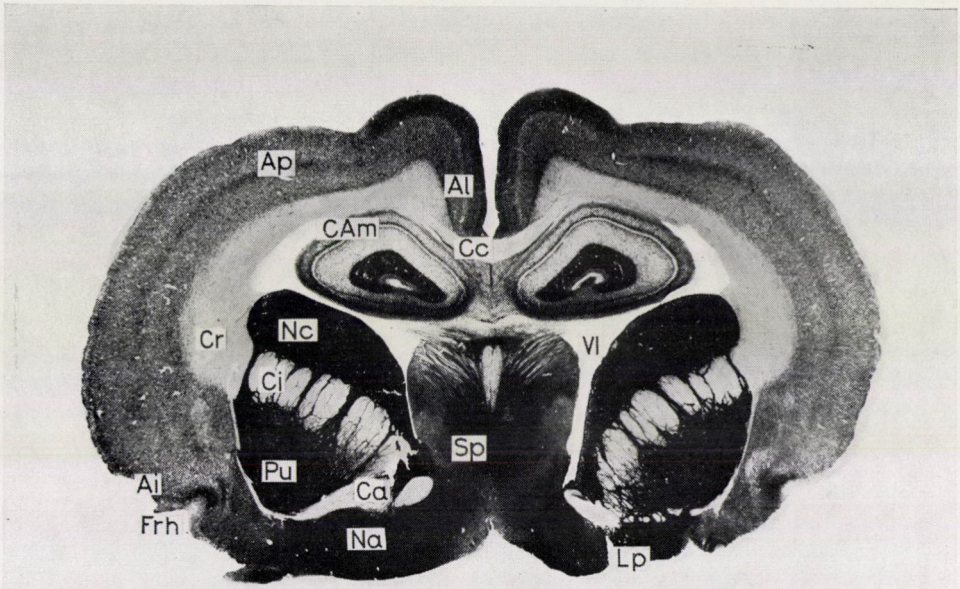
6c. ábra. Normál házinyúl

6d. ábra. 2,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 20 perc múlva 0,5 mg DFP az azonos oldali arteria carotis communisba. A teljesen legátolt terület döntő részét a nucleus reticularis pontis oralis foglalja el. Beleesik még a nucleus coeruleus ventralis része is

6c. ábra 2-órás, 6d. ábra 10-órás ATCh inkubálás.



5a., 5b., 5c., 5d., 5e., 5f. ábra. A mesencephalon az oculomotorius magcsoport magasságában
5a. ábra. Normál házinyúl
5b. ábra. 1,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 20 perc múlva 0,2 mg DFP az azonos oldali arteria carotis communisba
5c., 5d. ábra. 1,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 5 perc múlva 0,5 mg DFP ugyancsak a jobb oldali oldalkamrába. 5c. 4-órás, 5d. 20-órás ATCh inkubálás. Az inkubálási idő változtatására a kivédett és legátolt területek eloszlásában lényeges változás nem következett be
5e. ábra. 1,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 20 perc múlva 0,5 mg DFP ugyanoda
5f. ábra. 1,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 40 perc múlva 0,5 mg DFP ugyanoda
5a. ábra 2-órás, 5b., 5c., 5e., 5f. 4-órás ATCh inkubálás. A legátolt területek nagyobb részét a formatio reticularishoz tartozó magcsoportok, kisebb részét a tectum mélyebb rétegei alkotják

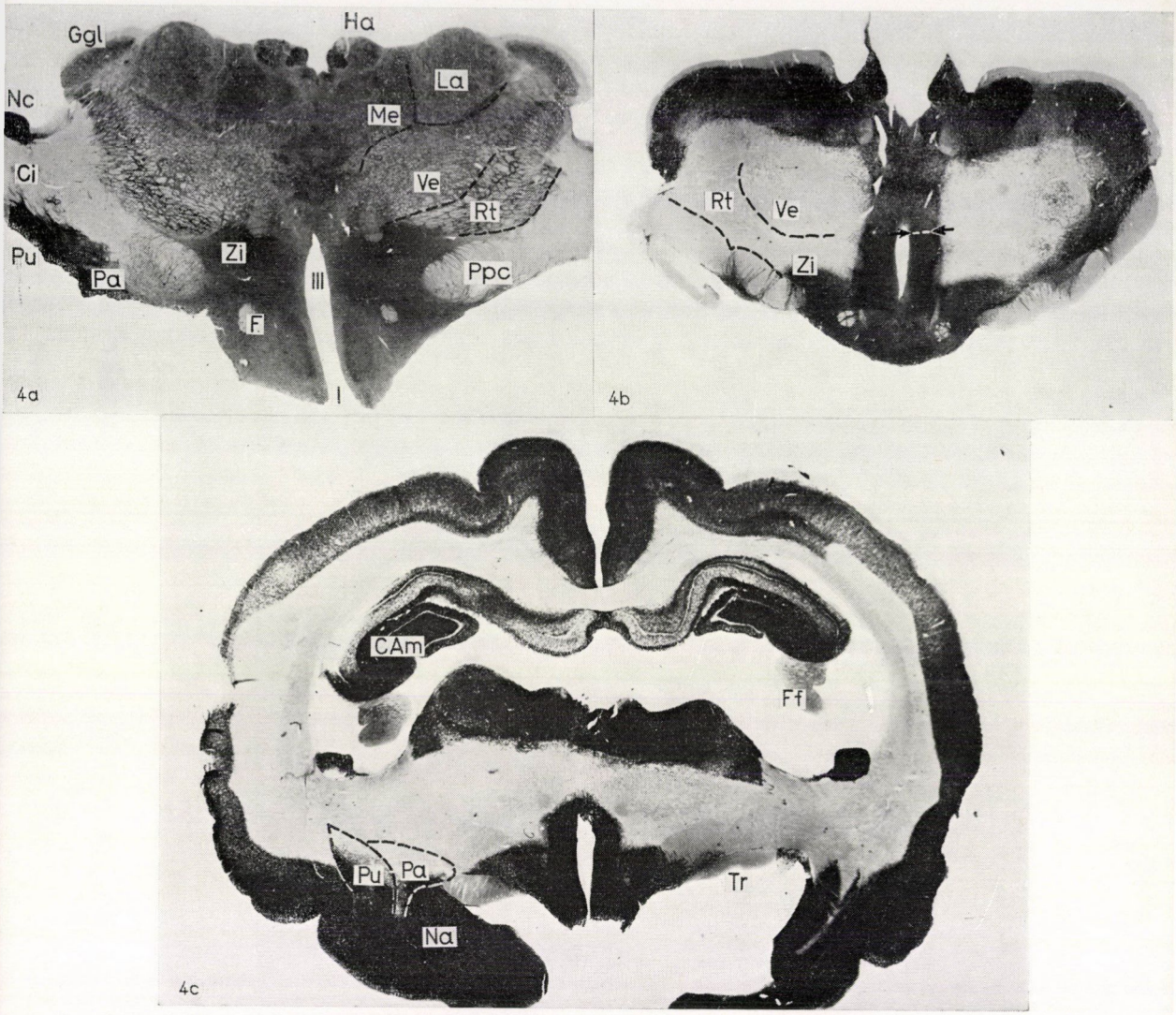


3a



3b

3a., 3b. ábra. Az előbbiekkel körülbelül azonos síkú metszetek az Ammon szarv orális csúcsához közeli magasságból. 3a. ábra normál házinyúl. 2-órás ATCh inkubálás. 3b. ábra 1,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 15 perc múlva 0,2 mg DFP az azonos oldali arteria carotis communisba. 2-órás ATCh inkubálás. A kép jobb oldalán a törzsdúcok capsula interna alatti részének enzymaktivitása teljesen kiesett, a másik oldalon egy része megmaradt. A rhinencephalon enzymaktivitásának jelentős része és az area limbica felszínhez közeli rétegében egy kevés enzymaktivitás visszamaradt, de a kéreg többi régióiban festődés nem észlelhető

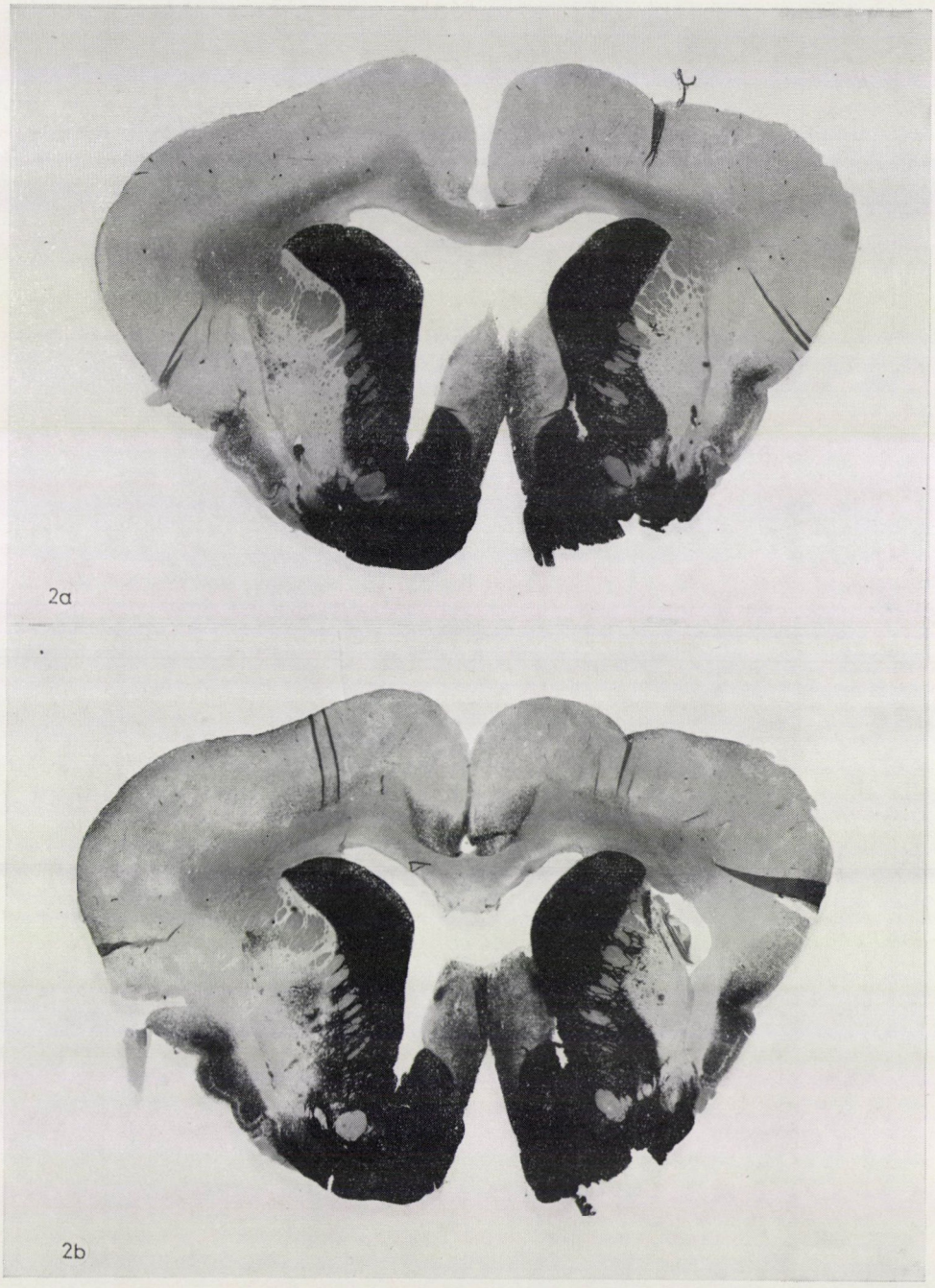


4a., 4b., 4c. ábra.

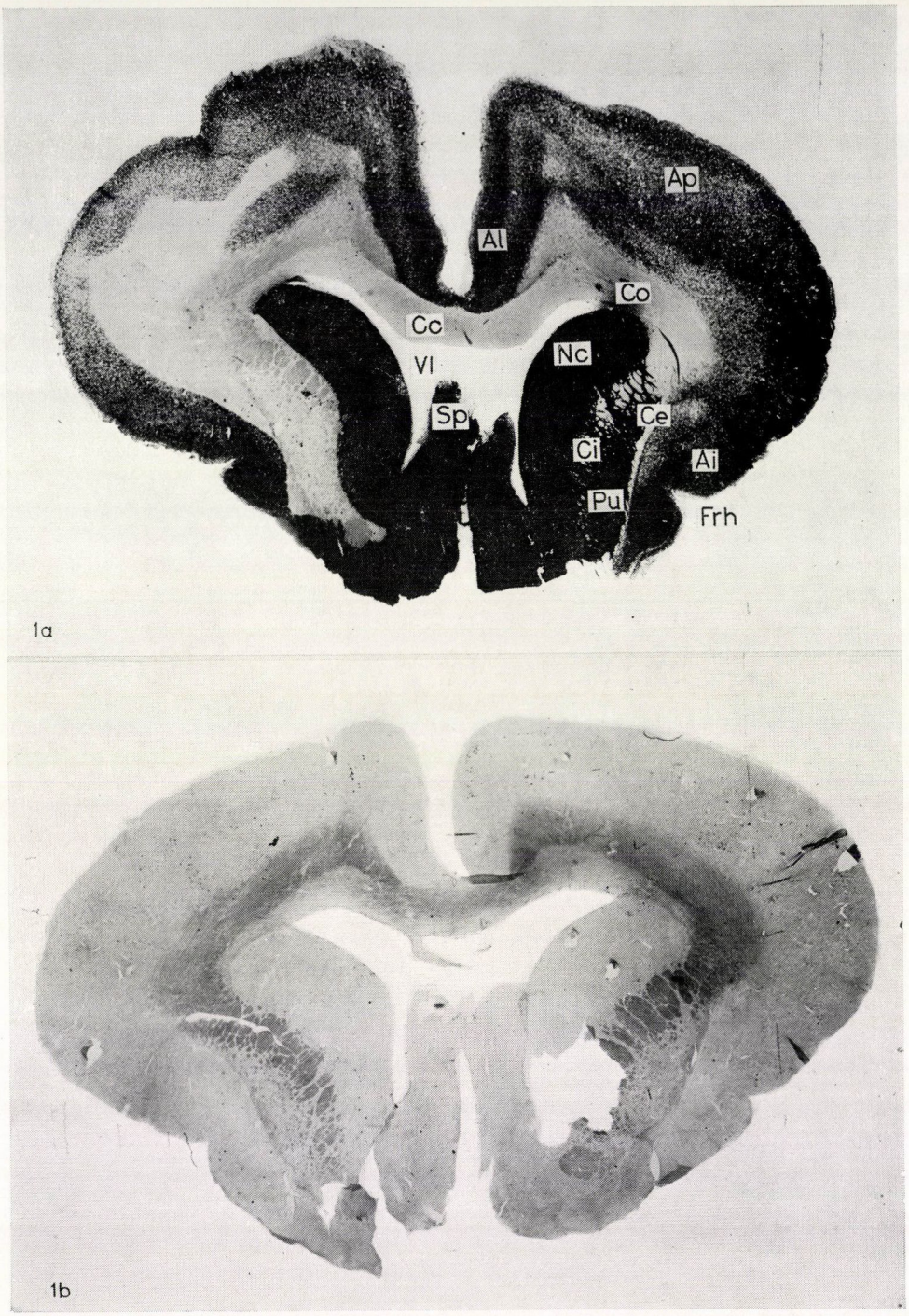
4a. ábra. Normál házinyúl diencephalonjának keresztmetszeti képe a habenula magasságában. 2-órás ATCh inkubálás

4b. ábra. Kezelt házinyúl diencephalonjának keresztmetszeti képe a 4a.-nál kissé caudálisabban. 1,0 mg Mytelase a jobb oldali oldalkamrába, majd 15 perc múlva 0,2 mg DFP az azonos oldali arteria carotis communisba. A cholinesterase aktivitás a thalamus ventrális magcsoportjában teljesen, a laterális és mediális magok, a nucleus reticularis thalami és subthalamicus vidéknek pedig egy részében kiesett

4c. ábra. a 4b. ábrán látható házinyúllal azonos módon kezelt kísérleti állat agyának keresztmetszeti képe a 4a.-nál valamivel orálisabb szinten. A diencephalonban a legátolt területet főleg a thalamus ventrális magcsoportja, a nucleus reticularis thalami egy része és a subthalamicus vidék jelentős része foglalja el. A nagyagykéreg felsőbb rétegeiben a cholinesterase aktivitás nemcsak a rhinencephalonban és az area limbicában, hanem a többi kérgi régiókban is megmaradt. 4b. és 4c. ábrák 4-órás ATCh inkubálás



2a., 2b. ábra. Az 1a. és 1b. ábrákkal megközelítően azonos síkú és közel azonos magasságból való metszetek olyan házinyúl agyából, amely 1,0 mg Mytelase jobb oldali oldalkamrába vitele után 5 perc múlva ugyancsak a jobb oldali oldalkamrába 0,5 mg DFP-t kapott. A törzsdúcokban a kivédett területek nagysága megközelíti azt, amit a Mytelase 15 perces penetratiója után láthatunk az 1a. ábrán bal oldalon. 2a. ábra 2-órás, 2b. ábra 20-órás ATCh inkubálás. A hosszabb inkubálás után a kivédett terület nagysága az area limbicaban és kisebb mértékben a törzsdúcokban is kissé megnövekedett, de a kivédett és legátolt területek eloszlásában lényeges változás nem állott be.



1a. ábra. Az agytörzs tengelyére merőleges metszet a nucleus caudatus orális részének magasságából. 4 órás ATCh incubálás. Mytelase (1,0 mg a jobb oldali oldalkamrába) és DFP (15 perc múlva 0,1 mg az azonos oldali arteria carotis communisba) kombinált adása után itt csak az azonos oldali hemispheriumban van hisztokémiailag kimutatható teljesen legátolt terület (a képen bal oldalon). A cholinesterase aktivitás teljesen kiesett a törzsdúcok capsula interna alatti részében és a capsula interna rostjai között, valamint a kéreg mélyebb rétegeiben. A másik oldali hemispheriumban a cholinesterase aktivitás eloszlása megegyezik a normállal *1b. ábra.* Az 1a. ábrával megközelítően azonos magasságból nyert metszet olyan házinyúl agyából, amely a leölés előtt 5 perccel 0,1 mg DFP-t kapott a jobb oldali arteria carotis communisba. 4 órás ATCh incubálás. ATCh-t hydrolyzáló enzym hisztokémiailag nem mutatható ki.

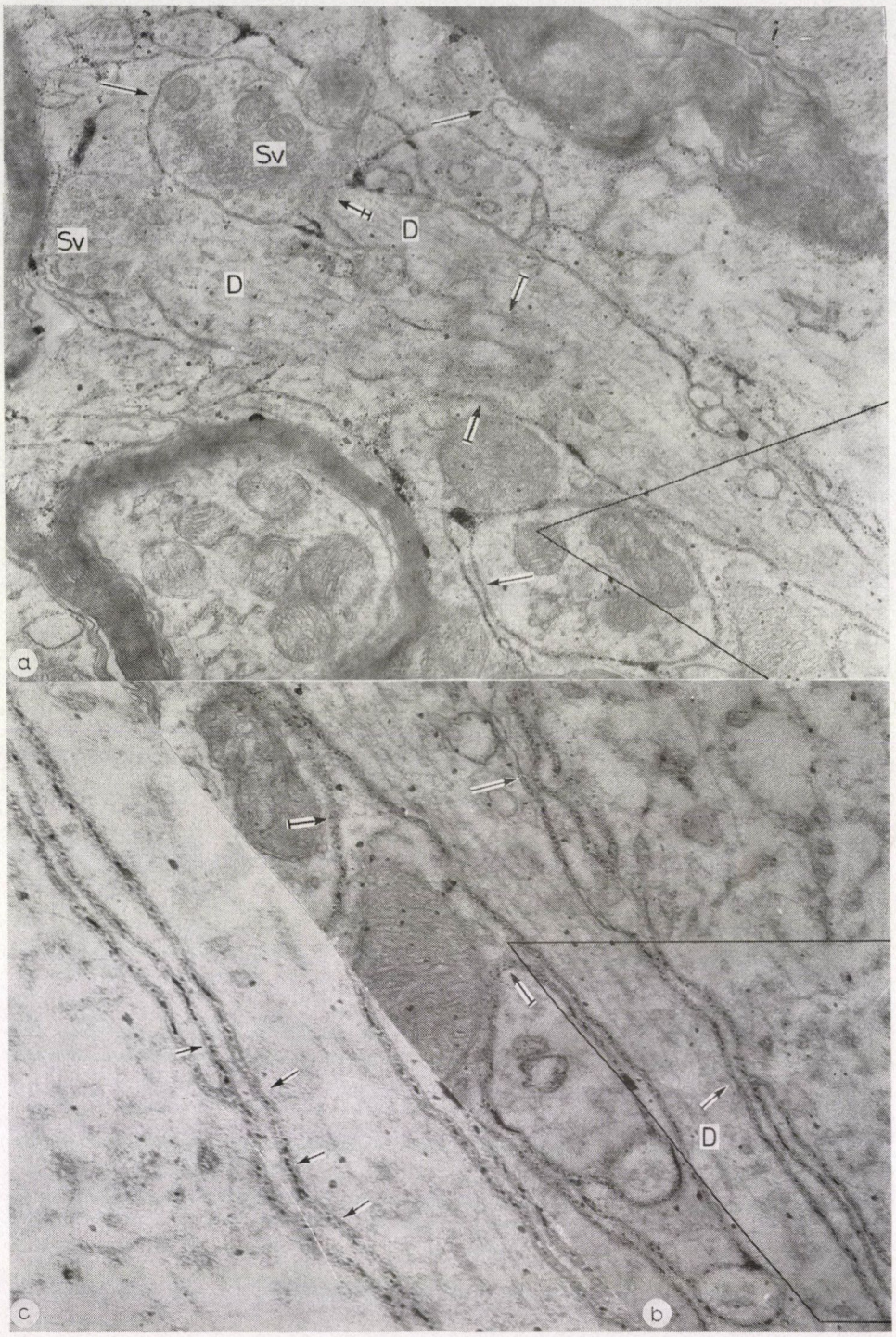


1a, 1b és 1c ábra. Hosszirányban átmetszett dendrit és környéke a hypoglossus magból. Normál házinyúl. Inkubálás: ATCh + Ro-2-0683 6×10^{-8}M 40 percig. Az elektron-denz csapadék a legkülönbözőbb nyúlványok plasmamembránjai között helyezkedik el. Ezenkívül ezen és a 2a, 2b, 2c, 3a, 3b és 4a ábrákon az idegsejtnyúlványokban is (mikrotubulusokban, endoplasmás reticulum nyúlványainak profiljain) látni még elektron-denz csapadékot. Az egyik axodendritikus synapsisban (a kép jobb felső részében) a csapadék az intersynaptikus organellumoknak megfelelően, nagyjából párhuzamosan, a prae- és sub-synapticus membránokra ferde síkban helyezkedik el (kinagyítva az 1c ábrán ↘ ↘). Két olyan részlet látható nagyobb nagyítással az 1b és 1c ábrákon, ahol a membránokat ferde síkban metszettük át és helyenként a csapadék szabályos eloszlása figyelhető meg (≡ →).

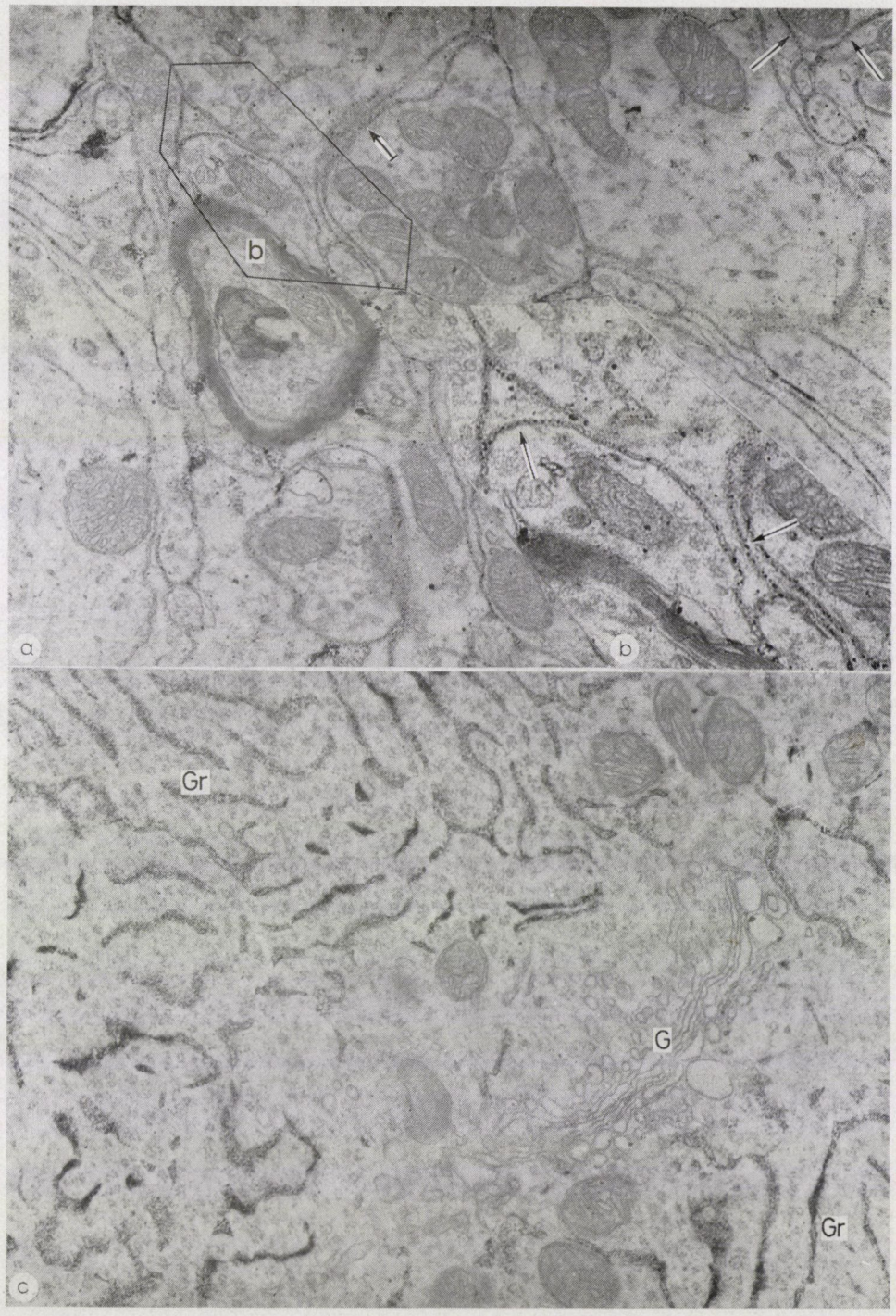
Nagyítás: 1a 12 000× alapnagyítás. 1b, 1c 17 800 × alapnagyításból kinagyított képek.

Jelmagyarázat az ábrákhoz:

A — axon
As — pericapillaris astrocyta nyúlvány
B — lamina basalis
D — dendrit
Ds — dendrittüske
E — endothel sejt
G — Golgi-apparatus
Gr — granuláris endoplasmás reticulum
L — capilláris umene
M — mitochondrium
Sv — synaptikus vesiculák

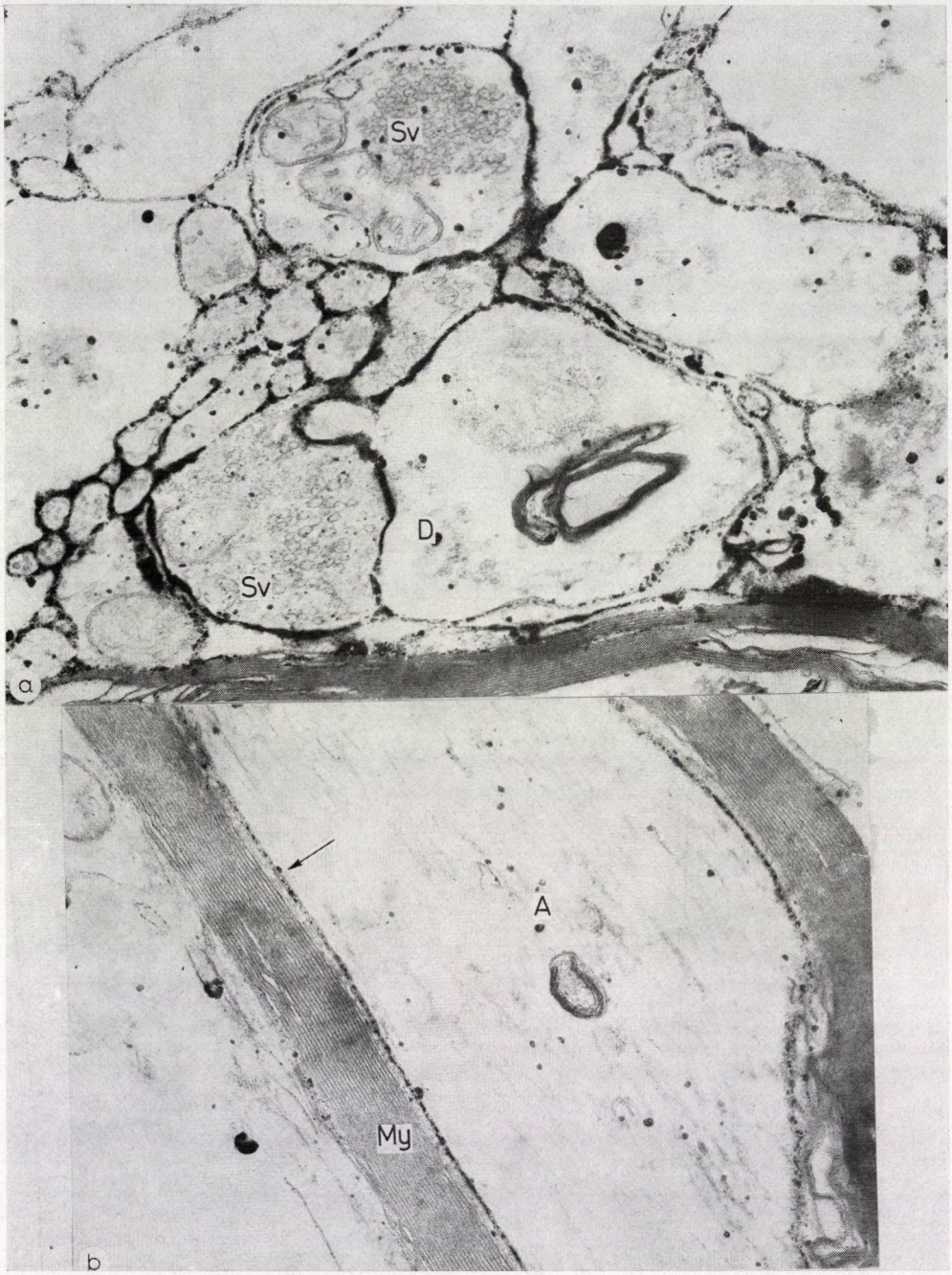


2a, 2b, 2c, 3a és 3b ábra. Részletek az oculomotorius mag körüli neuropilből. Normál házinyúl. Inkubálás: ATCh + Ro-2-0683 6×10^{-8}M 40 percig. Az elektron-denz csapadék nagyobb része a legkülönbözőbb nyúlványok plasmamembránjai között 100—200 Å átmérőjű részecskék formájában található több helyen megközelítően azonos távolságra egymástól (200—400 Å). A partikuláris eloszlás ott is látható, ahol a nyúlványok felszíni membránjait (|→), illetve a synapticus membránokat (→) ferde síkban metszettük át. A szabályos eloszlás inkább ott



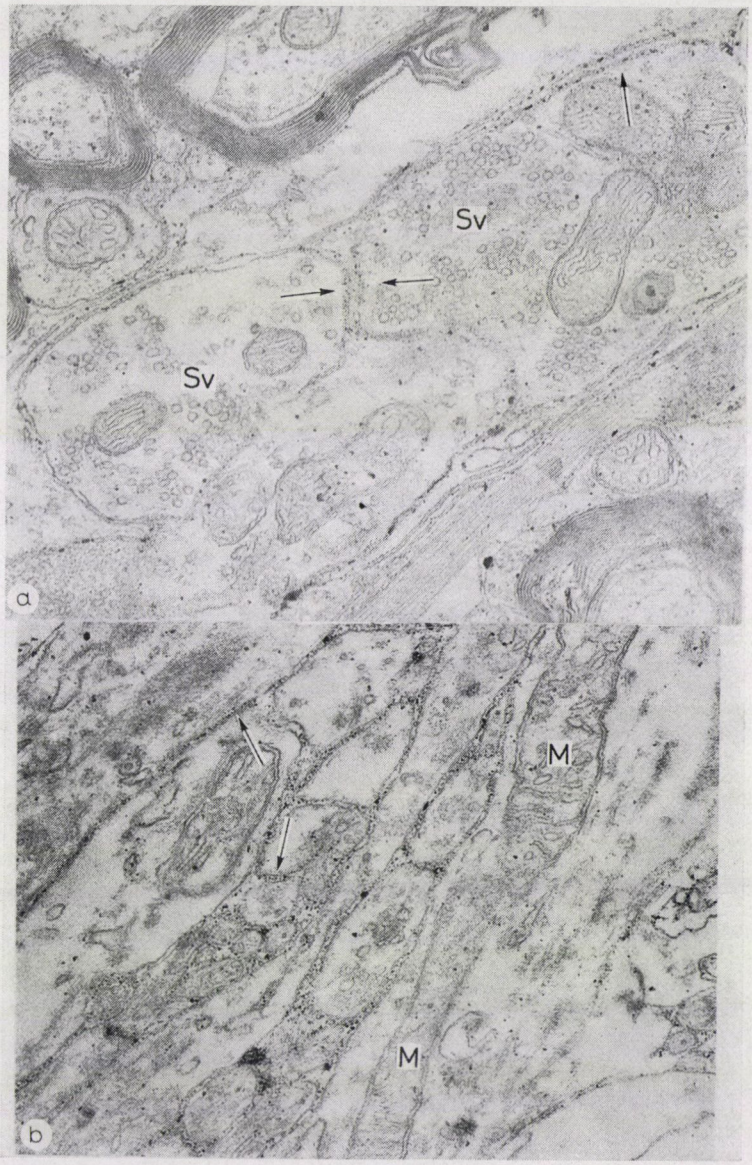
3c ábra. Részlet az oculomotorius magcsoport egy idegsejtjének perikaryonjából. Normál házinyúl. Inkubálás: ATCh + Ro-2-0683 6×10^{-8}M 40 percig. Az AChE aktivitást jelző csapadék döntő mennyisége a granuláris endoplasmás reticulum cysternáiban látható. Alapnagyítás 12 000×.

figyelhető meg, ahol a felszíni membránok síkjukra merőlegesen vannak metszve (→). Alapnagyítás: 2a és 3a ábráké 12 000×, 2b ábráé 17 800×; 3b ábra a 3a-ból, 2c ábra a 2b-ből kinagyított kép.



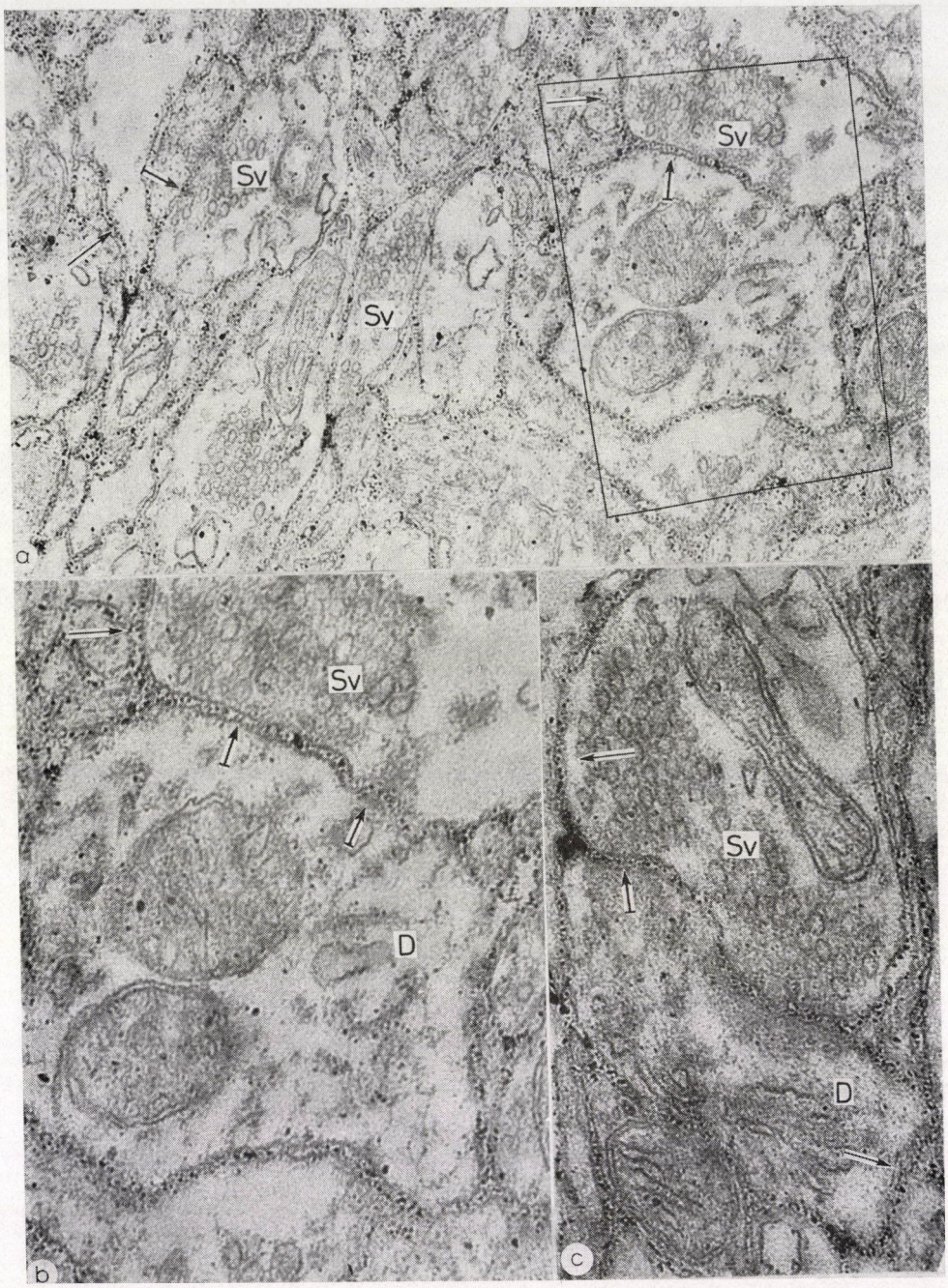
4a ábra. Részlet a hypoglossus magot körülvevő neuropilből. Normál házinyúl. Inkubálás: ATCh + Ro-2-0683 6×10^{-8}M 90 percig. Az elektrondenz csapadék a különböző nyúlványok plasmamembránjai közti teret a legtöbb helyen teljesen kitölti vagy különböző nagyságú darabokból áll és szabálytalanul oszlik el. Nagyítás: $\approx 40\,000\times$

4b ábra. Myelinhüvelyes axon a hypoglossus mag környékéről. Normál házinyúl. Inkubálás: ATCh + Ro-2-0683 6×10^{-8} M 90 percig. A elektron-denz csapadék az axolemmát körülvevő intercelluláris térben helyezkedik el néhol megközelítően szabályosan (→), a legtöbb helyen azonban szabálytalan rögök formájában. Nagyítás: $\approx 60\,000\times$

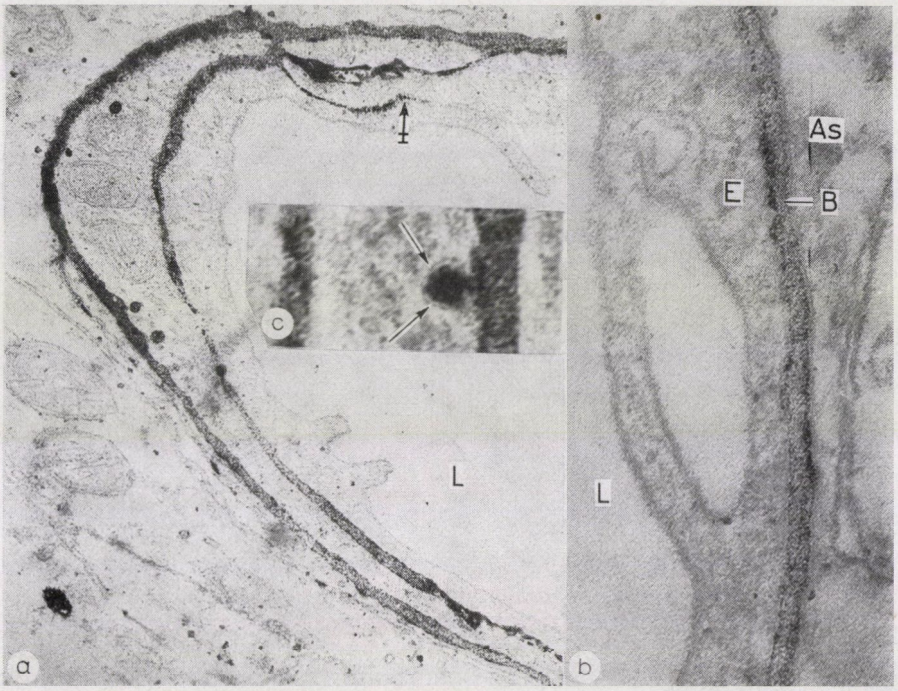


5a ábra. Részlet a nucleus praepositus hypoglossi neuropiljéből. M + DFP nyúl. Inkubálás: ATCh 60 percig. Az elektron-denz csapadék a plasmamembránok közti résekben helyezkedik el. Alapnagyítás: 17 800×

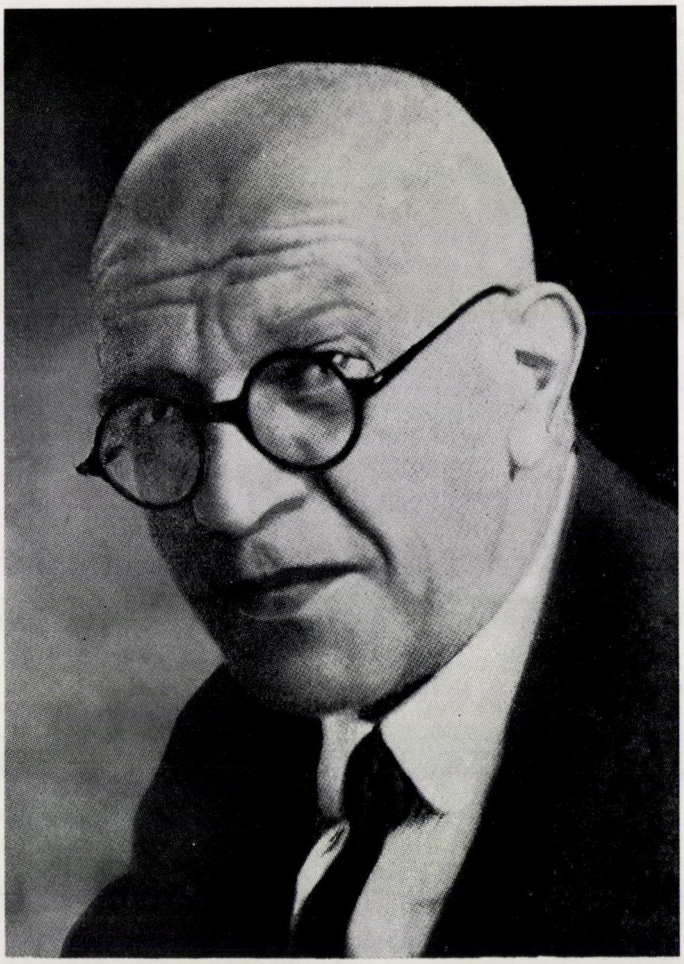
5b ábra. Részlet a nucleus caudatusból. M + DFP nyúl. Inkubálás 60 percig. Jelentős mennyiségű elektron-denz részecske látható majdnem kizárólag az intercelluláris résekben. Többségük átmérője megközelítően azonos (100—200 Å). Alapnagyítás: 17 800×



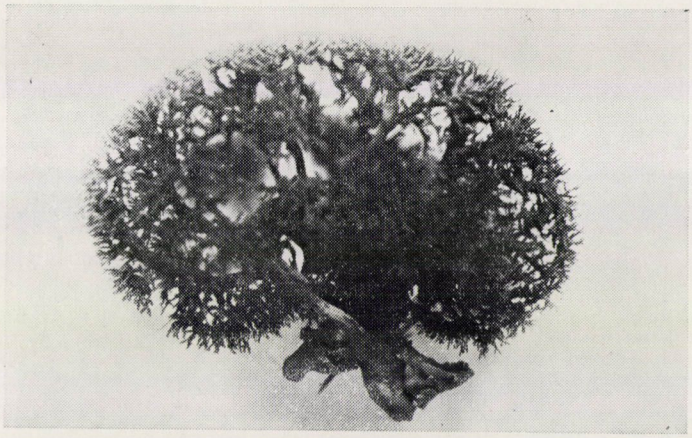
6a, 6b és 6c ábra. Részletek a nucleus caudatusból. M + DFP nyúl. Inkubálás: ATCh 90 percig. A Mytelaseval kivédett enzymaktivitást közel azonos méretű (100—200 Å) és sok helyen egymástól közel azonos távolságra elhelyezkedő (200—400 Å) elektron-denz részecskék jelzik az intercelluláris résekben (→) és több intersynapticus résben (|→). Alapnagyítása: 6a ábra 17 800×, 6b és 6c ábra 30 000×



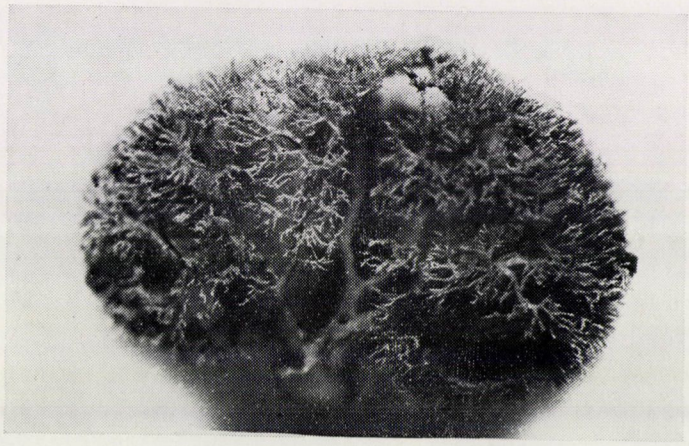
7a, 7b és 7c ábra. Capilláris-fal részletek a nucleus praepositus hypoglossiból. M + DFP nyúl. Inkubálás: ATCh 90 percig. 7a ábra: A kivédett enzymaktivitást jelző elektron-denz csapadék megtalálható nemcsak az astrocyta nyúlványok és az endothel sejtek plasmamembránjai által bezárt extracelluláris résekben, hanem az egyes endothel sejtek között is és beterjed, valószínűleg a zonula occludensig (⊢→). 7b ábra: Az elektron-denz csapadék a pericapilláris astrocyta nyúlványok és az endothel sejtek kontraluminalis plasmamembránjai közötti teret kitölti, de szabadon hagyja a plasmamembránok profilját. 7c ábra: A lamina basalissal összeköttetésben levő elektron-denz pinocytoticus vesiculum (→). Alapnagyítás: 7a ábra 12 000×, 7b ábra 30 000×, 7c ábra 54 000×.



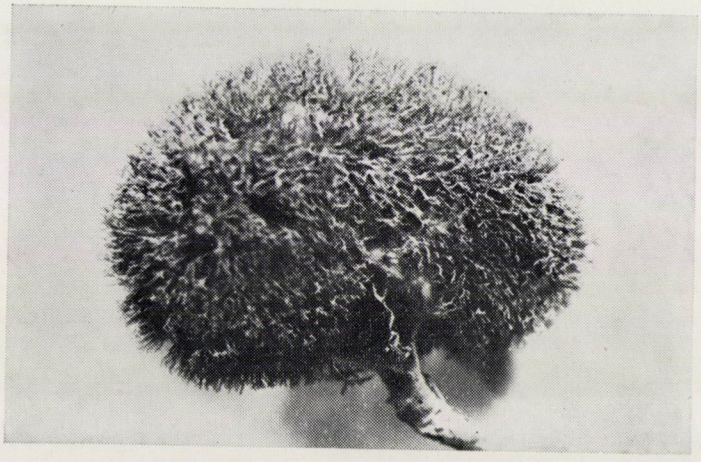
Dr. Farkas Géza



1. ábra. Arteria renalis, interlobularis és mellékágai ép vesében



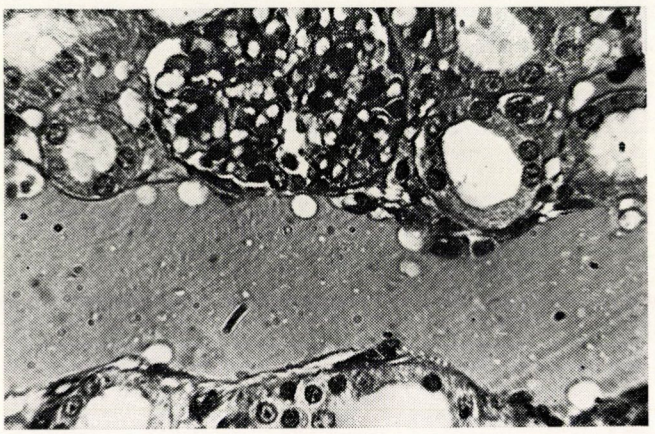
2. ábra. A vesearteriák 3 napig tartó uréterlekötés után



3. ábra. Vesearteriák 4 napig tartó uréterlekötés után



4. ábra. Oedemás veseállomány veseelzáródás után



5. ábra. Kitágult nyirokér a vesetubulusok között (veseelzáródás után)



6. ábra. Nagy nyirokcapillarisok billentyűkkel a vesében elzáródás után 4 nap múlva

Ára: 29,— Ft

TARTALOM

Gegesi Kiss Pál, Makói Zita, Sasváriné Szőke Zsuzsa, Sasvári Lajos és *Popper Péter:* A csecsemők éhségsírásának életkorra jellemző sajátosságai 257

Papp Mátyás: Az agy barrier-rendszereinek viselkedése különbözőképpen penetráló cholinesterase bénítókkal szemben II. Elektronhisztokémiai vizsgálatok 267

Bencsáth Pál, Szalay László és *Takács Lajos:* Natrium ürítés és az intrarenalis keringés összefüggése denervált vesén 279

Forgács Iván és *Gaál Katalin:* A renin-angiotensin rendszer szerepe a vesevérátáramlás szabályozásában 287

Hársing László, ifj. Hársing László és *Bartha Jenő:* Új szempontok az intrarenalis haemodynamikában. 295

Kállay Kálmán, Gazsó József, Kocsis Ferenc és *Varga I. János:* Intrarenalis keringés és renin secretio renovascularis és essentialis hypertoniában. 303

Kövér György, Tost Hilda és *Szőcs Éva:* Vasoactiv anyagok hatása a vesekeringésre és vizeletelválasztásra. 313

Nagy Zoltán: A vese arterio-venosus shunt-jei. 321

Nagy Zoltán, Mészáros Antal, Kalocsai Tamás és *Tóth Csilla:* A vese arteriovenosus anastomosisainak kérdése. XII. Traumás shock hatása a systemás keringésre és a vese vérkeringésére. 331

Garzó Tamás: A ciklusos adenozin-3'5'-monofoszfát biokémiája. 343

Nász István, Kulcsár Gizella, Dán Pál, Sallay Kornélia, Vértes László, Geck Péter, Keskeny Sándor és *Horváth József:* Virusok kóroktani jelentőségének és a lymphocyták szerepének vizsgálata a tápcsatorna egyes betegségeinek pathogenezisében. 357

Kelemen Károly, Kecskeméti Valéria, Knoll József: Cellulin-A hatása a szívizomsejtek „gyors" és „lassú" nátrium-csatornájára. 375

Kelemen Károly, Skolnik Józsa és Knoll József: Cellulin-A hatása a szívszövet nátriumcseréjére. A cserediffúzió farmakológiai befolyásolása. 491

Kelemen Károly: A szívizomsejtek nátriumpermeábilitás szabályozásának modellje 403

Megjelent 1973. V. 31.

Index: 26.615