

KÖZLEMÉNY A KOLOZSVÁRI MAGY. KIR. FERENCZ JÓZSEF  
TUDOMÁNYEGYETEM GYÓGYSZERTANI INTÉZETÉBŐL.

Igazgató : LÓTE JÓZSEF dr. ny. r. tanár.

## Kísérleti adatok a tetanus gyógykezeléséhez.

Előadta az Erdélyi Múzeum-Egyesület orvosi szakosztályának 1915. évi februárius hó 20.-án tartott szakülésén ISSEKUTZ BÉLA dr. egyet. magántanár.

Jóllehet, a sebesülteknél oly gyakran fellépő tetanus gyógykezelésében a magnesium sulfat bőralát-fecskendezésének mind több hiva támad, mégis ennek az anyagnak nehéz és veszedelmes adagolása nagyon hátráltatja ezen therapia általános elterjedését. Ugyanis, ha a szükségesnél kevesebbet adunk a magnesium sulfátból, akkor a kívánt hatást, a görcsök megszűnését nem érjük el, viszont csak egy kevéssel kell túllépnünk az épen szükséges adagot, hogy a lélekzés teljesen megbénuljon. Az igaz, hogy ezt a lélekzés bénulást idejében alkalmazott calciumchlorid vérbefecskendezéssel azonnal megszüntethetjük, de egy kis késedelem már a beteg halálát okozhatja.

Azért olyan veszedelmes a Mg. sulfat alkalmazása, mert nagyon kicsi a hatás szélessége. Ugyanis kísérleteimben nyúlaknál a szóbanforgó anyagból csak 1·25 gm.<sup>1</sup> idéz elő olyan mély narcosist, hogy a reflexek teljesen megszűnjenek és már 1·5 gm. belőle halálos, tehát a hatás szélessége, — értve ez alatt a bódító és halálos adag közötti különbséget, — csak 0·25 gm.

Ha a hatásszélességeket a bódító adagok százalékában fejezzük ki, akkor az összehasonlításra nagyon alkalmas számokat kapunk, melyeket „relatív hatásszélességnek“ nevezhetjük. Ez tehát a magnesium-sulfatnál  $\frac{0\cdot25 \cdot 100}{1\cdot25} = 20$ .

<sup>1</sup> Az összes méreg adagok 1 klgrm. testsúlyra értendők.

Ha most az összehasonlítás kedvéért megemlítem, hogy W. RITSCHEL és O. STANGE<sup>1</sup> újabb vizsgálatai szerint a chloroform narcoticus koncentrációja 1·35 vol. % és a halálos koncentrációja pedig 2·0 vol. %, tehát a relatív hatás szélessége 48·4, akkor beláthatjuk, hogy a magnesium narcosis sokkal veszélyesebb, mint a chloroform narcosis.

Ezért nagyon fontosnak tartottam olyan módszert találni, a melynek segítségével a magnesium mérgeességét csökkenteni, s így az alkalmazását megkönnyíteni lehet. Reménységem, hogy ezt a célt magnesiumnak más bódító szerekkel való kombinációjával elérjem, a várakozásomon felül teljesült.

Kísérleteimet zabbal (tehát Ca-ban szegény anyaggal) táplált nyúlakon végeztem. Ezt azért fontos megemlíteni, mert a táplálék faja nagyon befolyásolja az állatok magnesium iránti érzékenységét és pedig ezt calciumban szegény táplálék növeli, calciumban gazdag pedig csökkenti. Ugyanis E. STRANSKY<sup>2</sup> vizsgálataiból tudjuk, hogy a magnesium hatás lényege az hogy a vérplasma Ca : Mg. aránya az utóbbi javára erősen megváltozik, míg ez normálisan 1 : 0·4—0·5, addig a magnesium bódulat alatt 1 : 3. Elegendő, hogy a vérplasma Ca tartalma kevéssel megnöjjen, hogy az arány 1 : 2, 1 : 2·6-ra csökkenjen : a bódulat megszűnik. Ebből következik, hogy minél több a vér Ca tartalma — a Ca gazdag táplálék következtében — annál nagyobb adag Mg.-ra van szükség az állat teljes bódulatához.

### I. Kísérletek magnesiumsulfattal.

1·2 gm. alatti Mg.<sup>3</sup> adagok mindig teljesen hatástalanok voltak. Sőt egy esetben még 1·2 gm. után sem mutatkozott semmi hatás, jóllehet, rendszeren ez az állat felületes bódulatát szokta okozni, t. i. a nyúl rövig ideig hátán fekvé marad, de fájdalmat érez és reflexek kiválthatók. Ennek megfelelőleg 1·2 gm. Mg. SO<sub>4</sub> nem is képes meggátolni, hogy 2 mg. pikrotoxin vérbe fecskendezve görcsöket ne idézzen elő.

<sup>1</sup> Arch. intern. d. Pharmacodyn. XXIII. K. (1913.) 192. l.

<sup>2</sup> STRANSKY. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 78 K. (1914.) 122. l.

<sup>3</sup> Kristályos magnesiumsulfatot használtam, de az adagokból a kristály víz (7. mol.) súlyát nem számítottam le.

Jóllehet egy kísérletben már 1·2 g. Mg. SO<sub>4</sub> után is mély bódulatot láttam, a reflexek teljes megszűnésével, mégis rendszeren ilyen hatást csak 1·25 g. Mg. tanúsított úgy, hogy rendszeren ilyen adag után az állat nem kapott pikrotoxin göresöket.

12. Kísérlet. 1400 g. súlyú nyúl.

10 óra 40' 1·82 gm. (= 1·3 gm. p. kg.) kristályos magnesiumsulfatot fecskendezek bőr alá.

11 óra 15' Mély bódulat.

— 20' 2 mg. pikrotoxin-t a fülvenába fecskendezek.

— 40' Az állat nyugodtan alszik.

— 50' 3 cm<sup>3</sup> 2·5%-os calciumchlorid oldatot fecskendezek a fülvenába. Az állat azonnal felébred.

— 51' Erős göresroham.

A nyúl egész délután mindegyre súlyos göresrohamokat kap.

Másnap délelőtt 8 órakor göresroham.

8 óra 10' 1·82 gm. = 1·3 gm. p. kg. Mg. SO<sub>4</sub>.

— 21' Göresroham.

— 45' Mély bódulat, göresök nincsenek.

12 óra 10' Az állat felébredt, göresroham.

— 20' 1·25 gm Mg. SO<sub>4</sub>.

— 40' Mély bódulat, a göresök megszüntek.

5 óra 15' Az állat felébredt, még csak kissé bágyadt, de azért nem kap göresöket.

A magnesiumsulfat legkisebb halálos adag 1·5 gm. volt (3 kísérlet); 1·4 gm.-tól egyszer sem pusztult el az állat.

## II. Chloralhydrat és magnesiumsulfat.

A 0·25—0·40 gm. chloralhydrattól az állatok kissé bágyadtak lettek, legfeljebb egész felületesen aludtak el; de tényleg mély narkosist csak 0·5 gm. chloral okozott.

Ha a magnesiumsulfatot 0·25 gm. chlorallal adtam együtt, akkor az előbbiből még 0·6—0·7 gm. egészen hatástalan volt, 0·8 gm. egy esetben mély, de három esetben csak felületes bódulatot idézett elő, sőt két esetben csak a nyúlak kissé bágyadtak lettek tőle.

Mély bódulatot ebben a kombinációban 0·9 gm. magnesiumsulfat okozott, s mégis csak 1·4 gm. volt halálos, úgy, hogy a chloral a magnesium hatás szélességét az eredeti 0·25 gm.-ról 0·5 gm.-ra növelte meg.

### III. Paraldehyd és magnesiumsulfat.

0·5 gm. paraldehyd csak felületes bódulatot okozott, mély bódulatot én csak 0·6–0·7 gm.-tól láttam.

Ha a paraldehyd bódító adagának felével 0·3 gm.-mal adtam a magnesiumsulfatot, akkor ez 1·0 gm.-nál kisebb adagokban nagyon csekély hatást mutatott, 1·0 gm. mély bódulatot s 1·4 gm. pedig az állat halálát okozta. Tehát itt a hatás szélessége 0·4 gm. volt.

0·4 gm. paraldehyddel adva együtt már 0·5 gm. magnesium felületes és 0·6 gm. pedig egészen mély bódulatot idézett elő, de azért a halálos ebben a kombinációban csak 1·1 gm. volt úgy, hogy a hatás szélessége itt 0·5 gm.-nak bizonyult.

### IV. Urethan és magnesiumsulfat.

Az urethan bódító adaga 1·0 gm. Ha ennek felével 0·5 gm.-mal adtam együtt a magnesiumot, akkor ebből 0·7 gm.-nál kisebb adagok hatástalanok voltak. 0·7 gm. egy esetben mély, két esetben pedig felületes bódulatot okozott; sőt még 0·8 gm.-tól is egy esetben csak felületes bódulatot láttam, jöllehet, ettől rendszeren már az állatok egész mélyen elaludtak.

#### 58. Kísérlet 1550 gm. súlyú nyúl.

- 11 óra 28' 0·775 gm. = 0·5 gm. p. klg. Urethant és  
 1·24 gm. = 0·8 gm. p. klg. Mg.SO<sub>4</sub>-et bõrálá fecskendezek.  
 12 óra — Mély narkosis, csak a cornealis reflex váltható ki.  
 — 2' 2 mg. pikrotoxin intravenásan.  
 — 10' A narkosis valamivel felületesebb, mint a vérbefecskendezés előtt, de göresök nincsenek.  
 1 óra — Az állat még mindig nyugodtan alszik.

#### 59. Kísérlet. 1300 gm. súlyú nyúl.

- 10 óra 32' 1·17 gm. = 0·9 gm. p. klg. Mg. SO<sub>4</sub> subcutan.  
 11 óra — Az állat egészen normalis.  
 2 mg. pikrotoxin intravenásan.  
 — 1½' Súlyos göresroham.  
 — 5' Göresroham.  
 — 6' 0·7 g. = 0·53 g. p. klg. Urethan intravenásan.  
 — 7' Az állat elaludt, a göresök megszűntek.  
 12 óra — Még mindig mély, nyugodt narkosis.

Tehát 0·8 gm. magnesium 0·5 gm. urethannal együtt adva képes a pikrotoxin görcsök fellépését meggátolni s illetve a fenálló görcsrohamokat megszüntetni, s mégis ebben a kombinációban csak 1·4 gm. magnesiumsulfat okozta az állat halálát.

Természetesen itt is calciumchlorid vérbefecskenkezésével az állatot meg lehet menteni:

#### 62. Kísérlet. 1600 gm. súlyú nyúl.

- 10 óra 35' 0·8 gm. = 0·5 gm. p. klg. Urethant és  
2·24 gm. = 1·4 gm. Mg.SO<sub>4</sub>-et bórálá fecskendezek.
- 11 óra — Mély narkosis.
- 20' Nagy fokú cyanosis, a lélekzés gyér és igen felületes.
  - 22' 2 cm. 2·5%-os Ca Cl<sub>2</sub> oldatot vérbe fecskendezek.
  - 23' Igen szapora lélekzés.
  - 24' A cyanosis megszűnt, az állat nyugodtan alszik.
- 1 óra — Még mindig nyugodt mély narkosis.

Ez a kísérlet azt a gyakorlati szempontból fontos tényt is bizonyítja, hogy a Ca Cl<sub>2</sub> óvatos, kis adagban való alkalmazásával meg lehet szüntetni a lélekzés bénulást a nélkül is, hogy az állat felébredne.

#### V. *Hedonal és magnesiumsulfat.*

A hedonalt 10%-os alkoholos oldatban subcutan alkalmaztam s így belőle a legkisebb mély bódulatot előidéző adagnak 0·18 gm.-ot találtam.

Ha 0·1 gm. hedonallal együtt adva már 0·7 gm. magnesiumtól olyan mély bódulatba estek a nyulak, hogy a pikrotoxin nem okozott náluk görcsrohamokat, s mégis csak 1·2 gm. magnesiumsulfat pusztította el az állatokat, úgy hogy itt is a hatás szélessége 0·5 gm. volt.

#### VI. *Luminal és magnesiumsulfat.*

A luminal-natrium 0·08—0·1 gm.-os adagokban felületes, 0·12 gm.-os adagokban pedig mély bódulatot okoz. Ha 0·06 gm. luminallal adtam együtt a magnesiumot, akkor 0·8 gm. belőle már teljesen mélyen elaltatta az állatot úgy, hogy a pikrotoxin ilyenkor hatástalannak bizonyult, s mégis csak 1·4 gm. mag-

nesium ölte meg az állatot. Tehát itt a magnesium hatás szélessége 0·6 gm. volt.

Még nagyobb (0·7 gm.) volt ez azonban akkor, ha 0·08 gm. luminallal adtam együtt a magnesiumot: ugyanis itt jól-lehet már 0·6 gm. mély bódulatot okozott, mégis még 1·2 gm.-tól sem pusztultak el az állatok, hanem csak 1·3 gm.-tól.

### VII. *Scopolamin és magnesiumsulfat.*

A scopolaminnak nyúlakra nincs bódító hatása s mégis képes a magnesium hatását éppen úgy, mint a chloroformét vagy a morphinét, fokozni.

Ugyanis kísérleteimben 0·01 gm. scopolaminnal együtt adva már 0·8 gm. magnesium mély bódulatot idézett elő. Azonban a magnesium mérgeessége nem növekedik hasonló arányban, mert csak 1·3 gm. ölte meg az állatot.

### VIII. *Morphin és magnesiumsulfat.*

Kísérleteimben 0·025 gm. morphintól a nyúlak bágyadtak lettek, lélekzésük erősen gyérült, a fájdalomérzésük csökkent. 0·05—0·1 gm.-tól pedig az állatok hasukon elnyúlva feküdtek, sőt gyakran oldalfekvésben is megmaradtak; de azért valódi mély bódulatot, a reflexek teljes megszűnését ilyen nagy adagoktól sem láttam.

Ha a magnesiumot 0·02 gm. morphinnal adtam együtt, akkor az előbbiből még 1·0 gm. sem okozott mély bódulatot s nem tudta meggátolni a pikrotoxin okozta görcsök fellépését. Ellenben 1·2 gm. magnesiumtól az állatok mélyen elaludtak, de csakhamar a lélekzéstelenülés következtében elpusztultak.

A morphin mennyiségének 0·05 gm.-ra való felemelése nem változtatta meg a magnesium hatását: ekkor is 1·2 gm. volt az utóbbiból a bódító, de egyúttal halált okozó adag.

Tehát a *morphin-magnesium kombinációnak nincsen hatáshatélessége.*

### IX. *Narcophin és magnesiumsulfat.*

A narcophinnak nevezik tudvalevőleg a morphin és a narcotin meconsavas sóját. A narcotin fokozza a morphin mérge-

séget az egereknél (STRAUB és CAESAR)<sup>1</sup> és békáknál (ISSEKUTZ), ellenben STRAUB<sup>2</sup> szerint nyúlaknál a morphin lélelköző központot bénító hatását csökkenti. Ezért vizsgáltam meg én a magnesium kombinációját 0·05 és 0·15 gm. narcophinnal. De különbséget a tiszta morphinnal szemben nem tudtam megállapítani: itt is a magnesium bódító és halálos adaga egybe esik s még pedig ez 1·2, illetve 1·0 gm. volt.

### X. *Morphosan és magnesiumsulfat.*

A morphosan (morphin-brom-methylat) HIRSCHWALD szerint sokkal gyengébb méreg, mint a morphin. Kísérleteimben nyúlakra még 0·2 gm. morphosannak sem volt semmi hatása.

Ha 0·1 gm. morphosannal adtam együtt a magnesiumot, akkor már 0·8 gm. belőle mély bódulatot okozott, de már 1·0 gm. megölte az állatot.

### XI. *Natrium-bromid és magnesium.*

A natrium-bromidnak 0·6 gm.-os adagban bőralá fecskendezve még nincsen bódító hatása, s mégis fokozza a magnesium hatását úgy, hogy 0·8 gm. felületes, 1·0 gm. mély bódulatot okoz és 1·3 gm. megöli az állatot. Tehát itt a magnesium hatás szélessége 0·3 gm.

#### A kísérleti eredmények megbeszélése:

1. A magnesiumsulfatnak az altatókkal (chloral, urethan, paraldehyd, luminal, hedonal) való kombinációjával, az együttes hatás gyengébb volt, mint a két anyag hatásának kiszámítható összege: Ugyanis pl. a chloral magnesium-kombinációnál a mély bódulatot okozó adag

a chloralból	0·25 gm. = 50%-a chloral bódító adagának	0·50 gm.-nak
a magnesiumból	0·90 gm. = 75%-a magnesium „ „	1·20 gm.-nak

Összesen tehát 125%-a két anyag „ „

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. 41. és 42. K. (1912.).

<sup>2</sup> Pflügers Archiv 145. K. (1912.).

Éppen így kiszámítva:

Urethan	(0·5 g.)	50%	+	Mg SO <sub>4</sub>	(0·8 g.)	66·6%	=	116·6%
Paraldehyd	(0·4 g.)	57·1%	+	Mg SO <sub>4</sub>	(0·6 g.)	50·0%	=	107·1%
Hedonal	(0·1 g.)	55·5%	+	Mg SO <sub>4</sub>	(0·7 g.)	58·3%	=	113·8%
Luminal	(0·06 g.)	50%	+	Mg SO <sub>4</sub>	(0·8 g.)	66·6%	=	116·6%

Tehát a *magnesium* és az *altató szer hatása csak összegeződik*, de a hatás fokozódásáról nem lehet szó, jóllehet hogy az altatók és a *magnesium* MANSFELD-BOSÁNYI<sup>1</sup> és STRANSKY vizsgálatai szerint különböző módon hatnak és ezért a bodító szerek két különböző csoportjába tartoznak. Tehát BÜRGI theoriája<sup>2</sup> ezekre a combinatiókra sem érvényes.

A *morphin* és a *narcophin* sem fokozza a *magnesium* bodító hatását. Ellenben lehetséges, hogy a *magnesium*nak a lélekzést bénító hatását a *morphin* kis mértékben erősíti:

Ugyanis ebben a combinatióban megölte az állatot:

a *morphin*ből 0·025 gm. = 8·3%, a *morphin* halálos adagának 0·30 gm.-nak a Mg SO<sub>4</sub>-ből 1·2 g. = 80·0% a Mg SO<sub>4</sub> halálos adagának 1·5 gm.-nak

Összesen tehát 88·3%-a a két anyag halálos adagainak.

Vagyis a fokozódás (100 - 88·3 =) 11·7%.

Sokkal *nagyobb fokozódás* van azonban *scopolamin-magnesium-keveréknél*, itt ugyanis 0·8 gm. Mg SO<sub>4</sub> = 66·6%-a a *magnesium* bodító adagának már mély bodulatot okoz, ha egy teljesen hatástalan *scopolamin* adaggal 0·01 gm.-mal adjuk együtt. Tehát a fokozódás (100 - 66·6) 33·3%.

A *morphosan*, mint minden quataerner ammonium basis bénítja a motoricus idegvégződéseket, ugyan ez a hatása meg van a *magnesium*nak (STARKENSTEIN) is. A kísérletek arra nézve még folynak, hogy ennek milyen szerepe van a *morphosan-magnesium* keverék hatásában.

<sup>1</sup> Pflügers Archiv 152 K. (1913.) 75 l.

<sup>2</sup> ISSEKUTZ. A gyógyszerek synergismusról. Ezen Értesítő 34. K. (1912.) és Pflügers Archiv 151. K. (1913.) 456. l.



Combinatio	A magnesiumsulfat			
	bódító adaga	halálos adaga	hatás szélessége	relatív hatás szélessége
Magnesiumsulfat egyedül....	1·25	1·50	0·25	20·0
0·25 g. Chloralhydrattal .....	0·90	1·40	0·50	55·5
0·3 g. Paraldehyddel .....	1·00	1·40	0·40	40·0
0·4 g. „ .....	0·60	1·10	0·50	83·3
0·5 g. Urethannal .....	0·80	1·40	0·60	75·0
0·1 g. Hedonallal .....	0·70	1·20	0·50	71·4
0·06 g. Luminallal .....	0·80	1·40	0·60	75·0
0·08 g. „ .....	0·60	1·30	0·70	116·6
0·01 g. Scopolaminnal .....	0·80	1·30	0·50	62·5
0·02 g. Morphinnal .....	1·20	1·20	—	—
0·05 g. „ .....	1·20	1·20	—	—
0·05 g. Narcophinnel .....	1·20	1·20	—	—
0·15 g. „ .....	1·0	1·0	—	—
0·10 g. Morphosannal .....	0·80	1·0	0·20	25·0
0·60 Natrium-bromiddal .....	1·0	1·3	0·30	30·0

2. A magnesiumsulfát hatás szélességét jelentékenyen kibővíthetjük, hogy ha altató szerekkkel vagy scopolaminnal adjuk együtt. Ugyanis a chloralhydrat, paraldehyd, hedonal és scopolamin a magnesium-sulfat, eredetileg csak 0·25 gm.-ot kitevő hatás-szélességét, 0·50 grammra, sőt a luminal és az urethan 0·60 gm.-ra növeli. Még nagyobb mértékben növekedik a relatív hatás szélesség 20-ról 55--75-re. (L. a táblázatot.)

Az utóbbinak oka nem csak egyedül az abszolút hatás szélesség megnagyobbodása, hanem az is, hogy ezzel egyidejűleg a magnesiumsulfátból szükséges bódító adag is megeszkken: ugyanis ezzel a relatív hatás szélesség fordított arányban áll, vagyis a bódító adag csökkenésével az utóbbi növekedik, viszont csökken ez, az előbbi növekedésével.

Ezért a relatív hatás szélesség még a magnesiumnak ugyanazon altatószerrel való combinációjában is az altatóból használt adag szerint különböző: ugyanis ha az altatószerből kiesi adagot használunk, akkor a magnesiumból nagyobb

adagra van szükség s ezért a relativ hatás szélesség kisebb lesz, mintha az altatószorból nagyobb adagot veszünk, mert ekkor a magnesiumból kisebb adag lesz elegendő s ezért a vele fordítva *arányos* relativ hatás szélesség nagyobb értéket fog mutatni. Pl. a magnesiumsulfat relativ hatás szélessége, ha 0'3 gm. paraldehyddel adjuk együtt, csak 40, ellenben 0'4 gm. paraldehyddel 83'3. Továbbá ha 0'06 gm. luminallal támogatjuk a magnesium hatását, akkor a relativ hatás szélesség 75, ellenben 0'08 gm. luminallal 116. Vagyis ebben az utóbbi esetben *a bódításra szükséges magnesium adagot*, 0'6 gm.-ot bátran *megkészterezhetjük* s 1'2 gm.-ot is adhatunk az állatnak minden veszély nélkül. Ha már most ezzel szemben tudjuk, hogy magnesium sulfáttal egyedül altatva az állatot, már az akkor elpusztul; a lélekzés bénulása következtében, a mikor a szükséges bódító adagnál (1'25 gm.) annak csak egy ötödrészevel (0'25 gm.) adunk többet: könnyen beláthatjuk, hogy a magnesium sulfatnak lehetőleg nagy adag altató szerekekkel való együtt alkalmazásának milyen nagy jelentősége van, mennyivel könnyebb az adagolása, mennyivel kisebb a veszélyessége.

3. Míg az előbb tárgyalt altató szerek a *magnesium mérgeességét* csökkentik, addig a *morphin* és a *narcophin* azt *annyira fokozzák*, hogy velük együtt adva a magnesiumot *nem is lehet mély bódulatot előidézni az állat halála nélkül*. Valamivel előnyösebb a morphosan-magnesium keverék, bár itt is a hatás szélesség kisebb, mint a tiszta magnesium bódulatnál.

A magnesiumnak bromsókkal való együtt adása sem mutat semmi előnyt.

E kísérletekből gyakorlati szempontból azt a *végző következtetést* vonhatjuk le, hogy *a tetanusnak magnesiumsulfattal való gyógyításánál nagyon czélszerű annak hatását a következő altató szerekekkel: chloralhydrat, paraldehyd, luminal, urethan, hedonal, vagy scopolamin, — támogatni, mert a hatás szélességét kibővítik s a veszélyességét csökkentik, ellenben morphint és narcophint nagyobb adagban veszélyes vele adni, mert ezek a mérgeességét, veszélyességét fokozzák.*