

Az antikoaguláns kezelés*

Írta: Német Gyula dr orvosezredes

Az utóbbi évtizedben mindinkább előtérbe került az antikoaguláns kezelés (a. k.). Indicatiói mint kiterjedtebbek és kezd talán valamennyire az a vele szembeni tartózkodás is felengedni, amelyet a vérvéstől való félelem okozott. Minden új módszerrel szemben bizalmatlanok vagyunk, s ebben nem kis szerepe van annak, hogy ezen a területen nincs még tapasztalatunk és nyilván több izgalommal jár ennek megszerzése, mint ismert területen a szinte már automatikus cselekvés.

Hazánkban hosszú időn át elég elhanyagolt volt az a. k. Minthogy azonban ez a therapia ma már az egész világon szilárdan bevonult a gyakorlatba. Hazánkban is sokkal szélesebben kell alkalmazni, mint eddig történt. Azt ugyanis, hogy alkalmazzunk-e egy új kezelési eljárást — jelen esetben az a. k.-t — az kell, hogy eldöntse, melyik veszély bizonyul statisztikailag nagyobb-nak, az alkalmazással együtt járó vérvéses, vagy a mellőzéséből származó thromboembóliás. És most már elég nagyszámú és megbízható statisztikai adat áll rendelkezésünkre ahhoz, hogy a kérdést eldönthetőnek nyilváníthas-suk. Egyes indicatiós területeken már el is dőlt a harc az a. k. javára, más területeken még elég éles viták folynak.

A legegységesebb a világirodalom állásfoglalása a vénás thrombosis és a tüdőembólia a. k.-e mellett, közel sem mondható azonban ugyanez a szív-infarctus alvadásgátló kezeléséről. 12 év kitűnő eredményei ellenére egyesek elvetik használatát. (1) Mások bizonyos selectiót javasolnak, jó prognózisú enyhe esetekben nem alkalmazzák az a. k.-t, csak súlyosabbakban (2). Végül a harmadik csoport — amely nemcsak számbelileg múlja messze felül a két előbbit, de amelynek álláspontja a nemzetközi konferenciákon is hivatalosan elfogadottá vált, — egészen aktív és minden szívinfarctust alvadásgátló kezelésben részesít, feltéve természetesen, hogy ellenjavallat nem áll fenn és megfelelő laboratórium és a kezelésben jártas orvos rendelkezésre áll.

Az éles viták és kritikák ellenére az a. k. alkalmazási területe állandóan szélesedik. A vénás thrombosis, tüdőembólia és szívinfarctuson kívül periferiás thrombosis és embólia kezelésére is használják, valamint tartós kezelés formájában infarctus után, angina pectorisban, az ún. praemonitoricus fájdalomnál, valamint szabálytalan szív működésű és gyakran decompenzálódó thromboembóliás szövödményekre hajlamos szívbetegeknél. De használják a sebészet, nőgyógyászat, szemészet, fülészeti és bőrgyógyászat egyes területein is.

* Az 1959 február hóban tartott továbbképző előadás nyomán.

Ezen bevezető áttekintés után mielőtt az egyes tárgyalandó területeken nyert tapasztalatok részletezésére rátérnék — mindenütt nagy súlyt helyezve a statisztikára —, előbb az alapismereteket kell igen röviden ismertetnem. Ezek a véralvadás folyamata, az alvadásgátlók tulajdonságai, az a. k. gyakorlati kivitele, kontrollja és contraindicációi.

A véralvadás alapjai

A modern alvadástan — ha csak a klinikailag fontos tényekre szorítkozunk — kevésbé komplikált, mint a híre (3). Csak kiegészítése a klasszikus Morawitz-sémának.

I. szakasz: Prothrombin (II), Thrombokinase (III), Calcium (IV), Thrombin.

II. szakasz: Fibrinogen (I), Thrombin, Fibrin.

A 4 alapfactor közül még ma is a thrombokinase a legkevésbé világosan definiált. Morawitz a szöveti thrombokinását értette alatta (nem a vérben magában képződött). Quick erre az elképzelésre támaszkodva vezette be az agyból készült kinasét az alvadásphysiológiába. „Prothrombin”-meghatározása egyszerűsége révén igen elterjedt, bár mint egyszakaszos eljárás, nem képes időben különválasztani az alvadás két szakaszát. Az egyszakaszos eljárások is alkalmasak az egyes factorok mennyiségi meghatározására a következő elv alapján: az összes factorok — a vizsgálandó kivételével — konstánsan tartandók. Ilyen körülmények között az alvasztási idő változása nyilvánvalóan csak az egyedül variabilis vizsgált factor aktivitási, vagy koncentrációs ingadozásainak lehet a függvénye. Quick prothrombin meghatározásában a thrombokinase állandósága szárított agyporral (feleslegben), a calciumé pedig az oxalatplasma $Mol/40 CaCl_2$ -veli recalcifikálásával van biztosítva. A fibrinogen állandóságát Quick tudatosan hagyta el, mert ennek az alvadási időt befolyásoló koncentrációváltozásai igen ritkák és ha ezekre tekintettel akart volna lenni, akkor módszere elvesztette volna egyszerűségét.

A következő alvadási factor felfedezéséhez az vezetett, hogy Owren egy vérzékeny nöbetegénéél az egyszakaszos Quick-eljárással igen alacsony prothrombin értéket talált, míg a kétszakaszos meghatározással normálisat. Ennek alapján feltételezte, hogy nem a prothrombin, hanem egy eddig ismeretlen factor hiánya áll fenn, melyet V. factornak nevezett el. Bebizonyult így, hogy a Quick szerint meghatározott prothrombin nem egységes, sőt kiderült később az is, hogy az V. factor leválasztása után fennmaradó prothrombin is kettéosztandó és az egyik rész — analóg az V. factorral — csak gyorsítja a prothrombin átalakulását thrombinná. Ezt a factort VII. factornak nevezték el. (Azért VII. factornak, mert a VI. elnevezés már le volt foglalta az inaktív V. factorból, a proaccelerinből képződő aktív accelerin részére.) Ezek után az alvadási séma a következő kiegészítésre szorult:

Prothrombin (II), Thrombokinase (III), Ca (IV), V. f., VII. f., Thrombin.

Fibrinogen (I), Thrombin, Fibrin.

(A VII. factornak a kumarinkezelés controllja szempontjából nagy az érdekessége, mert szintje a kezelés alatt hamarabb és mélyebbre esik a prothrombinénál.)

Ezzel azonban még nem volt minden kérdés megoldva. A haemophiliánál ugyanis a Quick-idő normális. Joggal vonták le ebből a következtetést, hogy az agyi kinase fedi az alvadási zavart, más szóval hogy a haemophiliát magát valamiféle thrombokinase-deficit jellemzi. Kiderült azonban az is, hogy a haemophiliások szöveti kinaseja éppoly aktív, mint az egészségeseké, tehát csak a vérthrombokinase deficiensára lehetett gondolni.

Itt kell az alapvető különbségre felfigyelni a vér és szöveti kinase között. Hogy a vérnek kell saját kinasevel bírnia, az feltételezhető volt annak alapján, hogy olyan vérvétel után is, ahol biztosan nem vegyül szöveti kinase a vérhez, kémcsőben néhány perc alatt bekövetkezik az alvadás. (Azt a tényt, hogy csak lassabban — 11 mp helyett 5 perc alatt —, avval magyarázták, hogy a vér kinaseja gyengébb. Biggs és Macfarlane ismerték fel ezen elképzelés helytelenségét. A vér kinaseja éppoly aktív, mint a szöveté — a különbség csak az, hogy utóbbi már készen van, míg az előbbinek időre, nevezetesen éppen kb. 5 percre van szüksége a képződéshez. Ha viszont létrejött, akkor képes oxalatplasmát 5–8 mp alatt alvasztani — szemben az agyi kinase 11 mp-es idejével.)

A vérzéscsillapításnál mindkét alvadásmódnak — a szöveti és a vérthrombokinaseval lefolyónak — szerepe van. Sérüléskor először a szöveti kinase hatására jön létre az első alvadék, melyet azután a képződött thrombin hatására autokatalitikusan, láncreakcióban képződő vérthrombokinase létrejötte követ.

Térjünk vissza azonban a haemophiliára, mert ennek tanulmányozása vezetett a további factorok felfedezéséhez. A haemophiliások véréből hiányzó factort VIII. factor, illetve AHG (antihaemophiliás globulinnak) nevezték el.

1950-ben azonban Koller megállapította egy haemophiliás családnál, hogy annak alvadási defectusát ismertem haemophiliás vér korigálja. Joggal vonta le a következtetést, hogy ennek a családnak az egyébként jellegzetes haemophiliáját egy másik hiánya okozza, melyet IX. factornak (Aggeler P. T. C., Biggs és Macfarlane Christmas-factornak) nevezték el.

Az a szükséglet, hogy a Quick-methodikával meg nem fogható antihaemophiliás factorok is meghatározhatók legyenek, vezetett a thrombokinase képződésének vizsgálatahoz és ennek kapcsán derült ki, hogy ehhez a VIII. és IX. factorokon kívül még egy további szükséges, melyet X. factornak neveztek el. A IX. és X. factornak kumarin-származékokra csökken a plasmabeli szintje.

A kumarinkezelés ezek szerint a következő factorokat érinti: a prothrombint, a VII., IX. és X. factort. A thrombusképződéshez fontosabb a X. factor, mert ez a vérthrombokinase képződésének elengedhetetlen feltétele, míg a VII. factor bizonyítottan csak a szöveti kinase hatásának kifejtéséhez szükséges. Bár a Quick-módszer csak a VII. factort és a prothrombint határozza meg, a gyakorlatban ez nem okoz zavart, mert a meg nem határozott factorok kevésbé, ill. később csökkennek a kumarinkezelés kapcsán, mint a VII. factor.

Végül néhány szót az ellenregulációról. Az alvadást fokozó factorok mellett számmon tartanak egy sor gátlót is. Utóbbiak tanulmányozása azonban kevésbé előrehaladott, mint az előbbieké. Klinikai jelentőségre pedig csak kettő tett szert közülük.

1. Egy az első szakaszban ható gátló anyag (antithrombokinase).
2. Egy a második szakaszban ható gátló anyag (antithrombin).

Előbbi felszaporodása a gátlótest haemophiliának elnevezett vérzéscsillapítást okozza. A másodikat súlyos májmegetegedésekben lehet megtalálni és igen nagy mennyiségben van jelen bizonyos allergiás állapotokban (purpura necroticans, purpura fulminans).

Az alvadásgátlók

Heparin. Mclean állította elő 1916-ban a májból. Jóformán a test összes szöveteiben megvan, legnagyobb mennyiségben a tüdőben. A mucoitin polysulfosavas estere. Többféle heparin van. Kereskedelmi forgalomba a marhatüdő és -májból előállított alpha-heparin kerül. Szürkésbarna por, natriumsója vizes oldatát használjuk. A szárított nátriumsó 1 mgr-jának aktivitása 130 N. E. (nemzetközi egység). A készítmények 1 ml-je általában 5000 N. E. (50 mg)-t tartalmaz, de van 1000 N. E.-t, ill. 25 000 N. E.-t tartalmazó készítmény is.

Hatásmódja: egészében gátolja a véralvadást in vivo és in vitro, részlet-katásai a következők:

1. Antithrombin-hatás, melyhez egy plasma co-factor is szükséges (4), A heparin reversibilisen megköti a thrombint, amely így nem képes alvasztani a fibrinogent. Toluidinkék feloldja a kötést (5).

2. Gátló hatás a prothrombin thrombinná történő átalakulására.

3. Antithromboplastin-hatás (6).

4. Gátolja a vérelemek agglutinációját.

A heparinnak nincsenek kémiaiilag aktív csoportjai molekulájában és alvadásgátló hatását igen kifejezett elektronegativitásának — melyet a kénsavgyökök okoznak — tulajdonítják. Más polysaccharidák polysulfosavas esterei úgy természetesen, mint szintetikusak (heparinoidok) hasonló antikoaguláns hatásúak. Lúgos anyagok — pl. toluidinkék, vagy protamin — neutralizálják a heparin elektronegativ töltését és megszüntetik alvadásgátló hatását.

Alkalmazás, adag és hatástartam. Szájon át hatástalan. Legjobb az i. v. alkalmazás akár folyamatos cseppinfúzióban, akár a szokásosabb ismételt injekciókban. A hatástartam egy injekció után rövid, 10 000 N. E. után 4—6 órával, az alvadási idő már nincs 15 perc felett (amit a normális 4—7 perccel szemben kívánatosnak tartanak). Ennek megfelelően legalább 6 óránként kell adni. Próbálkoztak elhúzódó hatású készítményekkel is, de ezek nem váltak be, mert a bőr alá, ill. izomba adott injekciók fájdalmasak, a hatás bizonytalan, nagyobbak a színtingadozások és haematómák is keletkezhetnek. A rövid hatástartam oka, hogy a heparinase (egy a májban levő enzim) gyorsan lebontja. A heparinérzékenység individualisan változó. Ennek oka feltételezhetően a plasma co-factor szintjének különbözősége. De egyes betegségek is megváltoztatják a heparinérzékenységet. Pl. heveny visszérgyulladásban nagyobb adagok kellenek azonos alvadási idő meghosszabbításához, vagy heveny reumas lázas betegek resistensek a heparin alvadásgátló hatásával szemben — oka talán a heparin inaktiválása a betegek vére által (7). Heparin kimutatása vérben normális körülmények között a legjobb methodikával sem sikerül. Shockban, vagy kívülről történő bevitel után viszont lehetséges. A terápiás szint 10—20 N. E./100 ml vér.

Heparin és plasmalipoproteinek. Hahn 1943-ban megállapította, hogy heparin i. v. adva prompt megszünteti a kutya alimentaris lipaemiából eredő plasmaturbiditását, (8). In vitro ez a „clearing”-jelenség nem következik be, tehát egy co-factor is szükséges. In vitro is kimutatható a clearing-jelenség, ha a heparinon kívül sejtmentes szív-, vagy tüdőkivonatot adunk a lipaemiás plasmához (9/a). A clearing-factor lipaseként felbontja a chylomikronok lipoproteinjeinek triglyceridáit. Elektrophoretikusan is kimutathatók változások. A beta-lipoproteinek átalakulnak gyorsabban vándorló alpha-lipoproteinekké, az alpha-lipoproteinek pedig még az albuminnál is gyorsabbá válnak. — A clearing jelentőségét az atherosclerosissal való összefüggés lehetősége adja. Az a feltevés, hogy a beta-lipoproteinek felelősek az atheromák keletkezéséért — a heparin védőhatásának felvetéséhez vezetett. Viszont atheroscleroticusokban a heparin clearing-hatása csekélyebb, mint normálisokban (co-factor csökkenése?) (9/b).

Kumarin- és indandion-származékok. Azáltal gátolják az alvadást, hogy a prothrombin, valamint a VII., IX. és X. factor képződését akadályozzák. Részben csökkentik a szöveti thrombokinase aktivitását is. Minthogy hatásuk az alvadásra nem direkt, hanem csak közvetett — a fent felsorolt factorok képződésének gátlása által hatnak —, indirekt alvadásgátlóknak nevezzük őket, szemben a heparinnal, amely mint láttuk, direkt alvadásgátló hatással bír. Kimutatták, hogy a kumarin és indandion-származékok kompetitív antagonistái a K₁-vitaminnak, kiszorítják utóbbit egy ferment-systemából, ami a fent felsorolt factorok képződéséhez szükséges. A folyamat reversibilis, nagy mennyiségben adott K₁-vitamin a kumarint szorítja ki a holofermentből. Ezen antagonizmus alapján nevezik e származékokat K-antivitaminoknak. Állatkísérletben elősegítik a recanalisatiót is, vagy a fibrinolysinen keresztül, vagy a szervülés — fibroblast-növekedés — gátlása által (10, 11).

A kumarinok és indandionok 4 főcsoportba oszthatók:

1. 3,4-hidroxykumarin-származékok (marcumar, syntrom, warfarin, cumachlor, tomorin),
2. Cyklikus acetatok (cumopyran, cyclocumarol),
3. Kettős kumarinyűrűs származékok (dicumarol, cumid, dicuman, anti-thrombin, tromexan, pelentan),

4. 1,3-indandion-származékok (phenylindandion, athrombin, phenindion, dindevan, danilone, pindione, hedulin, thromasal, dipaxin).

Az egyes készítmények természetesen különböznek alvadásgátló aktivitásuk, toxicitásuk és hatástartamuk tekintetében. Érdekes módon csaknem azonos az idő (kb. 2¹/₂ nap), ami peroralis adagolásuknál a hatásos szintcsökkenés eléréséhez kell.

Általában a rövidhatású és elhúzódó hatású kumarinszármazékok közti választás a kérdés. Előbbiek előnye a gyors lebontás, a cumulatio veszélyének csekély volta, hátránya a hatás ingadozása még felaprózott és lehetőleg az egész napra egyenletesen elosztott adagolás mellett is. Utóbbiakkal könnyebb az ingadozásmentes beállítás, és K₁-vitamin birtokában nem kell félni a kevéssé gyorsan lezajló hatású származékoktól sem. A stabilabb beállításon kívül előnyük a lassabban lebontásra kerülőknek az is, hogy kihagyásuk után kevéssé gyorsan szűnik meg az alvadásgátló hatás és így kisebb a thrombosis recidiva veszélye. — A kumarinszármazékok a májba jutva fejtik ki hatásukat. A máj kumarintartalma és a hypoprothrombinaemia között összefüggést találtak (12). Az indandion-származékok viszont nem maradnak tartósan a májban, a vörösvérsejtekben tárolódnak és hatásmechanizmusuk — mely még tisztázásra vár — nyilván más, mint a kumarinoké. A hypoprothrombinaemia tartama függ az adagolt készítmény vérbeli felezési idejétől. Tromexan felezési ideje 2,5, phenylindandioné 6,5, dicumarolé 32, warfariné 90 óra. — Megállapították, hogy az alvadási factorok csökkenése annál gyorsabb, minél nagyobb a kumarinszármazékok adagja. De a kezdeti dosisnak határt szab, hogy túl magas dosis esetén nemcsak a kívánt szintig, hanem az alá csökkennek a factorok, sőt tartósan a terápiás szint alatt maradnak, ami természetesen vérzéssel járhat. A cumulatio veszély is kisebb a gyorsan lebontásra kerülő származékoknál. — Resistencia az irodalmi adatok szerint 3—8 százalékban fordul elő. Rendszerint más készítményre való áttérés, ill. antibioticumok, vagy heparin egyidejű adagolása megszünteti a resistenciát. — Toxicitásuk igen csekély, kiterjedt vizsgálatok szerint terápiás adagokra májártalom nem következik be. Súlyosabb májlaesionál azonban (hepatitis, cirrhosis) kerüljük alkalmazásukat. A kumarinok után elvéve mégis látott májártalom alapja nyilván a ritkán előforduló allergia. Gyakorlati bizonyítéka a kumarinok igen alacsony toxicitásának, hogy 5—10 éve tartó kezeléseket lehetett velük végezni. Még inkább vesebetegeknél van szükség óvatosságra. Igen ritkán phenylindandion-kezelés után agranulocytosist, ill. súlyos sensibilisációs reakciókat írtak le hepatitisszel, haemolyticus anaemiával, kiterjedt myelocytus-reakcióval és bőrelváltozásokkal. Elvéve rövid kumarinadagolás után haemorrhagiás bőrelhalást láttak (13). — Közvetlen károsító hatásuk van a kumarinoknak a capillarisokra. Fokozzák ezek permeabilitását. Ez a hatás azonban reversibilis, a szer kihagyására, vagy K₁-vitaminra elmúlik. Eleve csökkent capillaris resistencia ellenjavallatot jelent. C- és P-vitamin hasznosak lehetnek, a csökkent resistencia helyreállítása és a fokozott permeabilitás csökkentése szempontjából.

Az alvadásgátló-kezelés keresztülvitele. Heveny thromboembóliás megbetegedésben azonnali gyors alvadásgátlásra van szükség, tehát heparint kell adni. 4—6 óránként 2 cm³ (100 mg, azaz 10 000 N. E.) adagall kezdjük a kezelést, de már a második naptól ezen adag fele elegendő. A heparint addig adjuk, amíg az ugyanakkor elkezdett és parallel adagolt kumarinszármazék hatása alatt a prothrombin szintje 30 százalék alá esik. Ez általában a mi tapasztalatunk szerint 3—4 napon belül bekövetkezik. Ettől kezdve már csak a kumarinkészítményt kapja a beteg. Mi főleg pelentant használunk, amelyből napi

4 szemet (1,2 gr) adagolunk, amíg a fenti szintet elérjük (de maximálisan 3 napon át, utána a napi dosist 3 szemre csökkentjük). Ha a therápiás szintet elértük, csak fenntartó adagot adunk, ez az egyéni érzékenységtől függően általában napi 1—2 szem. — Ha nem heveny thromboembóliás megbetegedés rövid kezeléséről van szó, hanem tartós kezelésről, akkor ajánlatos a gyors-hatású pelentan-típusú kumarinszármazék helyett az elhúzó hatású marcumar-típusút használni. Ez könnyebben adagolható és kevésbé lépnek fel alkalmazása folyamán nem kívánatos ingadozások az alvadási factorok szintjében, ami egyrészt vérzéses, másrészt thromboembóliás veszélyt jelenthet. Kivételt képeznek azonban a tartós kezeléshez alkalmazott kumarinszármazék megváltásakor a decompensált szívbetegség, akiknél ilyenkor is ajánlatosabb gyors-hatású készítményt alkalmazni, mert májkárosodásuk érzékenyebb teszi őket a kumarinokkal szemben és így nagyobb náluk a vérzés veszélye.

Huzamos alvadásgátló-kezelés *indikációi*:

1. Rheumás szívbetegségek, főleg szabálytalan szív működéssel és embólia-hajlammal,
2. Súlyos szívinfartus után,
3. Angina pectoris gravis,
4. Bármely szabálytalan szív működéssel, vagy gyakori decompensációval járó szívbetegség,
5. Recidiváló, ill. migráló vénás thrombosisok,
6. Ismétlődő tüdőembólia,
7. Arterialis vérellátási zavarok,
8. Agyi embóliák, thrombosisok, spasmusok,
9. Idiopathikus és familiaris thrombosis-hajlam.

Az alvadásgátló kezelés *ellenjavallatai*:

1. Endocarditis lenta,
2. Fekély és rák a gyomor-bélhuzamban, a lég-, vagy hugyutakban,
3. Cerebrospinalis idegrendszer betegségei, idegsebészeti beavatkozások,
4. Kifejezett máj- és vesekárosodás,
5. K- és C-vitaminhiány,
6. Vérképzőszervi rendszerbetegségek rejtett, vagy megnyilatkozó vérzéses hajlammal,
7. Kumarin-antagonisták hiánya,
8. Megfelelő ellenőrzés keresztülvitelének, ill. a beteg együttműködési készségének, vagy képességének hiánya.

Viszonylagos ellenjavallatot képez a cukorbetegség és súlyosabb hypertoniások fokozott capillaris permeabilitása és csökkent resistenciája (14).

A tartós antikoaguláns-kezelés célja thrombosis és embólia recidivák megakadályozása, teljes, vagy részleges érelzáródásoknál appositionalis thrombusok képződésének meggátlása, valamint a vér-viscositas csökkentése révén jobb vérellátás biztosítása a collateralis keringésen keresztül. Tartós kezeléseket kezdetén intézetben állapítják meg a fenntartó dosist, szánják az esetleges lapangó infekciókat, kioktatják a beteget követendő életmódjáról, a vérzési lehetőségekről. Az intézetből való elbocsátás után kezdetben rövidebb időközökben ellenőrzik az alvadást, később 4—6 hetenként elegendő lehet a kontroll, ha az előző beállítás idő alatt elég stabil volt az alvadási factorok szintje. Szoros kapcsolatot kell tartani a beteggel, ill. kinti orvosával, minden esetleges gyógyszerelés, vagy beavatkozás csak előzetes megbeszélés után történhet.

Szülés és abortus után rendelhető heparin és kumarinok, terhesség alatt viszont ellenjavallt, főleg a kumarinkezelés.

Intermittáló kezelés kumarinnal. A naponta történő adagolás helyett ajánlották állatkísérletek alapján, melyek során azt találták, hogy így adagolva kevesebb a vérzéses szövödmény, mint a naponta történő bevitel mellett, noha a prothrombin-szint mindkét csoportnál gyakorlatilag azonos volt (15).

A K₁-vitamin alkalmazása antidotumként. Kompetitív antagonizstikus hatás módjáról már volt szó. A gyakorlatban vérzések esetén alkalmazása i. v. történik, mert még így is 2—4 óra kell a prothrombin és főleg a VII. factor kívánt szintemelkedéséhez. Enyhe és közepes vérzéseknél gyors hatású kumarinszármazék mellett 5—15 mg K₁-vitamint adunk, súlyosabb, illetve elhúzódo hatású származékok nagyobb adagot, 10—25 mg-t igényelnek (16). Tanácsos a K₁-vitamin mellett csökkentett adagban a kumarinszármazék további adása, mert különben esetleg nemcsak a vérzéseket szüntetjük, hanem a kialakuló alvadékonyságfokozódás miatt újabb thromboembóliás szövödmény lehetőségét idézzük fel. K₁-vitamin túladagolás kapcsán halálos szívinfartusokat láttak. — Minthogy K₁-vitamin után átmeneti resistentia jöhet létre a kumarinokkal szemben, manifest vérzés nélkül erősen meggondolandó alkalmazásuk. Pusztán a túlalacsony VII. factorszint ne képezze a K₁-vitamin adagolásának indítékát. Ilyenkor rendszerint elegendő a kumarinszármazék átmeneti kihagyása, vagy esetleg csak adagjának csökkentése. Hangsúlyozandó, hogy csak a zsírban oldódó K-vitamin hatása biztos, a vízben oldódóknak még jóval nagyobb adagjai is bizonytalanok. Súlyos vérzéseknél az i. v. alkalmazott K₁-vitamin hatásának kifejlődéséhez szükséges idő áthidalására friss vératömlesztés végzendő.

Vérzéses szövödmények. Az alvadásgátló kezelés alatti vérzések gyakorisága belbetegeknél az irodalmi adatok szerint 5—10 százalék. Az operatív szakokban ezek a számok sokkal alacsonyabbak. A vérzések nagy része enyhe, csak a kumarinadagolás kihagyása, vagy csökkentése szükséges. K₁-vitaminra, vagy vératömlesztésre csak a vérzések kb. 10 százalékában van szükség. Halálos vérzés kb. 1/3 százalékban fordul elő. A vérzések gyakorisága heparin- és kumarinkezelésnél kb. egyenlő. Therápiás alkalmazáskor tízszer gyakoribb a vérzés, mint prophylacticusnál. Legveszélyesebbek az intraperitonealis és cerebromeningealis vérzések. Gyomor- és béltumorok, rekeszsérvek és vesekő növelik a vérzés gyakoriságát. Az intraperitonealis vérzések shock- és collapsus-tünetekkel járhatnak. — A vérzés után bekövetkező verbesűrűsödés miatt a vérkép normális lehet és csak nehezen lehet a vérzést felderíteni. — Igen fontos a vizeletüledék naponkénti vizsgálata. A mikrohaematuria korán jelzi a vérzés veszélyét.

Bizonyos tényezők elég gyakran accidentalis változásokat hoznak létre az alvadékonyságban, emiatt a kezelés folyamán egyik irányban vérzés, másik irányban thromboembóliás szövödmények veszélye állhat fenn. Így pl. decompensált szívbetegség változó felszívódási viszonyai úgy a kumarinok, mint a K-vitamin szempontjából, vagy a pangásos májban változóan folyó alvadási factorképzés, vagy allergiás reakciók, melyek fokozhatják az alvadásgátlókkal szembeni érzékenységet, valamint járulékos capillaris-ártalmat is okozhatnak. Fertőzések is okozhatnak változásokat és főleg az ilyenkor rendelt gyógyszer hatására lehet jelentős és igényel a következőkben rövid tárgyalást.

Antibioticumok és sulfamidok szájon keresztül alkalmazása után fokozódik az alvadásgátlókkal szembeni érzékenység, amelynek oka legtöbb szerző szerint a bélflórára gyakorolt károsító hatás, mely által csökken a K-vitamin-képzés, ami ismét az alvadási factorok képződésének hanyatlásához vezet. Ide illik az a megfigyelés, hogy kumarin- és indandion-refractor betegek rövid erőteljes aureomycin-kezelés után érzékennyé válnak a kumarinszármazékokra. A terramycin okozta VII. factor- és prothrombinszint-csökkenés viszont

nem K-vitaminhiányon alapszik, mert nem védhető ki K₁-vitaminnal. Mindenesetre antibioticumok, vagy sulfamidok alvadásgátló kezelés alatti alkalmazása gondosabb, sűrűbb ellenőrzést igényel. — Yoghurttal sokszor normalizálni lehet az antibioticus kezelés alatt létrejött fokozott kumarinérzékenységet.

Szalicilátok és pyrazolonok hatása. A szalicilszármazékoknak prothrombinszint-csökkentő hatásuk van, bár nagyon nagy adagokra van szükség a hatás kiváltásához. A mechanizmus hasonlít a kumarinokéra, anti-K-vitamin hatás. Ezért K-vitamin hiánya esetén erősebb is. Egyesek szerepet tulajdonítanak a kumarinok vesén keresztüli elhúzódó kiválasztásának szalicil egyidejű rendelése esetén. Mindenesetre megjegyzendő, hogy kumarinkezelés alatt a járulékos szalicilkezelés akár életveszélyes vérzést is okozhat. — Ugyanez vonatkozik a cincophenre is, amelytől ugyancsak láttak halálos vérzést, amelyet verátómlesztéssel és K₁-vitaminnal sem lehetett feltartani. — A pyrazolonok, amelyeknek erős antiphlogisztikus hatásuk van a gyulladt érfalra és gyors láztalanodást és fájdalommentességet hoznak létre, hasonlóan erősítik a kumarin hatását a vesén át történő kiválasztás késleltetése által.

Purinszármazékok alkalmazásával kapcsolatosan egyesek hyper-, mások reaktív hypocoagulabilitás veszélye miatt óvatosságra intenek.

Növcain-injekciók kumarinkezelés alatt súlyos vérzéseket okozhatnak alkalmazásuk helyén. Hasonló figyelhető meg phenothiazin injekciókkal kapcsolatban is. Helyi hatásról lehet szó, amely a vasoconstrictiót zavarja és a szöveti thromboplastint befolyásolja. Penicillinérzékenységnél is láthatunk hasonló kumarinkezelés alatt, sőt kiterjedt bőrelhalásokat is. De a phenothiazinok i. v. adása is megnehezíti a kumarinkezelés ellenőrzését, tehát az együttes alkalmazásnak ezt a módját is kerülni kell (17).

Bizonyos statisztikai adatok alapján úgy látszik, hogy a digitalis- és strophantin-kezelés is fokozza a thrombosis-készséget.

Radioaktív arany és phosphor therápiás adagjai is kifejezetten alvadásgátló hatásúak.

Lépbesugárzás és teljestest-besugárzás viszont néhány napon át alvadékonyság-fokozódást hoz létre, a hatás 12 óra múlva maximális, 2—3 nap után a változások megszűnnek, sőt ezután ellenkező irányú hatás mutatkozik, amely a plasma- és heparin-antithrombin emelkedésén alapszik.

Daganatok nagydosisú rtg.-kezelésénél is emelkedik a prothrombinszint, ami vénás thrombosisok keletkezését vonhatja maga után. Érdekes módon, ha a prothrombinszint emelkedését kumarinokkal kivédjük, akkor nem jönnek létre a rtg.-csömör tünetei sem (18).

Az alvadásgátló-kezelés ellenőrzése. Általában elfogadják, a Quick-időt, mint tájékoztató eljárást, bár vannak, akik súlyos kifogásokat hangoztatnak a módszerrel szemben. Helyette a VII. factor és prothrombinkoncentráció meghatározását ajánlják. Az Owren-féle P—P (prothrombin-proconvertin)-meghatározás látszik a legmegbízhatóbbnak, de ennek kivitele sokkal körülményesebb, ezért egyelőre széleskörű bevezetése nem remélhető. Nem találtak megfelelő correlatiót a Quick-idő és a P—P-módszerrel talált értékek között. 409 esetben párhuzamos vizsgálatok alapján kiderült, hogy olyankor, amikor a Quick-módszer eredménye szerint a therápiás szélességben nyerték az eredményeket, valójában az esetek igen jelentős hányadában akár a prothrombin, akár a VII. factor szintje mélyen ez alatt, a vérzési veszélyt jelentő zónában volt (19). Magunk a Quick-időt az alvadási idő parallel vizsgálatával kiegecsítve kielégítő megbízhatóságúnak találjuk.

Az a. k. eredményei vénás thrombosisban. A vénás thrombosis a. k.-nek értékelésénél nemcsak a helyi megbetegedésre kell tekintettel lenni, hanem igen fontos az összehasonlítás a fenyegető tüdőembólia szempontjából is. Utóbbi a vénás thrombosis igen gyakori és joggal félt szövődménye, igen magas közvetlen és közvetett mortalitással. Az a. k. főlénye a konzervatívval szemben az irodalmi adatok alapján a következőkben mutatkozik meg: A fekvési idő 6 hétről egy hétre csökken. A halálos végződésű tüdőembóliák száma 0,1 százalékra csökken. A másik alsó végtagra való átterjedés 30 százalék helyett 1,4 százalék. Az alszári thrombosis kezelés alatti felterjedése a combra 80 százalék helyett gyakorlatilag nem fordul elő. A postthromboticus panaszok szempontjából is sokkal eredményesebb az a. k. Az egyesített statisztikák szerint a konzervatív kezelés után alig 10 százalékban vált teljesen normálissá az alsóvégtag, míg heparinkezelés után alszári thrombosisok 60—80 százalékában, combra is terjedők 15—50 százalékában következett be a restitutio ad integrum. Súlyos oedema a konzervatívén kezeltek 60—90 százalékában, heparin után viszont alszárthrombosisoknak csak 14 százalékában, combra terjedteknek is csak 27—35 százalékában maradt vissza. Induratiók és ulceratiók a konzervatív csoportban 60—75 százalék gyakoriságúak, míg heparin után alszáriakban 7 százalék, combra terjedtekben is csak 25 százalékban fordulnak elő. Mindkét alsó végtagon visszamaradt postthromboticus következmények pedig 16,4 százalék helyett alszári rögösödés után egyáltalán nem, combra terjedő után is csak 2 százalékban fordultak elő (20).

Még fontosabb mutatója a kezelés hasznának a komplikáló tüdőembólia következtében bekövetkezett halálozási arány csökkenése. Az a. k. nélküli kontroll-csoportban az ily eredetű halálozás 18 százalék volt, míg a kezelték csoportjában 0,4—2,8 százalék.

A tüdőembólia alvadásgátló kezelése. Mint már előbb említettük, ezen betegség a. k.-ére vonatkozóan a legegységesebb a világirodalom. A tüdőembólia igen gyakran előforduló és magas mortalitású megbetegedés. A tüdőembóliák 60 százaléka belbetegekre esik, kb. 50 százalékban vénás thrombosis következményeként. Különböző szerzők szerint a mortalitás 15—20 százalékot is elér. Főleg a belbeteg anyagon magas, mert a korosabb, általában szívbajban vagy daganatban szenvedő betegek kevésbé bírják a keringésnek a tüdőembólia okozta megterhelését, mint a fiatalabb és keringésileg ép operáltak. Tehát, hogy a tüdőembóliát ki éli túl, a szív és keringés állapotától is jelentősen függ. Ezek ismeretében nem meglepő az, amit számos statisztika bizonyít, hogy a halálos tüdőembóliák legnagyobb része a szívbetegekre esik (21, 22, 23).

Az a. k. haszna a tüdőembóliában 2 szempontból várható. Az egyik a recidiva preventiója. A másik az infarceálódás terjedésének gátlása az appositionalis thrombusfelrakódás megakadályozása révén. Hangsúlyozandónak tartjuk, hogy azért is fontos az a. k., mert a tüdőembólia-eseteknek csak viszonylag kis hányada (15—20 százalék) hal meg hirtelen, tehát nagy részüknél sikert ígér a kezelés. A statisztikai adatok igazolták az a. k.-hez fűzött reményeket. Több szerző szerint 20—30 százalék volt a. k. nélkül a fatális recidivák gyakorisága, míg a kezelték között 4 százalék és ebből is csak 0,3 százalék volt halálos.

A kezelés időtartama legalább 3 hét legyen. Fontos a therápiás prothrombinszint biztosítása, mert enélkül újabb embóliák léphetnek fel, ezenkívül kisebb embóliák tüneteit a kezelés elkendőzheti.

A tüdőinfarctust kísérő haemoptoe erős volta nem akadály a kezelésnek. Csak ha mellkaécsapolás válik szükségessé, kell kihagyni az alvadásgátlót (kumarinnál 50 százalék feletti szintet biztosítani K₁-vitaminnal).

Alvadásgátlókkal elért eredmények arterialis thrombosisokban és embóliákban. Az irodalom idevonatkozó adatai főleg a heparinkezeléssel kapcsolatban számolnak be egyöntetűen igen jó eredményekről. A kumarinszármazékokkal kapcsolatban inkább az akut esetekben láttak eredményt, míg a hosszú tartamú kezeléssel krónikus arterialis obliteratiónál nem láttak meggyőző eredményt (58).

Intraarterialis heparinnal sikeresen kezeltek olyan embólia-eseteket, ahol enélkül a szerző megítélése szerint amputációra került volna a sor. A szubjektív javulás is sokkal kifejezettebb volt az intraarterialis heparin után, mint értágítókra.

Krónikus obliteráló érmegbetegedésekben hónapokon át adtak 2—3-szor hetenként 100 mg heparint, sőt súlyos esetekben az első hónapban naponta. A terápiás hatást plethysmographiásan, járópróbával, valamint lipoprotein- és cholesterolin-vizsgálatokkal igyekeztek lemérni. Kb. a beteg $\frac{2}{3}$ -ánál sikerült az ujjak vérellátásának és a járópróba eredményeinek megjavulását, valamint a fájdalmak csökkenését elérni. Az injekciók után átmenetileg süllyedt a lipoprotein- és cholesterolinszint is. A hatás tartama 24—48 óra volt.

A legnagyobb anyagról *Breda* számol be. 200 beteget észlelt 8 éven át intermittáló, évente többször 4—8 héten át folytatott alvadásgátló kezeléssel. A kezelés, kiegészítve a közti időszakokban más beavatkozásokkal, betegek $\frac{3}{4}$ részében javulást eredményezett. Anyaga arterioscleroticus, diabeteses és endangiitises keringési zavarokat ölelt fel. (53). *Mathieu* és mtsai is régebbi állatkísérletekre támaszkodva, melyek a heparinnak bizonyos thrombolyticus hatását és recanalisatio létrehozását igazolták, főleg az arteria femoralisba adagolt intraarterialis heparin injekciókkal igen jó eredményeket értek el akut és krónikus thromboarritisekben. (De egyidejűleg értágítókat és sympathicoliticumokat is alkalmaztak). (54).

Nyomatékosan hangsúlyozni kell, hogy a különben kitűnő eredményeket nyújtó sympathicus-blokádát nem lehet a. k. alatt alkalmazni, mert az injekció területén kiterjedt, sőt halálos vérzéseket írtak le. Főleg kétoldali blokádnál fordultak ilyenek elő. (55). Ha mégis feltétlenül szükséges a blokád, akkor csak 4—6 órával az utolsó heparin-injekció után szabad elvégezni, utána pedig legalább 2 órát várni kell a következő heparinnal. Kumarinkezelés alatt pedig csak 50 százalék fölé hozott prothrombin-koncentráció mellett végezhető el (K₁-vitamin).

Szívbetegségek alvadásgátló kezelése.

Két nagy csoportra kell osztani az ide tartozó megbetegedéseket: az egyik a koszorúerek bántalmait foglalja magába és itt az a. k. célja elsősorban ezek thrombotizálódásának, ill. a szív infarceálódásának elhárítása, vagy ha az már bekövetkezett, akkor az appositionalis thrombusnövekedés meggátlása, ill. az infarctus kiterjedésének korlátozása; másodsorban az infarceálódott területről kiinduló embóliás szövődmények elhárítása.

A másik csoportba azok a szívbetegségek tartoznak, amelyek a szívben — elsősorban a fülcsékben — alvadékképződéssel járnak. Itt a kezelés célja a kis és nagy vércőri embóliák keletkezésének elhárítása.

A koszorúerek megbetegedéseinek, nevezetesen az angina pectorisnak és a szívinfarctusnak alvadásgátló kezelési indikációjának és eredményeinek tárgyalása előtt érdemesnek látszik röviden a pathogenesisről is szólni, annál is inkább, mert az a. k. ellenzői erről a területről is hoznak érveket elutasító állásfoglalásuk alátámasztására. Ismeretes, hogy nem minden infarctus oka valamely koszorúsér-ág thrombosisa. Van infarctus thrombosis nélkül és van akár az egész lument elzáró thrombosis infarctus nélkül (kielégítő collateralisok). Scleroticus, vagy atherosomatosus intima-elváltozások pedig helyi vérzésekkel, vagy azok nélkül is létrehozhatnak elzáródást a megfelelő infarceálódással. De még ha magáról a koszorúsér-rögösödéséről beszélünk is — számos szerző vitatja, vajon a thrombosis oka, vagy következménye-e az infarceálódásnak? Mert olyan szívinfarctusos betegeken, akik 1—2 órán belül meghaltak, gyakran nem találtak rögösödést a megfelelő koszorúsér-ágakban, míg a tovább éltekben általában megtalálták azt. Talán több szerző azon észlelése is ezt támasztaná alá, hogy csak az infarctus fellépése után észlelhető az első 24 óra alatt fokozatosan erősödő hypercoagulabilitás (24, 25). Anélkül, hogy ezt a kérdést el lehetne dönteni, nem lehet az alvadásgátló kezelés indikált volta szempontjából figyelmen kívül hagyni több szerző azon adatait, melyek szerint sectiók anyagukban kb. 70 százalékban találtak koszorúsér-rögösödést (26, 27).

Ezek a számok magukban is indokoltnak mutatják az alvadásgátlók alkalmazását, minthogy az esetek csaknem $\frac{3}{4}$ részében rögösödéssel állunk szemben. De még fokozottabban esik latba azon megállapítás, mely szerint a koszorúsér-rögök nemcsak distal, de proximal felé is mutatják az appositionalis növekedést, ami további koszorúsér-ágak elzárása által az infarctus kiterjedését, ill. újabb infarctus fellépését okozhatja. Thromboemboliás szövődmény pedig 16 kórház tapasztalatainak összesítése alapján az a. k.-ban részesülteknél csak 11 százalékban fordult elő, szemben a controllesoport 26 százalékával az akut szak 6 hetes megfigyelési ideje alatt. Hasonló csökkenést láttak más szerzők is (28).

Vitathatatlanul az a. k.-t indikáló körülmény, hogy a szív infarceált területének intimáján sectiók anyagon nyert tapasztalatok szerint kb. 50 százalékos gyakorisággal fali thrombusok képződnek, ami embólia-veszélyt jelent. Az a. k. szükségessége mellett értékelhetők a heparin kísérleti szívinfarctusra való hatásával foglalkozó állatkísérletek is, melyek szerint azonos kísérleti körülmények között, de heparin egyidejű alkalmazása esetén sem infarctus, sem fali thrombus, sem exsudatív pericardreakció nem jött létre, ill. a létrejött elváltozások a heparin nélküliekhez viszonyítva elhanyagolhatók voltak.

Mielőtt még a már létrejött infarctusok a. k.-ról beszélnénk, előbb az angina pectoris syndromájáról és annak alvadásgátló kezeléséről fogunk röviden szólni. Tudjuk, hogy ez ugyanannak a koszorúsér-mégbetegedésnek csak graduálisan különböző alakja, amely súlyosabb formájában az infarctushoz vezet. Ugyanaz a coronaria-szűkület, vagy elzáródás kielégítő collateralisok jelenlétében nem hoz létre infarctust. Sokszor nehéz egy hosszabb ideig tartó anginás rohamból eldönteni, hogy az még angina pectoris, vagy már enyhe infarctus megnyilvánulása-e. Ez a nehézség szülte az angolszász irodalom „*intermediate coronary syndrom*” megjelölését is, amely számos más hasonló értelmű kifejezéssel együtt bizonyos, a két klasszikus fogalom közt elhelyezkedő fokozatokat hivatott megjelölni. Különböző szerzők szerint 10—15 százalék gyakoriságban infarctusok előtti napokon, esetleg heteken át anginás panaszok figyelhetők meg (50, 52). Ezt az állapotot nevezik fenyegető infarctusnak, ezen betegek zöme a fokozott alvadékonyság jeleként fokozott heparin-toleranciát mutat. Egy részüknél az alvadási idő is megrövidül és vérükben alacsonyak az antithrombin-értékek (56). Különösen fenyegető az infarct-veszély, ha a fájdalmak nyugalomban és éjjel lépnek fel, valamint ha azok nitritre nem szűnnek. Ilyenkor — az ún. angina pectoris gravis acuta esetén — *Holzmann* szerint sürgető az alvadásgátló kezelés indikációja.

A kezelés vagy kumarin-, ill. indandion-származékkal förtendő tartós kezelés, vagy heparin-adagolással (esetleg intermittálóan). Az eredményekről a következőkben lehet az irodalmi adatok alapján beszámolni: Előjáróban rá kell mutatni a nehézségekre, melyekkel az anginások, főleg pedig az ún. „fenyegető infarctusosok” a. k.-ének értékelése jár. Az összehasonlítás nem olyan

exact, mint a többi területen és főleg azt nehéz elbírálni, miből lett volna infarctus. Így nem meglepő, hogy a közölt eredmények sem egyöntetűek. Van közlemény, amely szerint nem lehetett kivédeni az infarctaealódást (29), mások viszont kitűnő eredményekről számoltak be, így pl. 2,5 éven át a. k. során a mortalitás és infarctus gyakoriság significans csökkenéséről és az anginás panaszok lényeges javulásáról (30). Egy másik közlemény ugyancsak 2,5 éves megfigyelés alatt csak 6,2 százalékos mortalitást látott, szemben a konzervatív csoport 40 százalékos halálzási arányával. (Szépséghibája a statisztikának, hogy a 96 beteget felölelő kezelt csoporttal szemben a kontroll-csoport létszáma csak 10 volt (31). Owren régebbi, 1954-es közleménye szerint is hasonló a kezeltek mortalitása, sajnos nála sem korrekta a kontroll, mert csak előző, hasonló anyagon mások által nyert adatokra utal (32). Újabb statisztikája már meggyőzőbb. 471 angina pectoris beteg 1399 pacienseven át történt megfigyelése alatt az átlagos mortalitás tartós a. k. mellett 3,6 százalék/év volt, ami kevesebb mint a fele a kezeletlen kontrollnak. Ha a panaszok fellépése után kevesebb, mint egy év telt el az a. k. megkezdéséig, akkor az első év mortalitása kisebb volt 1 százaléknál. Ha viszont 2 évnél hosszabb idő után kezdtek meg a kezelést, alig volt eredmény (33).

Intermittáló heparinkezelés. Meglepően kitűnő eredményeket értek el *Graham* és *mitsai* intermittáló heparin injekciókkal. 59 angina pectoris beteget kezeltek. Hetenként 1—2 injekciót adtak 50—100 mg-os adagban i. m., vagy i. v. 1—8 hónapon át. 55 betegnél a panaszok lényeges javulását észlelték (34). Utánvizsgálók is megerősítették jó eredményeiket (35). Főleg effort-anginánál, nitritre jól reagáló betegeknél voltak eredményeik jók, míg a nitritrefracterek közül alig néhány esetben értek el javulást.

E feltűnő jó eredményeket utánvizsgálták a kettős vak-módszerrel — heparint, vagy placebót adva i. m. A placebóval elért eredmények teljesen azonosak voltak a heparinnal elértekkel. (36). Eszerint az intermittáló heparinkezeléssel elért eredmények szubjektív eredetűek. Más utánvizsgálók sem tudtak objektív eredményt kimutatni, sőt egyesek azt hangoztatják, hogy a heparinkezelés e módja káros lehet, mert a kis adagok hatásának megszűnése után az alvadékonyság fokozódása következik be (heparin-rebound-effect), ami thrombosishoz vezethet (37). Mások szerint is szuggesztív hatásról van szó, annak ellenére, hogy egyesek a lipoproteinekre gyakorolt kedvező befolyást vélték látni — igaz, hogy mások ezt ismét a dupla vakmódszerrel kontrollálva a placebó-csoportban kifejezettebb beta-lipoprotein-csökkenést találtak, mint a heparinosban.

A szívinfarctus a. k. kezelése. Először arra a kérdésre kell válaszolnunk, hogyan változik meg a szívinfarctus korai és késői mortalitása az alvadégtárló kezelés hatása alatt. A korai mortalitásban szerepet játszó szövődmények: a coronariathrombosis progressiója, a falirögösödésből származó embolisatio, valamint nem utolsósorban a másodlagos alsóvégtag-mélyvéna thrombosis az abból származó tüdőembóliákkal. A késői mortalitás főoka az infarctrecidiva.

Nagy válogatatlan statisztikák szerint a korai mortalitás intézeti beteganyagban kb. felére volt csökkenthető. Ennél is lényegesen kedvezőbbek az eredmények a thromboembóliás szövődmények szempontjából. 5 szerző adatait összesítő táblázatban közlöm: (38, 39, 41, 41, 42)

A későbbi mortalitást természetesen csak a tartós (long-term) a. k. befolyásolja. Ennek eredményeiről az újabb statisztikák a következőkben számolnak be. 1958-ban *Nichol* egy infarctuson átesetteknél 3,5 éves megfigyelési idő alatt a kontroll 37 százalékos mortalitásával szemben a tartósan kezelt cso-

	Thromboemboliás szövődmények %-a		Mortalitas%-a	
	Kezelt	Controll	Kezelt	Controll
Hueber és mtsai	4	17,2	7-3	23,6
Schenk	1,8	11,5	18,8	38,4
Owen	—	—	10	37,3
Wright és mtsai	14	26	16	23,4
Richter és mtsai	1,3	20	11,3	33,3

portban csak 10 százalékot, több infarctus után pedig 2,5 éves megfigyelési idő alatt 38 százalékkal szemben 20 százalékot talált. (50). *Toohey* ugyancsak 1958-ban 117 esetről számol be, akiket 6—24 hónapig figyelt meg.

	6 hó	12 hó	18 hó	24 hó	
Kezelt	1,7	3	11,6	21,4	
Controll	11	18	24	32	mortalitas százalék

A jó eredmény nyilvánvaló, de az is kitűnik a táblázatból, hogy minél hosszabb a megfigyelési idő, annál kisebb a különbség a két csoport között. (51). *Friedberg* ugyancsak 1958-ban 6 szerző összesen 735 a. k.-ban részesült beteget felölölő anyagában a mortalitást 21,76 százalékkal szemben 7,25 százaléknak és a recidiváló infarctusok számát 28 százalékkal szemben 6,4 százaléknak tünteti fel. (28). *Owren* 308 infarctuson átesett beteg 904 pacienseven át folytatott megfigyelése alatt az átlagos mortalitást 4,8 százalék/évnak találta, ami kb. fele a kezeletlen controlloknak. (33).

Az *a. k. indicatiója szívinfarctusban*. Ismételten merült fel a kérdés, vajon minden infarctusnál indikált-e az *a. k.* A szerzők többsége igennel, de egy csoport *Russek* és *mtsai* nyomán nemmel válaszol. Ezen szerzők arra hivatkoznak, hogy a halálozás csökkenése csak a súlyos, rossz prognózisú esetekben (poor-risk csoport) jöhet létre számbavehető mértékben. 1045 szívinfarctusos betegük közül idesoroltak 558 beteget (60 százalék). Ezen betegek anamnesisében szívinfarctus, tüdőembólia, diabetes, vagy recidiváló thrombosisok szerepeltek, vagy felvételükkor tartós, alig csillapítható fájdalmuk, kifejezett shock-tünetük, ritmuszavaruk, ill. cardialis, vagy renalis decompensatióra utaló tünetük volt. Ezeknél az *a. k.* abszolút indikációjú véleményük szerint. Viszont a könnyűnek, jó prognózisúnak látszó esetekre vonatkozóan már más a nézetük. Ebben a (good-risk csoportban) ugyanis *a. k.* nélkül is csak kb. 1,5 százalék a mortalitas. Ennek lényeges csökkenése felfogásuk szerint nem várható és a vérzés kockázata esetleg kifejezettebb lehet, mint a várható jó eredmény. A többség viszont arra hivatkozva, hogy nem lehet előre tudni, hogy alakul később a betegség lefolyása — hiszen gyakran könnyűnek látszó esetek néhány nap múlva súlyosra fordulnak —, minden infarctusnál indokoltnak tartja az *a. k.-t.*

További érvek az azonnali *a. k.* mellett, hogy a szövődményeket annál eredményesebben sikerül csökkenteni, minél hamarabb vezetik be a kezelést és hogy így nagyobb a valószínűsége a collateralisok szabadon maradásának, ill. az appositionalis thrombusnövekedés meggátolásának. A heparin értágító hatása még új anastomosisok megnyílását is elősegíti. Végül növekednek a korai *a. k.* alkalmazása által a recanalizációs esélyek is. Egyesek még az *a. k.* késői bevezetését is helyesebbnek vélik, mint a teljes mellőzést, mert főleg a

thromboembóliás szövödmények elhárítása szempontjából még ennek is haszna van.

Helyes lesz még a szívinfartus a. k. kapcsán fellépő és ezen kezelés alkalmazásából folyó szövödményeket megtárgyalni annál is inkább, mert az a. k. ellenzői fontos érvekként tartják őket számon. Elsősorban az a veszély áll fenn, hogy vékonyfalú újonnan képződött capillariskos vascularizált atheromatous plaqueokon belül rupturálhatnak. Az így létrejövő vérzés intimamegvastagodáshoz és ezáltal szűkülethez vezet, vagy akár az egész lumen thrombotizálódását vonhatja maga után. A szívinfartusok kb. 10 százalékában szerepel az intimavérzés, mint az elzáródás alapvető oka. Thrombosis és intima-vérzés együttes előfordulásáról különböznek a statisztikai adatok. (44, 45, 46). Ma még nem lezárt kérdés, mennyiben tehető felelőssé az a. k. scleroticus koszorúereken belüli vérzéseikért.

A második veszély az igen ritkán előforduló vérzéses szívburokgyulladás. Az összefüggés az a. k.-el nem bizonyított, mert enélkül is előfordul. Mégis ennek gyanújánál az a. k.-t azonnal meg kell szakítani és K₁-vitamint adni. Azon ritka esetekben, amelyekben a pericardiumban tamponadot okozható mennyiségű vér gyűlik fel, szívburok-punctiót kell végezni.

Végül harmadszor az a kérdés, nem fokozza-e az a. k. a szíveurysmák, ill. rupturák gyakoriságát. Nem kétséges, hogy intramuralis vérzések a rupturát elősegíthetik. Egyes szerzők statisztikai adatai szerint 2—3-szor nagyobb is ezek száma az a. k.-ben részesült betegek között (47, 48). Más szerzők ugyanekkor egyáltalán nem láttak emelkedést és tagadják ezirányú káros hatását. Nézetük szerint a statisztikai adatok nem a rupturák számának abszolút növekedését mutatják, hanem csak az eltolódást az a. k.-ben részesült csoport felé. Ugyanis a rupturáknak az egyes évekre számított összes száma az a. k. bevezetése óta nem nőtt meg. Ilyen körülmények között pedig az, hogy az a. k.-ben részesült csoportban viszonylag nagyobb a szívrupturák száma, csak azt bizonyítja, hogy a súlyosabb betegeket kezelik alvadástgátlókkal. A végső szót ebben a kérdésben majd csak további nagy statisztikák alapján lehet kimondani.

Az alvadástgátló-kezelés időtartama szívinfartusban. Azokban az esetekben, ahol nem a tartós kezelést választjuk, legalább addig folytassuk az alvadástgátlók adását, amíg stenocardiás panaszok állnak fenn, ill. az EKG, a fehérvérsejtszám és a süllyedés viselkedése nem mutatja a folyamat konszolidálódását. Igen érzékeny mutatója ennek a fibrinogenszint is, amelynek normalizálódásáig ajánlja az a. k. folytatását több szerző. A fibrinogenszint emelkedése kb. az első hét végétől mutatható ki. Még inkább kifejezi az infartus súlyosságát, mint az ugyancsak jól használható süllyedésfokozódás. A 800 mg százalékos feletti értékek csoportjában a mortalitás 42 százalékos volt, míg az alacsony értékek csoportjában csak 9,7 százalék. Alkalmasnak látszik egyes szerzők szerint vizsgálata az enyhe infartus és súlyos status anginosus elkülönítésére is. Biztosan kizárható az infartus, ha a fibrinogen-értékek egy héten túl normálisak maradnak (49).

Rheumás szívbetegségek antikoaguláns kezelése. Ezen betegségek alvadástgátló-kezelésének indikációját a thromboembóliás szövödmények gyakorisága adja. Számos szerző statisztikája szerint a mitralis billentyűbántalomban szenvedők 20 százalékának közvetlen halál oka a fülcse eredetű embólia. A várható élettartam egyes szerzők szerint éppen az embóliák gyakorisága miatt rendkívül megrövidül. *Owren* 1958-ban a tartós a. k.-ről megjelent beszámolójában a következőket közli: 17 beteget — akiknél a kezelés megkezdése előtt 38 nagyobb embóliás epizód zajlott le, — 55 paciensevel kezelés, ill. megfigyelés alá

vett. 45 éves megfigyelési idő alatt egyáltalán nem fordult elő embólia, míg ugyanezen idő alatt a controlcsoportban 20 embóliát észleltek. Véleménye szerint minden olyan rheumás szívbeteget, akinél embólia előfordul, tartós a. k.-re kell venni (33).

Francia szerzők perpetuás betegek regularizálását alvadásgátló védelemben hajtják végre. 91 betegnél egyetlen embóliát láttak (57).

Mitralis valvulotomiák előkészítésére is ajánlják az a. k.-t (59).

Összefoglalás

Ismertettük az antikoaguláns kezelés alkalmazásához szükséges alapismerteket és a legfontosabb indikációs területeken elért eredményeket.

IRODALOM

1. Evans: Proc. Roy. Soc. Med. 47 (1954) 318. — 2. Russek és Zohmann: JAMA 163 (1957) 922. — 3. Koller: Schw. Med. Wschr. (1954) 804. — 4. Quick: Physiol. Rev. 24 (1944) 297. — 5. Biggs és Macfarlane: „Human blood coagulation”. Blackwell Scientific Publ. Oxford (1953). — 6. Biggs, Douglas és Macfarlane: J. Physiol. 122 (1957) 554. — 7. Abrahams, Glynn és Loewi: Clin. Sci. 10 (1951) 1. — 8. Hahn: Science 98 (1943) 19. — 9/a. Robson és Keele: Rec. Advances in Pharmac. Churchill, London, 1956, 437. — 9/b. Ibidem, 435. — 10/a. Jürgens és Winterstein: cit. Perlick. — 10/b. Wright, Kubík és Hayden: Brit. Med. J. (1953/1) 1021. — 11. Schmid és Stockinger: Wien. Z. inn. Med. 32 (1951) 67. — 12. Lee, Trevoy, Spinks és Jacques: Proc. Soc. exp. Biol. 74 (1950) 151. — 13. Perlick: Antikoagulantien, Georg Thieme, 1957, 29. — 14. Ibidem, 97. — 15. Shapiro: Thrombose und Embolie (Ref. d. I. int. Tagung) 1954, 205. — 16. Toohey: Brit. Med. J. (1954/1) 1020. — 17. Perlick: Antikoagulantien, 114. — 18. Donner: Thromb. u. Emb. (I. int. Tagung) 1200. — 19. Perlick: Antikoagulantien, 122. — 20. Zilliacus: Thromb. u. Emb. (Ref. d. I. int. Tagung) 976. — 21. Brass és Sandritter: Frankfurter Zschr. Path. 61 (1949) 1. — 22. Rutishauser: Gynaecologia 1, Vol. 138, (1954) 171. — 23. Staemmler és Wilhelms: Medizinische 51 (1953) 1639. — 24. Hauss: „Angina pectoris”, Georg Thieme 1954. — 25. Perlick és Kalkoff: Zschr. inn. Med. 10 (1955) 763. — 26. Hermanek: Wiener Zschr. inn. Med. 36 (1955) 5. — 27. Papacharalampous és Zollinger: Schw. med. Wschr. 83 (1953) 859. — 28. Friedberg: N. Y. State J. of Med. (1958) 877—1303. — 29. Schalchmann: Ann. Int. Med. 46 (1957) 728. — 30. Waaler: Acta Med. Scand. 157 (1957) 289. — 31. Nichol és mtsai: Am. Heart J. 55 (1958) 142. — 32. Owen: Schw. Med. Wschr. 84 (1954) 822. — 33. Owen: cit. Exc. Cardiovasc. Dis. 1082/1959. — 34. Graham és mtsai: Circulation 4 (1951) 666. — 35. Donzelot, Kaufmann és Bozec: cit. Perlick. — 36. Brown és Rykert: Canad. med. Assoc. J. 70 (1954) 617. — 37. Tsamboulas és Krikélis: Thromb. u. Emb. (Ref. I. int. Tag.) 731. — 38. Hueber, Mayer és Tölk: Dtsche Med. Wschr. 81 (12) (1956) 415. — 39. Schenk: Aerztl. Wschr. 10/20 (1955) 457. — 40. Owen: cit. Excerpta Med. 6780/1955. — 41. Wright, Beck és Marple: Mod. Conc. Cardiovasc. Dis. 1954, 23/1, 208. — 42. Richter de Nunzio és Swiller: N. Y. State J. Med. 52/10 (1952) 1301. — 43. Russek és Zohmann: JAMA 155 (1954) 765. — 44. Papacharalampous és Zollinger: Schw. Med. Wschr. 83 (1953) 859. — 45. Biss: Thromb. u. Emb. (Ref. I. int. Tag.) 1108. — 46. Pater-son: Arch. Pathol. Amer. 23 (1936) 313. és 25 (1938) 474. — 47. Waldron, Fennel és Castleman: New England J. Med. 251 (1954) 892. — 48. Wright, Marple és Beck: Myocardial Infarction, Grune és Stratton, 1954, 392. — 49. Losner, Volk és Wilensky: Arch. Int. Med. 93 (1954) 231. — 50. Holzmann: Cardiologia, 13 (1948) 147. — 51. Toohey: Brit. Med. J. 5094 (1958) 473. — 52. Maurice és mtsai: Arch. mal. coeur, 48 (1955) 551. — 53. Breda: Thromb. u. Emb. 1158. — 54. Mathieu, Remy, Pernot és Muller-Nordon: ibidem, 1154. — 55. Hohf, Dye és Julian: JAMA, 152 (1953) 399. — 56. Pomerantz, Beatty és Stohlmann: Canad. med. Assoc. J. 69 (1953) 621. — 57. Broustet és mtsai: Thromb. u. Emb. 1181. — 58. Reinis: ibidem, 1150. — 59. Bland, Scannell és Myers: ibidem, 1178.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Автором излагаются основные знания необходимые к применению антикоагулянтной терапии, а также результаты достигнутые на самых важных территориях показания.

Dr. Gy. Német Oberst d. San.:

DIE BEHANDLUNG MIT ANTIKOAGULANTIEN

Zusammenfassung:

Verfasser berichtet über das Grundwissen, das zur Behandlung mit Antikoagulantien erforderlich ist, sowie über die auf den wichtigsten Indikationsgebieten erzielten Ergebnisse.

Fluoreszcens mikroszkópos eljárás kórokozók gyors kimutatására

Írta: Simon Miklós dr. orvosőrnagy

A fluoreszcens mikroszkóp még nem is olyan régen, csak egészen szűk-körű kutatási célokat szolgált. Alkalmazási területe elsősorban a szövettan volt, ahol a speciális fluoreszkáló festékekkel festett szövetek finomabb struktúrájának tanulmányozását tette lehetővé. Megpróbálták egyes mikroorganizmusok, így pl. Koch-bacilus gyors kimutatására is felhasználni, de az eljárás nem bizonyult elég specifikusnak. A fluoreszcens mikroszkóp egyéb alkalmazási lehetőségét illetően *Haitinger* (1), valamint *Oster* és *Pollister* (2) alapvető könyveire utalunk. A bennünket érdeklő új alkalmazási terület *Coons* (3) felfedezéséhez csatlakozik, akinek sikerült fluoreszkáló festékekkel az antitesteket úgy megfestenie, hogy azok közben nem veszítették el agglutináló képességüket. A *Coons*-féle fluoreszcenciával jelzett antitest bevezetése rövid idő alatt elterjedtette tette a fluoreszcens mikroszkóp használatát. Mielőtt azonban az eljárás részletes ismertetésébe bocsátkoznánk, először röviden összefoglaljuk a fluoreszcens mikroszkóp elvét.

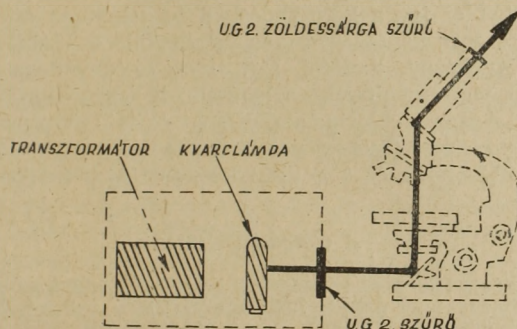
Ultraibolya fény hatására a fluoreszkáló festékben fluoreszcencia keletkezik, melyet mikroszkópon jól lehet észlelni.

A készülék működése a mellékelt 1. sz. ábrából könnyen megérthető, hiszen teljesen olyan, mint a konvencionális mikroszkóp, csupán a megvilágító berendezés eltérő. Ennek a megvilágító berendezésnek fő alkatrésze egy ultraibolya sugarakban gazdag fényt szolgáltatató szénív, vagy kvarclámpa. A nem ultraibolya sugarakat speciális szűrő nyeli el és így a mikroszkóp tükréhez már csak ultraibolya fény jut el. A mikroszkóp maga a konvencionális mikroszkóp, bár az autofluoreszcencia elkerülésére speciális kvarcoptikás berendezések is forgalomban vannak. A mikroszkóp okulárjához egy újabb zöldessárga szűrő szükséges, mely a vizsgáló szemét védi. A speciális és drága készüléken kívül, a meglévő egyéb felszerelések is felhasználhatók kis átalakításokkal fluoreszcenciás vizsgálatokra. Így pl. *Rényi* (4) házilag összeállítható berendezést ír le, vagy még újabban az amerikai tengerészeti biológiai laboratórium (5), a tanítási célokra szolgáló mikrovetítő felhasználását javasolja.

Az eddigiekben ismertetett fluoreszcens mikroszkóp, de maga a fluoreszcenciával jelzett antitest is végeredményben, mint segédeszköz szerepel, egy már régóta ismert szerológiai eljárásnak, az agglutinációnak érzékenyebb tételében.

Ismeretes, hogy a bakteriológiai diagnosztikában használatos eljárások (tenyésztés, biokémiai reakció stb.) általában hosszadalmasak és több napig is eltarthatnak. A vírus diagnosztikában a helyzet még rosszabb és nem napokról, hanem inkább hetekről lehet beszélni. Kétségtelen tehát, hogy minden, a diagnosztikához szükséges idő megrövidítését eredményező eljárás komoly jelentőségű. Ilyen rövid idő alatt eredményt adó és kellően specifikus eljárás, a Coons-féle fluoreszcens antitest módszer, mellyel 1—2 óra alatt ki lehet az ismeretlen kórokozót mutatni. Az eljárás végeredményben egy nagyfokban érzékennyé tett agglutinációs eljárás, mely éppen érzékenysége miatt lehetővé teszi, hogy előzetes tenyésztés és szaporítás nélkül közvetlenül lehessen a vizsgálni kívánt anyagban jelenlevő kis számú kórokozót kimutatni.

Az 1950-ben Coons és Kaplan (3) által kidolgozott eredeti eljárás lényege a következő: Specifikus fluoreszcein-antitest készítményt hoznak össze közvetlen a vizsgálni kívánt kórokozókkal. Az antitestnek megfelelő kórokozókat a fluoreszcein megfesti és mint jellegzetes sárgászöld képletek láthatók a fluoreszcens mikroszkóp alatt. Ez az úgynevezett „direkt festési eljárás”.



1. sz. ábra. A fluoreszcens mikroszkóp vázlatja

1954-ben Weller és Coons (6) a fluoreszcens technikát tovább fejlesztve, az úgynevezett „indirekt festési eljárást” alkalmazta. Ennél az eljárásnál a kórokozót először normál immunsavóval hozzák össze, majd az így előállott baktérium-immunglobulin-komplexet fluoreszceinnel jelzett antiglobulinnal kezelik és így áll elő a festődés.

Az elmondottak könnyebb áttekintésére, a kétféle reakció menetét az alábbiakban ábrázoljuk:

Direkt festési eljárás

Baktérium + fluoreszcens immunglobulin → fluoreszcens baktérium.

Indirekt festési eljárás

Baktérium + immunglobulin → baktérium-immunglobulin-komplex.
 Baktérium-immunglobulin-komplex + fluoreszcens antiglobulin → fluoreszcens baktérium.

A kezdetben kutatási feladatokat szolgáló fluoreszcens antitest-eljárás gyakorlati alkalmazására először 1956-ban került sor, amikor is Moody és mtsai (7), valamint Thomason és mtsai (8) sikeresen alkalmazták a direkt

fluoreszcens festési eljárást a *Malleomyces pseudomallei* szárított kenetben történő specifikus kimutatására. A módszer csakhamar elterjedt és számos más pathogen baktérium kimutatására és identifikálására is felhasználták. Így *Salmonella* fajok — *Thomason* és *mtsai* (9), bélbaktériumok — *Hobson* és *mtsai* (10) *Streptococcus*ok — *Halperen* és *mtsai* (11), *Moody* és *mtsai* (12).

Miután mindezek a vizsgálatok sikeresnek mutatkoztak, érthető, hogy az amerikai hadsereg kutatói is felfigyeltek és 1958-ban *Carter* és *Leise* (13) — mindkettő az amerikai hadsereg Fort Detricki kutató csoportjának tagja — a fluoreszcens technika sikeres alkalmazásáról számoltak be, *B. suis*, *P. pestis*, *P. tularensis*, *Vibrio comma*, valamint *B. anthracis* gyors kimutatásában.

Az 1958-as évtől kezdve több szovjet folyóiratban is jelent meg a fluoreszcens technika sikeres alkalmazását tárgyaló közlemény. (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24.)

A fluoreszcens antitest módszer elterjedésének egyideig gátjául szolgált, hogy az antitest megfestésére szolgáló fluoreszcein-isocyanat előállítására rendkívül bonyolult. Ezenkívül, mivel a készítmény nem stabil, a vegyszeti gyáruk nem gyártották és így a kereskedésbeli forgalomban sem lehetett beszerezni. A kutatók ezen a nehézségen más, egyszerűbb és stabil fluoesczkáló festék keresésével igyekeztek segíteni. Egy ilyen festékváltozat, a fluoreszcein-isothiocyanat (14), vagy méginkább a legújabb időkben kipróbált 5-dimethylamino-1-naphthalen-sulfonyl-chlorid, a (DNS — 5) (15), vagy az RB—200 (16), mely utóbbiak az eredeti fluoreszcein isocyanátnak megfelelő eredményt adnak, de nem bomlékonyak és a kereskedelembe is beszerezhetők.

A vizsgálati eljárás

Maga a vizsgálat a következőképpen zajlik le: A vizsgálathoz szükséges fluoreszcens-antitest-készítményt úgy nyerik, hogy magas titerű antitest-oldatot fluoreszcein isocyanattal hoznak össze, majd a meg nem kötődött fluoreszceint dialysissal távolítják el. Az így kapott fluoreszcens-antitest-oldatot a vizsgálni kívánt baktériumhoz vagy vírushoz adják és amennyiben az alkalmazott fluoreszcens immun-savó a vizsgált baktériumnak megfelelő volt, antigen-antitest-precipitátum képződik. A reakcióba nem lépő, indifferens fluoreszcein-proteint mosással eltávolítják, majd a készítményt fluoreszcens mikroszkóp alatt vizsgálják. A ragyogó sárgászöld fény, mely a megkötődött fluoreszcens antitesttől származik, jelzi a homológ antigén (tehát baktérium, vagy vírus) jelenlétét.

A vizsgálati anyag előkészítése

Baktériumok vizsgálata esetén, aszerint, hogy a vizsgálati anyag honnan származik, az alkalmazott eljárás kismértékben változik. Tiszta baktérium-tenyészet esetén sós szuszpenziót készítenek, melyet 0,5 százalékos formalinnal kezelnek, hogy a kórokozó elpusztuljon.

Ezután ebből tárgylemezen kenetet készítenek, szárítják és végül hővel fixálják.

Talajminta esetén 1 g talajmintát 9 ml sóoldattal hígítanak, szűrőpapíron szűrik, hogy a nagy talajdarabkákat eltávolítsák. A szűrletet azután centrifugálják és az üledékből a már leírt módon készítenek kenetet.

Aerosollal fertőzött felület esetén fiziológias sóoldatba mártott vattatamponnal letörlik a vizsgálni kívánt felületet és azt két tárgylemez között megforgatják. A szárítás és hőfixálás az előbbiekhöz hasonló. Levegőminta esetén a gyűjtésre használt membránfiltert teszik a lemezre, vagy impinger-készülék esetén az impinger folyadékából készítenek kenetet.

A betegekől nyert vizsgálati anyagok egy részénél egyszerű az eljárás. Köpet, szem, orr, torokváladék egyszerűen tárgylemezre kenhető. Székletvizsgálat esetén, ha nem történik előzőleg tenyésztés, hanem közvetlen a székletminta vizsgálatáról van szó, a talajmintával kapcsolatos eljárás a célszerű.

A festés és vizsgálat

A direkt festési eljárásnál a megfelelően elkészített lemezre egy csepp higítatlan fluoreszcinnel jelzett immunsavót cseppentenek és 30 percig szobahőn, nedves kamrában tartják. Ezután 15 percig pufferezett fiziológiás sóoldatban mossák és közben a lemezt igen óvatosan mozgatják. Ezután a lemezt az öblítő vízből kivesszük és egy csepp glycerolos pufferezett sóoldatot cseppentenek rá, majd fedőlemezzel lefedik és az anyag vizsgálatra kész. Az indirekt festési eljárásnál a megfelelően előkészített lemezre először a higítatlan, nyúlban készített specifikus immunsavót csöppentik rá. 15 perc nedveskamra után pufferezett sóoldattal mossák, majd a vízceppet le-
rázva, 1:5 hígítású fluoreszcens nyúl-antiglobulint cseppentenek rá. 10 perc nedveskamra után ismét az előbbi mosást végzik, majd a pufferezett glicerint kerül rá és fedőlemezzel lefedik.

A festés befejezése után a kenet vizsgálata a már ismertetett speciális fluoreszcens mikroszkóppal történik. A megfigyelés sárga színszűrővel ellátott 10 x okulárral történik, mégpedig szárazon 4 mm, olajimmersióval 2 mm-es objektív-lencsékkel. Speciális negatívokon fényképfelvételeket is lehet készíteni.

A módszer érzékenysége

A fluoreszcens-antitest eljárás lényegében véve a régi szerológiai módszerrel, az agglutinációval rokon, azonban annál sokkal érzékenyebb. A szabályos szerológiai agglutinációnál ahhoz, hogy akár csak mikroszkóppal is látható agglutinátumokat kapjunk, aránylag nagymennyiségű baktériumra van szükség. A fluoreszcens eljárás éppen ezt a szükséges baktériumszámot szál-
lítja le és ebben van a jelentősége. *Thomason* (8) vizsgálatai szerint 200-nál kevesebb baktérium/ml elegendő volt a baktérium kimutatásához, még akkor is, ha ezt a kevés kórokozót 1:10 000 000 arányban keverték egyéb baktériumfélésekkel. Ugyancsak az ő vizsgálataiból derült ki, hogy 1 g talajmintából 10—100 000-es nagyságrendig jelenlevő kórokozó még kimutatható. Aerosolokkal szennyezett tárgyakon még jobb eredményeket észlelt. A kórokozót még akkor is ki lehetett mutatni a szennyezett területen, ha a szennyező aerosol köblábanként (28,3 liter) 1,65-ször 10^4 -en kórokozót tartalmazott.

Hasonló sőt jobb eredményekről számol be a módszer érzékenységét illetően *Carter és Leise* (13). Ők *P. pestis* és *B. suis* kis mennyiségeinek kevert kultúrákban való kimutathatóságát vizsgálva (amint az a mellékelt táblázatból ki is tűnik) és 6×10^3 baktériumot helyezve a lemezre, minden különösebb nehé-

1. sz. táblázat

A *B. suis* kimutathatósága fluoreszcens antiglobulin segítségével.

Baktériumszám a lemezen.	Látható baktériumszám látóterenként.
6×10^6	146
6×10^5	87
6×10^4	9
6×10^3	3
A lemezen található összes baktérium.	
6×10^2	10
6×10^1	4
6	1

ség nélkül ki tudták mutatni a fluoreszcenciát. Sőt, ha 6×10^2 vagy még ennél kevesebb baktériumot helyeztek a lemezre, az egész megfestett terület átvizsgálásakor rendszerint sikerült néhány fluoreszkáló kórokozót találniok. Végeredményben tehát néhány tucat, vagy néhány száz kórokozó is kimutatható volt. (1. sz. táblázat.)

Az eddig elmondottakhoz még azt kell hozzátenni, hogy *Marschall* és *mtsai* (14) a fluoreszcein isothiocyannal még 2—3-szor érzékenyebbnek találták a reakciót.

A módszer specifikitása

A specifikitásra vonatkozóan *Thomason* és *mtsai* (9) a *Salmonellák* vizsgálatával kapcsolatban azt találták, hogy a fluoreszcens antitest eljárás specifikitás tekintetében nagyjában azonos azzal, mint amit az agglutinációs módszertől várni lehet.

A fluoreszcens módszer alkalmazásának egyéb előnyei

A fluoreszcens-antitest-eljárás különös figyelmet érdemel, ha a biológiai háború szemszögéből nézzük. A biológiai háború kórokozóinak kimutatására, mint igen gyors eszköz, okvetlenül figyelembe veendő. A *Fort Detrick*-i kutatócsoport által a módszeren eszközölt javítások még alkalmasabbá teszik ilyen célra. Így *Carter* és *Leise* (13) azt találta, hogy például, ha ismeretlen kórokozót vizsgálnak és a nem megfelelő immunsavóval negatív reakciót kapnak, a kenetet egyszerűen le tudják mosni és a vizsgálatot egy másféle immunsavóval meg tudják ismételni, akár 5—6-szor is. A fluoreszcencia csak akkor jelentkezik, ha a megfelelő immunsavót adják a kenethez. Ezt a lehetőséget az indirekt fluoreszcenciás módszer adja. Ez a módszer emellett még egyéb előnyökkel is rendelkezik.

Ellentétben a direkt módszerrel, csak egyféle preparáció, a fluoreszcens-antiglobulin elkészítése szükséges, amelyet aztán számos különféle baktérium ellen készült immunsavók segítségével, különféle baktérium fajták identifikálására lehet felhasználni. Ezzel elkerülhető az, hogy a vizsgálni kívánt valamennyi organizmussal szemben fluoreszcens immunsavót kelljen készíteni.

Az eljárás további előnyeit vizsgálva, okvetlenül szembetűnik egy óriási előnye éppen a tenyésztéses eljárásokkal szemben. Nevezetesen az, hogy a fluoreszcens antitest-módszer segítségével úgy az élő, mint az elhalt baktériumokat ki lehet mutatni. Ennek előnye éppen a biológiai háború esetén mutatkozik meg. Ha az ellenség akármilyen formában, de főként aerosolokkal végez biológiai támadást, a felhasznált kórokozók igen jelentős száma (ahogy az aerosolokkal végzett kísérletek mutatják) az alkalmazás során elpusztul. A levegő-mintavevő készülék ilyenkor esetleg teljesen hiába gyűjti össze a baktériumokat, mivel azok nem élnek és így nem lehet őket kitenyészteni. Ezzel szemben ezek az elhalt baktériumok a fluoreszcens technikával kimutathatók és így egy esetleg sikertelen támadási kísérlet is felderíthető.

Összefoglalás

A fluoreszcens technikával kapcsolatban az eddigieket összefoglalva megállapítható, hogy a különféle mesterséges baktériumkeverékekkel, valamint különböző klinikai vizsgálati anyagokkal végzett vizsgálatok sikere megma-

gyarázza a reakció gyakorlati alkalmazása iránt megnyilvánuló érdeklődést. A jövőben ez a vizsgálati eljárás minden valószínűség szerint jelentős szerepet fog játszani úgy a fertőző betegségek gyors klinikai-laboratóriumi diagnózisában, mint a biológiai háború ágenseinek gyors kimutatásában.

IRODALOM

1. *Haitinger, M.*: „Fluoreszenzmikroskopie”. 1938. Akad. Verlagsges, Leipzig. — 2. *Oster, G., Pollister, A. W.*: Physical Techniques in Biological Research. Vol III. Acad. Press Inc. New York. 1956. — 3. *Coons, A. H., Kaplan, M. H.*: J. Exptl. Med. v. 91. 1. (1950) — 4. *Rényi Vámos F.*: Gyógyszereink. 28. szám. 1956. — 5. *H. Wolochow*: J. of Bacteriol. v. 77. 164 (1958.) — 6. *Weller, T. H., Coons, A. H.*: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. v. 86. 789. (1954) — 7. *Moody, M. D., Goldman, M., Thomason, B. M.*: J. Bacteriol. v. 72. 357. (1956.) — 8. *Thomason, B. M., Moody, M. D., Goldman, M.*: J. Bacteriol. v. 72. 362. (1956) — 9. *Thomason, B. M., Cherry, W. B., Moody, M. D.*: J. Bacteriol. v. 74. 525. (1957) — 10. *Hobson, P. N., Mann, S. O.*: J. Gen. Microbiol. v. 16. 463. — 11. *Halperen, S., Donaldson, P., Sulkin, S. E.*: J. Bacteriol. v. 76. 223. (1958.) — 12. *Moody, M. D., Ellis, E. C., Vodyke, E. L.*: J. Bacteriol. v. 75. 553. (1958.) — 13. *Carter, C. H., Leise, J. M.*: J. Bacteriol. v. 76. 152. (1958) — 14. *Marshall J. D., Evedland, W. C., Smith, C. W.*: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. v. 98. 898. (1958.) — 15. *Redetzki, H. M.*: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. v. 98. 120. (1958) — 16. *Chadwick C. S. és mtsi*: Immunology. 1. 315. (1958.) — 17. *Kabanova, F. A., Glubokina, A. I.*: ZSMEI. 1. 5. (1958.) — 18. *Levina, E. N.*: ZSMEI. 1. 9. (1958.) — 19. *Mikhailov, J. F.*: ZSMEI. 8. 122. (1958) — 20. *Chibrikova, E. V. és mtsi.*: ZSMEI. 10. 52. (1958.) — 21. *Mikhailov, I. F., Li-Li*: ZSMEI. 12. 10. (1958.) — 22. *Dashkevic, I. O. és mtsi.*: ZSMEI. 1. 97. (1959.) — 23. *Meisel, M. N. és mtsi.*: ZSMEI. 2. 45. (1959.) — 24. *Dashkevic, I. O., Dyakov, S. I.*: ZSMEI. 4. 54. (1959.)

Майор мед. сл. д-р Миклош Шимон:

МЕТОД БЫСТРОГО ОБНАРУЖЕНИЯ БОЛЕЗНЕОТВОРНЫХ АГЕНТОВ ПРИ ПОМОЩИ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО МИКРОСКОПА

Автор подчеркивает в связи с флюоресцентной техникой, что интерес к практическому применению реакции объясняется успехом испытаний проведенных с разными искусственными смесями бактерий а также с различными материалами клинических исследований. Повидимому, этот метод исследования будет играть значительную роль как в быстрой клинической и лабораторной диагностике инфекционных заболеваний, так и в быстром обнаруживании агентов биологической войны.

Dr. M. Simon Major d. San.:

DAS FLUORESZENZMIKROSKOPISCHE VERFAHREN ZUM RASCHEN NACHWEIS VON KRANKHEITSERREGERN

Zusammenfassung:

Nach einem kurzen Überblick über die bisherigen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Fluoreszenzmikroskopie stellt Verfasser fest, dass die Erfolge der Untersuchungen künstlich hergestellter Bakterienmischungen und unterschiedlichen klinischen Materials geeignet sind, das Interesse zu erklären, das der praktischen Anwendung des Verfahrens allenthalben entgegengebracht wird. In Zukunft wird diese Untersuchungsmethode aller Wahrscheinlichkeit nach sowohl in der raschen klinisch-laboratorischen Diagnose infektiöser Krankheiten als auch beim Nachweis der Agentien des biologischen Krieges eine bedeutende Rolle spielen.

A Magyar Néphadsereg Egészségügyi Szolgálat és a „Frederic Joliot-Curie” Központi Sugárbiológiai Kutató Intézet (Igazgató: dr. Várterész Vilmos) közleménye.

Vizsgálatok sugárvédő hatású készítményekkel*

I. közlemény

S-aminoethylisothiuronium. Br. HBr. (AET) hatása besugárzott állatok túlélésére

Írta: Sztanyik László dr. orvosőrnagy és Mándi Erika

Nagyenergiájú, úgynevezett ionizáló sugárzás hatására az élő szervezetben meginduló reakciók befolyásolása eléggé újkeletű, de rendkívül nagy jelentőségű probléma. Gyakorlati jelentőségét az atomenergiának a népgazdaságban és a különböző tudományágakban történő egyre szélesebbkörű felhasználása adja meg. Katonai szempontból csak fokozza a feladat súlyát, hogy napjainkban még nincs kizárva az atomenergia háborús felhasználásának lehetősége sem. Ez magyarázza, hogy az utóbbi másfél évtizedben olyan intenzív kutatómunka folyt szerte a világon sugárvédő hatású anyagok előállítására.

Patt H. M. és munkatársai (1) írták le először, hogy cysteinnel előkezelt egerek és patkányok megvédhetők a röntgen-besugárzás halálos következményeivel szemben.

Chapman W. H. és munkatársai (2) nem sokkal ezután egy másik, SH-csoportot tartalmazó aminosavat — a glutathiont — is sugárvédő hatásúnak találták.

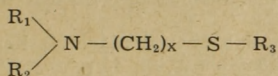
Az említett kísérleti eredményekből a kutatók arra következtettek, hogy a sugárvédő hatásban az említett molekulák SH- vagy NH₂-csoportja játszhat szerepet. Ismeretes, hogy biológiai szempontból mindkét csoport rendkívül fontos. Az SH-csoport jó redukáló tulajdonságú és sok ferment-rendszer aktiválásához nélkülözhetetlen, míg az NH₂-csoport elősegíti, hogy az illető molekula a sejtfalakon át bejuthasson a sejtekbe.

Ezen feltevések helyességét bizonyították azután *Bacq Z. M.* és munkatársainak (3) rendszeres vizsgálatait, amelyekben az SH-, illetve NH₂-csoportok jelentőségét kívánták tisztázni, s amely az egyik leghatásosabb kémiai su-

* Ez a munka a Belügyminisztérium Országos Légoltalmi Parancsnokságának támogatásával készült.

gárvédő anyag, a cysteamin (mercaptoethylamin = MEA) felfedezését eredményezte. (4) Sok száz vegyület kipróbálása után azt a következtetést lehetett levonni, hogy a védőhatás nemcsak az SH- és NH₂-csoportok jelenlétéhez, hanem bizonyos molekula-szerkezethez is kötött. Vizsgálataikat később más szerzők is megerősítették. (5—7)

A vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a hatásosnak talált vegyületek többségét az alábbi általános képletre lehet visszavezetni:

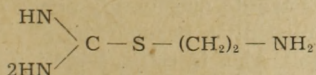


Úgy látszik, hogy ebben az alapszerkezetben az R₁ és R₂ csak valamilyen alkyl-csoport, az x pedig legfeljebb 3 lehet. Az egyik legegyszerűbb ilyen típusú vegyület az említett cysteamin: H₂N — (CH₂)₂ — SH. Ezt az anyagot daganatos betegek therápiás röntgen-besugárzásánál kifejlődő enyhe sugárbetegség (röntgen-csömör) megelőzésére is kipróbálták. *Herve A.* (8) szerint 200 mg cysteamin egyszeri injectioja elegendő a sugárbetegség tüneteinek kupirozására. Úgy vélik, hogy a vegyület alkalmas lesz polgári és katonai sugárvédelmi célokra is. (9)

A cysteamin azonban nem ideális sugárvédő anyag. Oxidációval szemben nagyon érzékeny. Kristályai már a levegő oxigénjének hatására elfolyósodnak és elbomlanak. Éppen ezért csak nitrogén atmoszférában ampullázható, és még így is csak korlátozott ideig tárolható. A hazai cysteamin készítmény szabad SH-csoportjainak mennyisége például egy év alatt kereken 30 százalékkal csökkent. (10) Másrészt a MEA optimális sugárvédő koncentrációja rendkívül közel fekszik a toxicus értékekhez, ezért adagolásánál óvatosan kell eljárni. Végül hátrányos tulajdonsága, hogy a szervezetben is gyorsan elbomlik, ezért sugárvédő hatása csak akkor hasznosítható, ha közvetlenül a besugárzás előtt, maximálisan fél- egy órán belül alkalmazzák.

Fenti hiányosságai készítették a kutatókat arra, hogy olyan típusú vegyületeket keressenek, melyek az említett szempontokból is előnyösebb sajátosságokkal rendelkeznek. Az utóbbi években előállított és hatásosnak talált vegyületek túlnyomó többsége a cysteamin valamilyen származéka.

Doherty D. G. és munkatársai (11) állították elő a cysteamin isothiocarbamid származékát, az S, beta-aminoethylisothiuronium. Br. HBr-t (AET):



A vegyület tehát egy thiocarbamid származék. A thiocarbamid maga is rendelkezik bizonyos sugárvédő hatással. (12)

Az AET vízben jól oldódik, substantiában stabil és vizes oldatban is jóval ellenállóbb a levegő oxigénjével szemben, mint a MEA. (13) Utóbbinál kevésbé toxicus, és már alacsonyabb dózisban is ugyanolyan védelmet nyújt, mint a cysteamin közel toxicus adagja. Egér-kísérletekben AET előzetes adásával halálos dózissal besugárzott állatok tekintélyes hányadát meg lehetett védeni. (14) A sugárvédő hatást később más állatokon, többek között patkányokon (15) és majmokon is (16) kimutatták.

Jelen közleményünkben AET-készítménnyel végzett saját sugárbiológiai vizsgálataink eredményeit kívánjuk ismertetni.

Methodika

Kísérleteinkben 670 db ÉTI, illetve OKI tenyészetből származó fehér és 80 db C₃H drapp egeret, valamint 10 db Wistar-patkányt használtunk fel. Az egerek átlagsúlya 20—25 g, a patkányoké 200 g volt. A különböző kísérleti csoportokat általában egynemű állatokból válogattuk össze azzal a céllal, hogy az állatok nemétől függő esetleges érzékenységbeli differenciák is értékelhetőek legyenek. Az állatokat besugárzás előtt és után normál, vegyes étrenden tartottuk.

A röntgen-besugárzást egy előző közleményünkben már ismertetett módon végeztük. (17)

A kezelt állatok 5—10 perccel a besugárzás előtt kapták meg az AET-t, többnyire 0,2 ml fiziológiás konyhasó-oldatban, i. p. injectio formájában. A kontroll állatoknak azonos mennyiségű fiziológiás konyhasót adtunk. Néhány kísérletben vizsgáltuk a besugárzás után adott AET hatását is.

A készítmény sugárvédő hatását a besugárzást követő 30. napig értékeltük az állatok százalékos túlélése és az elpusztult állatok átlagos túlélési ideje alapján.

Végül a hazai AET-t összehasonlítottuk egy külföldi AET készítménnyel is.

Eredményeink

1. Az AET toxicitása egereken:

A toxicitás-vizsgálatot 50 darab nőtény fehér egéren végeztük Dixon—Mood (18) módszerével. Vizsgálataink szerint az AET LD₅₀-je egérre: 11,0 ± 1,09 mg, ami 550 mg/kg testsúly adagnak felel meg. Doherty és munkatársai (14) ennél valamivel magasabb értéket: 690 mg/kg-ot kaptak. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy ők más egértörzsekkel (elsősorban 101 XC₃HF₁, C₅₇BL és C₃H) dolgoztak, melyek — úgy látszik — ellenállóbbak, mint a mi egereink. Az általuk közölt félhalálos sugárdózis (LD_{50/30}) is jóval felette van a miénknek. Hogy az AET toxicitására vonatkozó adataik és a saját adataink közötti különbség nem a két készítmény különböző toxicitásából, hanem az egértörzsek érzékenysége közötti különbségből eredhetett, azt azzal is alátámaszthatjuk, hogy a külföldről kapott AET toxicitását további 30 egéren kipróbálva, az nem különbözött significánsan a hazai készítmény toxicitásától.

2. Az AET protectív hatása:

Kísérleti eredményeink megerősítik azokat az irodalmi adatokat, amelyek szerint az AET rövid idővel a besugárzás előtt adva, jelentős védelmet biztosít a nagy dózisú besugárzás letális hatásával szemben. Kontroll kísérleti állataink félhalálos sugárdózisa 450 r volt. Az egerek legfeljebb 25 százaléka élte túl az 500 r dózisú besugárzást, míg 600 r vagy ennél nagyobb dózissal besugározva, valamennyi állat elpusztult a besugárzást követő 30 napon belül. Ezzel szemben, a besugárzás előtt AET injectiot kapott állatok jelentős hányada túlélte. A százalékos túlélés adatait az 1. sz. táblázatban foglaltuk össze.

Láthatjuk, hogy 150 mg/kg (3 mg/egér) AET az 500—600 r dózissal besugározott állatok 60—70 százalékat, 300 mg/kg (6 mg/egér) AET pedig az 500—700 r dózissal besugározottak 50—100 százalékat megvédte a sugárhalállal szemben. Ezen adatok szerint tehát 300 mg/kg AET-vel az egerek félhalálos dózisát 450 r-ről 700 r-re lehetett emelni, ami az LD_{50/30} közel 60 százalékos növekedését jelenti.

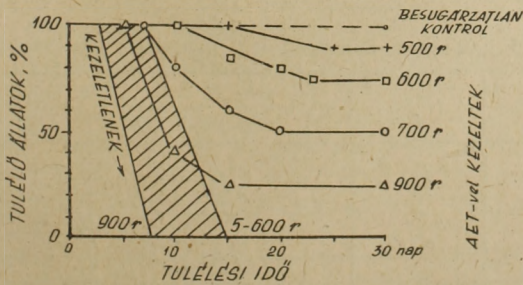
A védőhatás természetesen függ a kapott sugárdózistól. Ezt az összefüggést elég szemléletesen láthatjuk az 1. sz. ábrán, ahol a kontroll és kezelt állatok túlélését tüntettük fel a besugárzás után eltelt idő és a kapott sugárdózis függvényében. A vonalkázott területen belülre esik az 500—900 r-rel besugározott kontroll állatok elhullása. Ezen belül az origóhoz közelebb helyezkednek el a nagyobb, és távolabb a kisebb dózissal besugározott állatok görbéi.

AET sugárvédő hatása 500—900 r-rel besugárzott egereken

Dózis r	Nem	Túlélés %-ban		
		Kontroll	AET-vel kezelt	
			150 mg/kg	300 mg/kg
500	hím	10 (10)	60 (10)	— —
	nő	25 (20)	— —	90-100 (20)
600	hím	0 (40)	70 (10)	50 (20)
	nő	5 (80)	— * —	75-85 (40)
700	hím	0 (10)	0 (20)	— —
	nő	0-5 (30)	— —	40-60 (20)
800	hím	0 (10)	0 (10)	— —
	nő	— —	— —	— —
900	hím	0 (20)	0 (10)	10 (10)
	nő	0 (20)	— —	25-30 (20)

* Megjegyzés:

100 mg/kg AET-vel kezeltből 40—60 százalék túlélte (20),
200 mg/kg AET-vel kezeltből 75 százalék túlélte (20).
A zárójelben levő számok a kísérleti csoport létszámát jelentik.

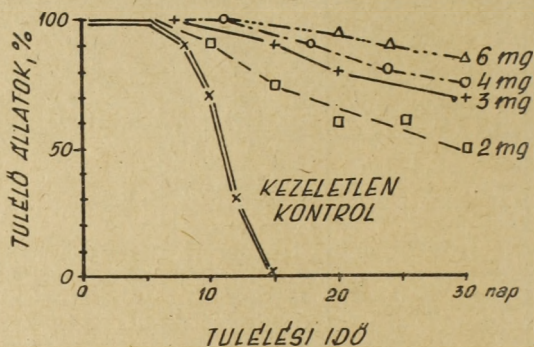


1. ábra

1. ábra. Besugárzott és 6 mg/állat AET-vel előkezelt egerek túlélési görbéi.

A 2. sz. ábrán látható, hogy az AET adagjának növelésével, milyen mértékben nő a protectív hatás 600 r-rel, tehát abszolút letális dózissal besugárzott egereken. Kísérleteinkben nem adtunk 300 mg/kg-nál nagyobb mennyiségű AET-t, mert az már toxicus tüneteket, elsősorban convulsiokat okozhat, sőt egyes kevésbé ellenálló állatok elpusztulásához vezethet.

Itt jegyezzük meg, hogy megfigyeléseink alátámasztják azokat az irodalmi adatokat, amelyek szerint a sugárbehatás fokozza az AET toxicitását, s így toxicus melléktünetek már kisebb adagoktól is jelentkezhetnek. (19)



2. ábra

2. ábra. Különböző dózisú AET-vel előkezelt és 600 r-rel besugárzott egerek túlélése.

Ugyancsak megerősíthetjük Langendorff H. és munkatársai (20) azon észlelését, hogy a hím állatok sugárérzékenyebbek, mint a nőstények. Ennek megfelelően az azonos törzsbeli nőstény egerek általában nagyobb százalékban éltek túl az azonos dózisú besugárzást, mint a hím állatok. (1. sz. táblázat.)

Nem észleltünk lényeges differenciát az AET védőhatásában a különböző egértörzseken. (2. sz. táblázat.)

A minimális abszolút letális jóval meghaladó dózisú besugárzásnál az állatok, még a prophylacticus kezelés ellenére is, teljes vagy csaknem teljes számban elpusztultak. Ezért ilyen esetekben a protectív hatást nem az állatok százalékos túlélése alapján értékeltük, hanem összehasonlítottuk az átlagos

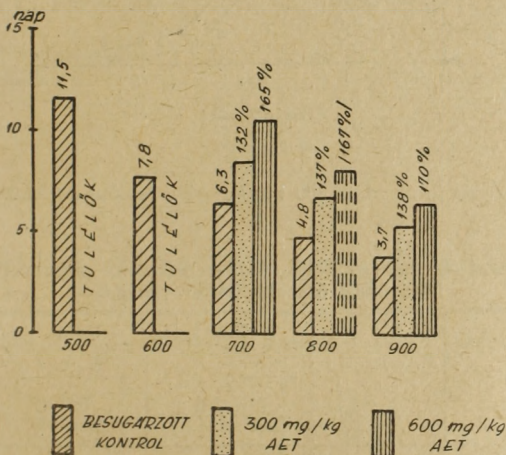
2. táblázat.

Az AET sugárvédő hatásának összehasonlító vizsgálata két különböző egértörzsen.

Törzs	Nem	Dózis r	T u l é l é s , % - b a n	
			Kontroll	300 mg/kg AFT
OKI albino	nő	600	5 /80/	75-95 /40/
C ₃ H drapp	nő	600	0 /10/	80 /10/
	hím	700	0 /20/	70 /20/

túlélési időt. Még nagydózisú besugárzás esetén is mindig később pusztultak el az egerek, ha előzetesen 3—6 mg AET-t kaptak, mint a kezeletlen kontroll állatok. Az átlagos túlélési időt 150 mg/kg AET-vel közepesen 35 százalékkal, 300 mg/kg-mal pedig 65—70 százalékkal lehetett megnyújtani (3. sz. ábra). Érdekes, hogy 300 mg/kg AET — mint fentebb említettük — körülbelül azonos mérvű növekedést eredményezett az állatok LD_{50/30}-ban is.

Langendorff és munkatársai (15) 560 r-rel röntgenbesugárzott patkányok százalékos túlélését 300 mg/kg AET-vel 28 százalékról 66 százalékra tudták emelni, ami körülbelül 2,3-szeres növekedést jelent. Saját patkány-kísérletünkben 900 r-rel, tehát a minimális abszolút letális dózist meghaladó dózissal, besugárzott állatok százalékos túlélése nem változott. Átlagos túlélési idejük azonban — a kontrollok 3,0 napjához képest 6,8 napra nőtt, ami szintén 2,3-szeres növekedésnek felel meg.



3. ábra

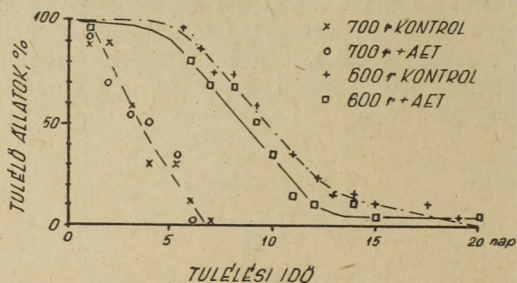
3. ábra. Besugárzott és AET-vel kezelt egerek átlagos túlélési ideje napokban. A kezelt állatok átlagos túlélési idejének növekedése a kontroll állatokéhoz viszonyítva, százalékban.

Az AET azon vegyületek közé tartozik, melyek a sugárbehatásra meginduló reakció-láncba a korai, valószínűleg még a tisztán kémiai szakaszban kapcsolódnak be. Erre mutat többek között az is, hogy a sugárbehatás idején jelenlevő AET védőhatású, míg besugárzás után adva, nem befolyásolja a sugárreakció kifejlődését és az állatok elpusztulását. A 4. sz. ábrán láthatjuk, hogy 600 és 700 r dózisú besugárzás után 300 mg/kg AET-nek nincs protektív hatása, sőt 600 r után, mintha még valamelyest növelné is az elhullás ütemét. Ebben az esetben talán arról van szó, hogy az AET toxicus mellékhatása hozzáadódik a sugárreakcióhoz.

Végül néhány kísérletben összehasonlítottuk a hazai és egy külföldi AET-készítmény sugárvédő hatását. A kísérletek eredményét a 3. sz. táblázat tartalmazza. Láthatjuk, hogy a két készítmény sugárvédő hatása között significantis eltérés nem mutatható ki.

Kísérleti eredményeink alapján megerősíthetjük azokat az adatokat, melyek szerint az AET, a jelenleg ismert kémiai sugárvédő anyagok között, az egyik legjobbnak tekinthető vegyület. Pharmacologiai vizsgálatáról következő közleményünkben fogunk beszámolni.

Ezúton mondunk köszönetet dr. Nádor Károlynak, a MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet Gyógyszerkutatási Osztálya vezetőjének, aki az AET-t elkészítette és rendelkezésünkre bocsátotta.



4. ábra

4. ábra. Besugárzás után adott 300 mg/kg AET hatása az egerek túlélésére.

3. táblázat.

Hazai és egy külföldi AET-készítmény sugárvédő hatásának összehasonlító vizsgálata.

Egér törzs	Nem	Dózis r	T u l é l ő á l l a t o k , % - b a n		
			K o n t r o l l á l l a t o k	300 m _g /kg AET-vel kezelt	
				hazai készitm.	külf. készitm.
ÉTI-albino	nő	510	0 (10)	90 (10)	80 (10)
		700	0 (10)	60 (10)	60 (10)
		900	0 (10)	20 (10)	20 (10)
C ₃ H drapp	him	700	0 (20)	70 (20)	70 (20)

IRODALOM

1. Patt, H. M., E. B. Tyree, R. L. Straube a. D. E. Smith: Science, 110: 213, 1949.
 — 2. Chapman, W. H., C. R. Sipe, D. C. Eltzholtz, E. P. Cronkite a. F. W. Chambers Jr.: Radiology, 55:865, 1950. — 3. Bacq, Z. M. a. A. Herve: Bull. Acad. Méd. Belg., 6/17:13, 1952. — 4. Bacq, Z. M., G. Dechamps, P. Fischer, A. Herve, H. Le Bihan, J. Lecomte, M. Piroette a. P. Rayet: Science, 117:633, 1953. — 5. Langendorff, H., R. Koch u. Sauer: Strahlentherapie, 93:281, 1954. — 6. Rugh, R. a. S. C. Wang: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 83:411, 1953. — 7. Szemjonov, L. F.: Vszészojuznaja naucsnotyehn. konf. po primenyenyiju ragyiokt, i sztabilnih izotopov i izlucs. v nar. hoz. i nauke, Moszkva, 1957. — 8. Herve, A.: Bruxelles-Médical, 35/17:842, 1955. — 9. Bacq,

Z. M. a. P. Alexander: Fundamentals of Radiobiology, Butterworth Sci. Publ. 1955, 321. o. — 10. Sztanyik L. és mtsai: Később megjelenő közlemény. — 11. Doherty, D. G. a. W. T. Burnett Jr.: Abstr. of Papers, 126th Natl. Meet. Am. Chem. Soc., p. 9C., 1954. — 12. Langendorff, H., R. Koch u. U. Hagen: Strahlentherapie, 95:238, 1954. — 13. Hollaender, A. a. G. E. Stapleton: Proc. Intern. Conf. Peac. Uses AE., U. N., 11:311, 1956. — 14. Doherty, D. G. a. W. T. Burnett Jr.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 89:312, 1955. — 15. Langendorff, H. u. R. Koch: Naturwiss., 43:524, 1956. — 16. Crouch, B. G. a. R. R. Overman: Science, 125:1092, 1957. — 17. Sztanyik L. és Mannhardt V.: Honvéderorvos, 10:250, 1958. — 18. Dixon, W. J. a. A. M. Mood: J. Am. Stat. Assoc., 43, (241):109, 1948. — 19. Makinodan, T., I. C. Sheakarchi a. C. C. Congdon: J. Immunol., 79:281, 1957. — 20. Langendorff, H. u. R. Koch: Strahlentherapie, 94:250, 1954.

Майор мед. сл. д-р Ласло Станик и Эрика Манди:

ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРЕПАРАТАМИ ЗАЩИТНОГО ОТ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ

1. Сообщение. ВЛИЯНИЕ S-AMINOSETHYLISOTHYURONIUM. BR. HBR. (AET) НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Dr. L. Sztanyik Major d. San. und Frau E. Mándi:

UNTERSUCHUNGEN MIT STRAHLENSCHUTZPRÄPARATEN.

I. MITTEILUNG. DIE WIRKUNG VON S-AMINOSÄTHYLISOTHYURONIUM. BR. HBR. (AET) AUF DAS ÜBERLEBEN BESTRAHLTER TIERE.

A Magyar Néphadsereg Egészségügyi Szolgálat, a „Frédéric Joliot-Curie” Központi Sugárbiológiai Kutató Intézet és a MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet Gyógyszertani Osztályának közleménye

Vizsgálatok sugárvédő hatású készítményekkel

II. közlemény

Az AET pharmacologiai hatásai

Írta: Sztanyik László dr. orvosőrnagy és György Lajos dr.

Ha a sugárvédő hatású vegyületekkel foglalkozó irodalmat áttekintjük, feltűnik, hogy a kutatás két irányban folyik. Az egyik irányzatot képviselő munkákban azoknak a vegyületeknek a sugárbiológiai vizsgálatát ismertetik, melyek jelenleg, mint aktív biológiai anyagok (pl. histamin, acetylcholin stb.) vagy gyógyszerek (morphin, dolantin stb.) ismeretesek. Az utolsó 10 esztendő alatt, annyi gyógyszernek tanulmányozták a sugárérzékenységre kifejtett hatását, hogy az erre vonatkozó irodalom szinte áttekinthetetlen. Nagyon nehéz manapság olyan anyagot találni a gyógyszer-tan könyvekben, amelynek ne néztek volna meg ilyen lehetőségeit. Ha a számos vegyület közül csak a legfontosabbakat soroljuk is fel, máris képviselve van a narcoticumoktól kezdve az antibioticumokig minden gyógyszer-csoport: aether, aethylalcohol, urethan, egész sor barbiturát, morphin, nalorphin, dolantin, megaphen, chinin, Na-salicylat, colchicin, nicotin, TEA, cholin, acetylcholin, carbamilcholin, neostigmin, atropin, bentyll, trasentin, adrenalin, arterenol, benzedrin, dibenamin, sympatholysin, histamin, azulenol, különféle antihistaminok, tryptamin, reser-

pin és rokon vegyületek, serotonin, Na-nitrit, ATP, szénmonoxid, p-aminopropiofenon, cianidok, flavonoidok, folsav, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, E, K, P vitamin, ACTH, vasopressin, prolan, DOCA, cortison, testosteron, stilboestrol, progesteron, thyroxin, thiouracil, insulin, különböző cukrok, végül a ma ismert szinte minden antibioticum. (1—6) Természetesen ezeknek az anyagoknak a pharmacológiai hatásai többé-kevésbé jól ismertek.

Ezzel szemben a protectív anyagok kutatásának másik irányzata, mely ugyancsak 10 évvel ezelőtt, a cystein sugárvédő hatásának felfedezésével indult meg, (7) a molekula-szerkezet és a védőhatás közötti összefüggéseket vizsgálja. Az utóbbi években nagy számban állították elő néhány alapvegyület, elsősorban a cysteamin (8—10) és a thiocarbamid (11—12) különböző származékait. Ezek nagy része teljesen új vegyület, ami azt is szükségessé teszi, hogy nemcsak sugárvédő hatásuk, hanem pharmacológiai tulajdonságuk alapján is szelektálják őket. Gyakran látjuk, hogy valamely molekula-szerkezettel jó protectív hatás párosul, s ez a hatás egyik vagy másik gyök alkylezésével mind kifejezettebbé válik, ugyanakkor azonban fokozódik az anyag toxicitása és a therápiás index kedvezőtlenül alakul.

Fenti szempontok mellett azért is fontos ezen új vegyületek alapos pharmacológiai vizsgálata, mert csak így javasolhatjuk a hatásos anyagokat emberi alkalmazásra.

Ezekon kívül, természetesen, értékes adatokat kaphatunk a pharmacológiai vizsgálatok során magának a sugársérülésnek a patomechanizmusáról is, mely utóbbi még eléggé tisztázatlan kérdés.

Előző közleményünkben (13) az AET sugárvédő hatásáról számoltunk be. Ez a vegyület nem túl magas toxicitása, stabilitása és jelentékeny sugárvédő hatása alapján alkalmasnak látszik gyakorlati felhasználásra. Szükségesnek tartottuk a pharmacológiai vizsgálatot is elvégezni, minthogy az AET ilyen tulajdonságaival mindössze egyetlen közlemény foglalkozik az irodalomban. (14)

Methodika:

Kísérleteinket 15 db 1,8—4,0 kg súlyú macskán végeztük. Anaesthesia céljára többnyire urethánt (400 mg/kg) és chloralose (50 mg/kg), néhány esetben pedig numalt (66 mg/kg) és urethánt (250 mg/kg) alkalmaztunk. Az altatott állatokat kísérlet alatt melegítettük. A vérnyomást, légzést és a mesterségesen ingerelt membrana nictitans összehúzódásait kimografionon regisztráltuk. Vérnyomás mérésre az állat baloldali art. femoralisába kötöttünk kanült, amit higanyos manométerrel kapcsolunk össze. A légzés regisztrálására tracheába kötött kanült és Marey-dobot használtunk. A pislogóhártya összehúzódásait a nyaki sympathicus praeganglionaris rostjainak ingerlésével váltottuk ki és izotoniásan regisztráltuk. Ingerlésre 50 Hz frekvenciájú, 2,0—3,5 V feszültségű impulzusokat használtunk, melyeket egy automatikus berendezés kapcsolt percenként kétszer 1,5—1,5 sec. ideig a kipraeparált sympathicusra. A vegyületeket 0,5 ml ösztérfogatban, physiológiás konyhasó oldatban adtuk az állat jobboldali v. femoralisába. Kísérelt elején minden állat i. v. 5 mg/kg heparint kapott.

Eredmények

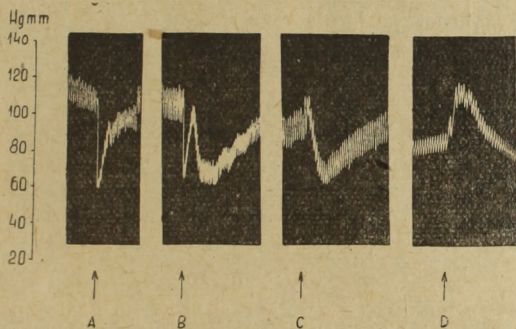
1. AET hatása a vérnyomásra.

AET hatására a vérnyomás különféleképpen reagál a dózistól, az alkalmazás módjától és attól függően, hogy az állat mennyire van már telítve a vegyülettel. Tipikus vérnyomás-reakciókat láthatunk az 1. sz. ábrán. Kis AET dózisok gyors vérnyomás-süllyedést eredményeznek. Közepes dózisoktól két

vagy három fázisban lezajló reakciókat (vny. emelkedés és süllyedés, illetve vny. süllyedés—emelkedés—süllyedés). Nagy adagok, különösen sorozatos ismétlés után, emelik a vérnyomást. Ez az emelkedés akkor a legkifejezettebb, ha az állat vérnyomása egyébként is alacsony volt.

a) *Bezold-reflex:*

Kis adagban (1,25—2,5 mg/kg) adva az AET jelentős vérnyomás-süllyedést és bradycardiát okoz. Ilyenkor hirtelen, meredeken esik a vérnyomás, de csakhamar visszatér a kiindulási értékre. Az egész reakció nagyon hasonlít ahhoz, amit acetylcholin (ACh) és histamin adása után látunk (1. ábra — A; 2. ábra — a; 5. ábra — a és b).



1. ábra. Különböző dózisu AET hatása a vérnyomásra. A — acetylcholinserü vérnyomás-süllyedés, B — bifázisus reakció, C — nagyobb adag hatására kezdeti vny.-emelkedés után elnyújtott vny.-süllyedés, D — ismételt adott nagy adag AET után csak vérnyomás-emelkedés.

Ez a vérnyomás-süllyedés olyan dózisu parasympatholyticummal, pl. 1 mg/kg atropinnal vagy scopolaminnal, mely hasonló nagyságú vérnyomás-süllyedést okozó ACh hatását meggátolja — kivédhető. (2. ábra.) Ugyanígy elmarad az AET depressor hatása bilaterális vagotomia után. Viszont a histamin receptorokat blokkoló phenergan 5 mg/kg-os adagja nem befolyásolja észrevehetően a vérnyomás-süllyedést.

A kis dózisok hatására fellépő vérnyomás-süllyedés tehát, kétségtelenül, parasympathicus izgalomra jön létre. Valószínűnek tartjuk, hogy az AET izgatja a szív bal kamrájában levő sensoros n. vagus végződéseket, s így kiváltja a Bezold-reflexet, ami bradycardiában és hypotensióban nyilvánul meg.

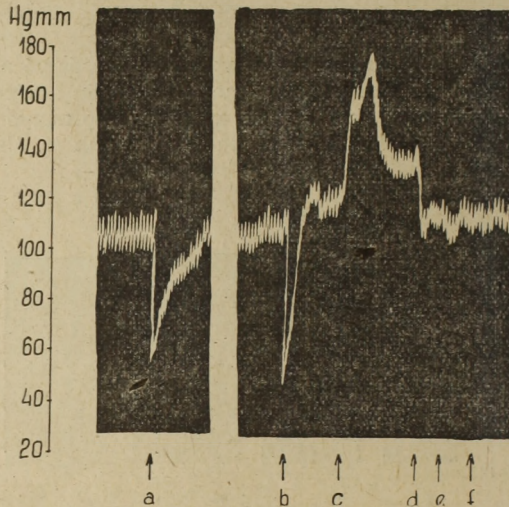
b) *Tachyphylaxia:*

Ha a 2,5—5,0 mg/kg-os adagokat rövid időközönként, sorozatosan ismétljük, az ACh-ra emlékeztető vasodepressor hatás egyre kisebb lesz, és először vérnyomás-emelkedés, majd egy egészen más természetű vérnyomás-süllyedés váltja fel (3. ábra).

Később látni fogjuk, hogy ezzel a reakcióval párhuzamosan rövidül az egyidejűleg észlelhető apnoe időtartama, majd az is teljesen megszűnik. DiStefano és munkatársai hasonló redukción figyeltek meg a bélkontrakciók amplitudójában.

c). *Tartós vérnyomás-süllyesztő hatás:*

Az AET a fentebb leírt, gyors lefolyású, parasympatholyticumokkal és vagus átvágással meggátolható vérnyomás-esés mellett létrehoz egy tartósabb vérnyomás-süllyedést is. Ez a hatás nagyobb adagok esetén, például 10—15



2. ábra. Az AET acetylcholinserű vérnyomás-süllyesztő hatása parasympatholyticumokkal (atropin, scopolamin) kivédhető (3,5 kg-os macska, chloralose+urethan narcosis). a — 2,5 mg AET, b — 0,1 μ g acetylcholin (ACh), c — 5 μ g Adrenalin (Adr), d — 1 mg Atropin (Atr), e — 0,1 μ g ACh, f — 2,5 mg AET.

mg/kg után már az első injekció adásakor tapasztalható, de jelentkezik akkor is, ha a kis AET adagokat sorozatosan ismétljük, például egymás után 5—6 ízben adunk, 5 percenként 5 mg/kg-ot (3. ábra), vagy a közepes dózisok adásánál jelentkező Bezold-reflexet parasympatholyticumokkal meggátoljuk. Ez a vérnyomás-süllyedés 4—10 percre tart az adagtól függően.

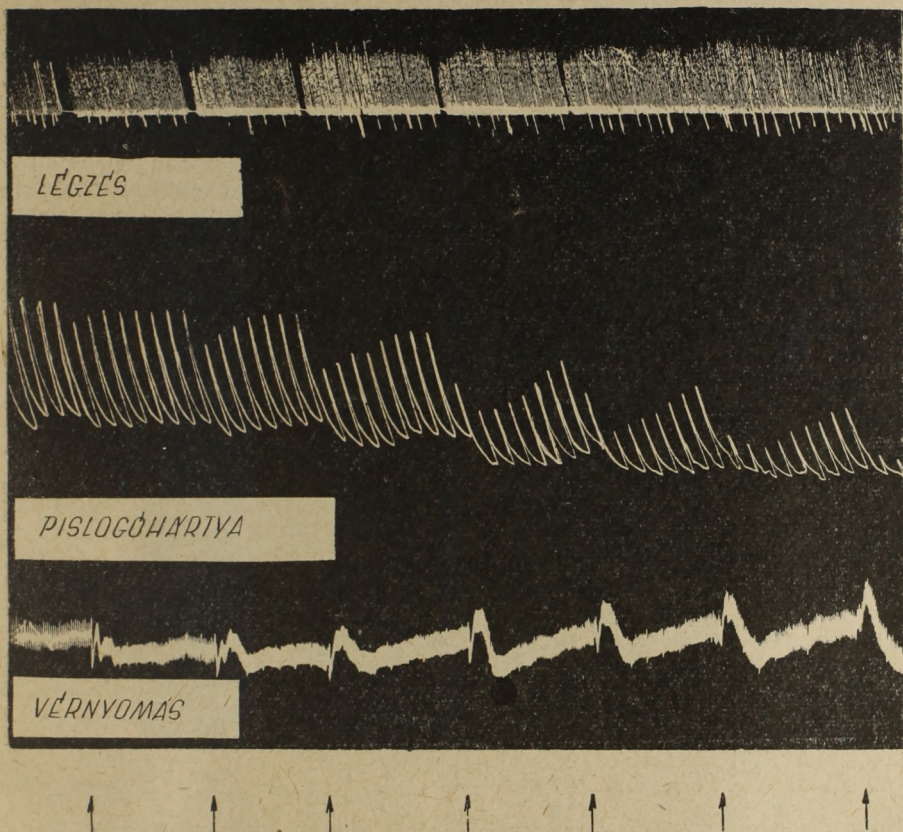
Meg kell jegyezzük, hogy túlsok AET adása után már a secunder vérnyomás-süllyesztő hatás is csökken (4. ábra — e; 5. ábra — f, g). DiStefano és munkatársai a secunder depressor hatást csak elvéve észlelték. Ezzel szemben a mi kísérleteinkben minden alkalommal kiváltható volt.

A tartós vérnyomás-süllyedés sem nagyobb dózisú parasympatholyticummal, sem antihistaminnal (phenergan) nem gátolható meg.

d) *Vérnyomás-emelő hatás:*

A kísérletek egy részében előfordult, hogy közepes vagy nagy dózisok esetén az első, gyors vérnyomás-süllyedést azonnali vérnyomás-emelkedés követte, és ezután jött létre a tartós jellegű, secunder vérnyomás-süllyedés (3 fázisú hatás). Igen szembeötlő a vasopressio, ha a primer süllyedést a már említett módon kivédjük (3. ábra; 4. ábra — a és b). Alacsony vérnyomás és elég nagy dózisok esetén az AET csak vérnyomás-emelkedést okoz (1. ábra — d; 5. ábra — f és g).

A pressor reakciót még olyan nagy effektivitású adrenolyticum sem tudja meggátolni, mint a regitin (2-N-p-tolil-N[m-hidroxilphenil]-aminoetilimidazolin). Amint a 4. ábrán látható, 3 mg/kg regitin az adrenalin pressor hatását megfordította, de 5 mg/kg AET vérnyomás-emelő hatását nem csökkentette.



3. ábra. Ismételt kis AET adagokra adott reakció változása a vérnyomáson, cummulationo a membránán és tachyphylaxia a légzésben. A nyilak 5—5 mg AET-t jelentenek. (2,7 kg-os macska, Numal+Urethan.)

A vérnyomás-emelkedés az állat dekapitálása után változatlanul létrejött.

Mínt hogy a sympathicus receptorok blokkolása, a mellékvesék lekötése és az állat dekapitálása nem befolyásolták a nagy dózísú AET-re adott pressor választ, valószínűnek tartjuk, hogy ebben az esetben direkt érhatastról van szó.

2. Az AET hatása a légzésre.

Az AET i. v. adva azonnal fellépő apnoet okoz, ami a vagusok átvágásával meggátolható. Parasympatholyticumok azonban — ellentétben a vérnyomás-süllyedéssel és bradycardiával — az apnoet nem befolyásolják.

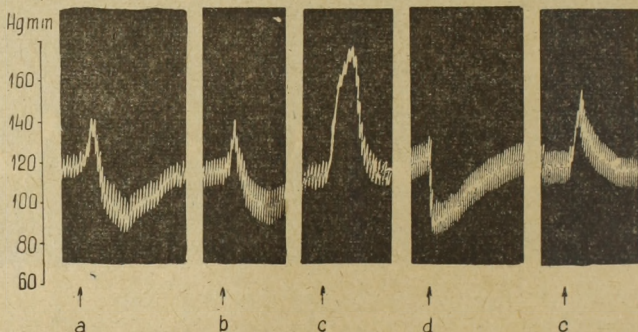
Ha a vegyület 2,5—5,0 mg/kg-os dózísait sorozatosan ismételjük, az apnoe időtartama egyre rövidebb lesz, majd teljesen megszűnik (3. ábra). Ugyancsak azonnal megszűnik akkor is, ha 1—2 kis dózís után egyszerre nagyobb adagot, például 10 mg/kg-ot adunk.

3. Az AET ganglion bénító hatása.

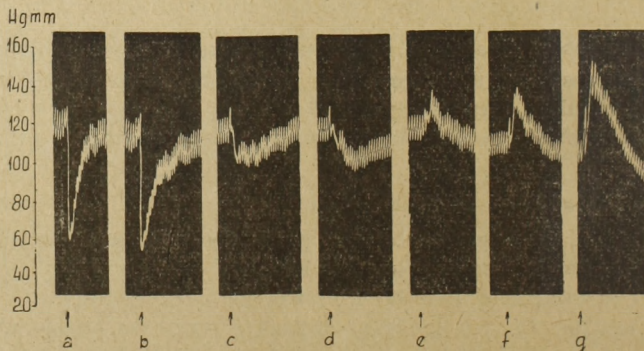
a) *Vérnyomáson*: Már említettük, hogy az AET secunder vérnyomás-süllyesztő hatását sem sympatho- vagy parasymphatholyticumokkal, sem antihistaminokkal nem lehetett befolyásolni. Feltehetően ez a magasabb dózisoknál létrejövő hatás, ganglion bénulás következménye. Ezt a feltevést megerősíti az is, hogy 10—15 mg/kg AET 90—100 százalékban meggátolja a tetramethylammonium (TMA) vérnyomás-emelő hatását, amely ganglionaris excitatio. Kisebb AET dózisoknál a ganglion inhibitor komponens még nem jelentkezik, ezért a TMA vny. emelő hatása sem változik meg.

Histamin és ACh vérnyomásra gyakorolt hatását az AET nem befolyásolja. Néha fokozza az adrenalin által kiváltott vérnyomás-emelkedést, ami szintén jellemző a ganglion bénítókra.

b) *Pislogóhártyán*: 2,5—5,0 mg/kg AET enyhén gátolja a macska pislogóhártyájának mesterséges praeganglionaris izgatásra bekövetkező összehúzódásait. Ismételt injekciók hatására a ggl. cerv. sup. gátlása fokozatosan erősödik, egyre nagyobbfokú és egyre tartósabb lesz. Ezzel párhuzamosan csökken a membrana nictitans normalizálódó kontrakcióinak nagysága is. Több kísérlet-



4. ábra. Atropinozott macskán (1 mg/kg) az AET vérnyomás-emelkedést okoz, melyet secunder vérnyomás-süllyedés követ. Az emelkedés Regitinnel, a vny.-süllyedés Phenergannal nem befolyásolható. a — 5 mg AET, b — u. a. 5 mg Phenergan után, c — 5 μ g Adr, d — u. a. 3 mg Regitin után, e — 5 mg AET változatlanul emel. (3,5 kg-os macska, chloralose+urethan narc.)

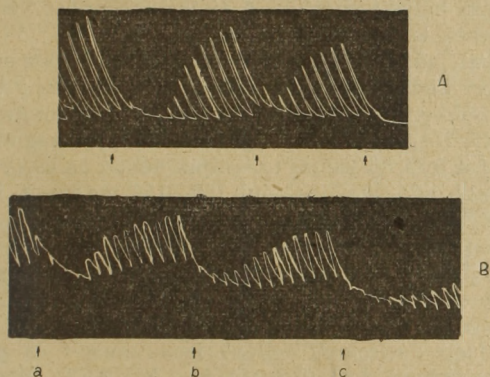


5. ábra. Ismételten adott különböző AET dózisok hatása a vérnyomásra, a — 1,25 mg, b — 2,5 mg, c — 1 mg Atr után 1,25 mg, d — 2,5 mg, utána 3-szor 2,5 mg; majd e — 2,5 mg, f — 5 mg, g — 10 mg AET. (2,7 kg-os macska, chloralose+urethan narc.)

ben, nagyobb dózisu AET azonnal, teljesen meggátolta az összehúzódásokat (6. ábra — a), ugyanakkor jelentős relaxatio következett be. Ezen utóbbi észlelés megerősíteni látszik DiStefanóék véleményét, hogy az AET nemcsak a gangliont blokkolja, ha nem direkt inhibitor hatással is rendelkezik a membránán.

Egyébként minél erősebb a pislogóhártya gátlása, annál intenzívebb a sekunder vérnyomás-süllyedés és annál hamarabb szűnik meg az apnoe (3. ábra).

20 mg/kg AET körülbelül 5 mg TEA-val azonos ganglion bénító hatással rendelkezik (6. ábra — B).



6. ábra. Az AET ganglion-blokkoló hatása macska membrana nictitansán. A — (3,9 kg-os macska, chloralose+uretan narc.) a két első nyílnál 10—10 mg, a harmadiknál 15 mg AET vagotomia után. B — (2,6 kg-os macska, chloralose+urethan narc.) a — 20 mg AET, b — 5mg TEA, c — 10 mg TEA.

4. Extrem dózisok hatása.

Extrem nagy dózisu, például 25 mg/kg vagy ennél több AET i. v. infusioja izomremegést és görcsöket okoz, melyek a felső végtagokról fokozatosan lefelé terjednek, és végül az állat elpusztulásához vezetnek. Közvetlenül az AET előtt vagy után adott 50—100 mg/kg CaCl_2 -al sem a convulsiokat, sem az állat elpusztulását nem lehetett megakadályozni.

Discussio

Kis dózisu AET-nek cholinergiás hatása van. Valószínűleg a n. vagus bal kamrai sensoros receptorainak izgatásával kiváltja a Bezold—Jarisch reflexet, ami bradycardiában, vérnyomás-süllyedésben és apnoeban nyilvánul meg. Az apnoe kivételével ezek a tünetek a szokásos parasympatholyticumokkal (atropin, scopolamin) kivédhetők.

Sorozatos és nagy AET adagok esetében a fenti hatás nem jelentkezik, mert ilyenkor ganglion-bénulás következik be, amely a reflex megnyilvánulását lehetetlenné teszi. A ganglion bénító hatást, nem előzi meg ganglion stimuláció, amint azt a MEA-nál (mercaptoethylamin), az AET alapvegyületénél leírták. (17) A ganglion bénulás eléggé kifejezett, elnyújtott vérnyomás-süllyedést okoz, és a TMA (tetramethylammonium) pressor hatását felfüggeszti. Az ingerület áttevődés gátlása a ganglion cervicale superiusban a mesterségesen ingerelt pislogóhártya összehúzódásainak csökkenését vagy teljes megszűnését eredményezi.

A vegyület sorozatos adás esetén felhalmozódik. Így már 5 mg/kg is ganglion bénító hatású lesz, ha egymás után 5—6-szor adjuk. A kumulációval párhuzamosan nő, bizonyos fokig, a vérnyomás-süllyedés mértéke is.

Erdekes, hogy DiStefano és munkatársai ezt a ganglion bénulással összefüggő sekunder vérnyomás-süllyedést csak néhány kísérletükben észlelték. Nálunk kivétel nélkül, minden esetben jelentkezett. Arra gondoltunk, hogy az eltérő eredmények abban lehetnek magyarázatukat, hogy ők urethán+dial (diállilbarbitursav) anaesthesiát, mi pedig urethán+chloralosect használtunk. Ezért, ellenőrzésképpen néhány kísérletünkben a chloralosect numallal (allil-sopropilbarbitursav) helyettesítettük. A tipikus sekunder vérnyomás-süllyedést ezekben az esetekben is megkaptuk.

Az AET ismételt adásánál nemcsak a parasymphathicus eredetű vérnyomás-süllyedés, hanem az apnoe is megszűnik. Sőt DiStefanóék még a bélcontractiók amplitudójának csökkenését is észlelték. Talán ezzel magyarázható Overman és munkatársa (15) megfigyelése, hogy (macaca mulatta) majmokban az AET 250 mg/kg-os dózisa toxicus, de jól tolerálják abban az esetben, ha előtte ismételtén kaptak kisebb adagokat, például 100—150 mg/kg-ot. Ez a 250 mg/kg-os adag jól védte az állatokat absolut letális dózisú besugárzás halálos következményeivel szemben. Mindebből az a következtetés vonható le, hogy embereknél is célszerűbb lesz a AET-t nem egyszerre, az optimális sugárvédő mennyiségben adni, hanem több részletben, kis adaggal kezdve és fokozatosan emelni a dózist a kívánt szintre.

Az extrem nagy dózisoknál fellépő izomremegés és görcsök lehetnek a Ca ionok megkötésének következményei. Az AET ugyanis, valószínűleg éppúgy komplexképző, mint több más protectív anyag, például a MEA, a diaethylthiocarbamat stb. Ezen feltevés ellen szól azonban az a megfigyelésünk, hogy közvetlenül az AET után adott nagy adag CaCl₂-oldat sem az izomremegést, sem az állat elpusztulását nem akadályozta meg.

Az elvégzett vizsgálat során nem észleltük a vegyület olyan pharmacológiai tulajdonságát, mely a sugárvédő hatást kielégítően magyarázná. Ezért egyelőre el kell fogadnunk Doherty és munkatársai (16) véleményét, hogy az AET hatása egy intramolekuláris átalakulással képződő mercaptoethylguanidinnek (MEG) a radiolysis során keletkező gyökök iránti fokozott affinitásán alapszik. A hatásmechanizmussal kapcsolatban további vizsgálatokat végeztünk, melyről következő közleményünkben fogunk beszámolni.

IRODALOM:

1. Bacq, Z. M. and P. Alexander: Fundamentals of Radiobiology. London. Butterworths Scientific Publications — 1955, 290—327. — 2. Sapiro, N. I.: Eksperimentalnoje izucsenyje gyejsztvija ionyizirujucsej ragyiacii na mlekopitajucseih. Ocserki po ragyobiologii. Pod red. prof. A. M. Kuzina. Izdatvelsztvo Akademijsz Nauk SzSzsZR. Moszkva — 1956, 97—150. — 3. Bacq, Z. M.: Chemischer Strahlenschutz. B. Rajewsky: Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes. Verlag G. Braun. Karlsruhe — 1957, 177—187. — 4. Ellinger, F.: Medical Radiation Biology. Charles C. Thomas Publisher. Springfield — Illinois — USA. 1957, 413—432. — 5. Romancev, E. F. i A. V. Szavics: Himicseszkaaja zascita ot gyejsztvija ionyizirujucsej ragyiacii. Medgiz — 1958 — Moszkva. 43—141. — 6. Pihl, A. and L. Eldjarn: Pharmacological aspects of ionizing radiation and of chemical protection in mammals. Pharmacological Reviews, 10/4. 437—474, 1958. — 7. Patt, H. M., E. B. Tyree, R. L. Straube a. D. E. Smith: Science, 110:213, 1949. — 8. Bacq, Z. M. u. Herve, A.: Strahlentherapie, 95: 215, 1954. — 9. Koch, R. u. U. Hagen: IV. Intern. Conf. on Radiobiology. Cambridge — 1955. Hozzászólás. — 10. Doherty, D. G., W. T. Burnett Jr. a. R. Shapira: Rad. Res., 7:13, 1957. — 11. Limperos, G.: Science, 112:86, 1950. — 12. van Bekkum D. W. a. J. de Groot: Progress in Radiobiology. Oliver and Boyd. London — 1956. 243—248. — 13. Sztanyik L. és Mándi E.: Közlés alatt. — 14. DiStefano, V., D. E. Leary a. D.

G. Doherty: J. Pharm. Exp. Ther., 117:425, 1956. — 15. Crouch, B. G. a. R. R. Overman: Science, 125:1092, 1957. — 16. Shapira, R., D. G. Doherty a. W. T. Burnett Jr.: Rad. Res., 7:22, 1957. — 17. Goffart, M. a. Paton, W. D. M.: Archiv Internat. de Physiol. et de Biochim., 63:477, 1955.

Майор мед. сл. д-р Ласло Станик и д-р Лайош Дьердь:

ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРЕПАРАТАМИ ЗАЩИТНОГО ОТ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ

2. Сообщение. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ АЕТ

Dr. L. Sztanyik Major d. San. und Dr. L. György:

UNTERSUCHUNG MIT STRAHLENSCHUTZPRÄPARATEN, II. MITTEILUNG. DIE PHARMAKOLOGISCHEN WIRKUNGEN DES АЕТ.

Az Országos Rheuma és Fürdőügyi Intézet kórszövettani laboratóriumának (Farkas Károly, az orvostudományok doktora) és az Egyesült Gyógy- és Tápszergyár közleménye.

Terápiás kísérletek subletális röntgendózissal besugárzott állatokon

II. Különböző cukrok szerepe a sugárbetegség gyógyításában

Írta: Tanka Dezső dr., Vincze András és Binder Gyula

A cukrok a szervezet detoxikáló folyamataiban elfoglalt jelentős szerepe már régóta ismeretes (*Schmiedeberg, Mayer, (1) Sundvik (2)*). A hatás mechanizmusára felállított hipotézisek igen hasonlóak. *Schmiedeberg* és *Mayer* (1) a detoxikáció menetét úgy képzelte el, hogy a cukrokból a szervezetben rögtön ursav keletkezik, a detoxikálendő anyag ehhez kapcsolódik (pl. kámfor, fenol stb.) és a vesén keresztül kiürül a szervezetből. *Sundvik, (2) Fischer* és *Piloty* (3) elképzelése az előzőtől csak abban különbözik, hogy a cukrok glycosidákon keresztül alakulnak át ursavakká. Az átalakulást a glycuronidase katalizálja.

A cukroknak a máj megbetegedéseiben talált jó hatása közismert. A hatásmechanizmust részben a fentiekhez hasonlóképpen képzeljük el.

Vincze és *Binder* (4) a cukrok sugárzásra bekövetkező változásait vizsgálva azt találták, hogy a cukrok vizes oldatban sugárzás hatására a megfelelő ursavvá alakulnak át. Hasonló eredményekkel találkozunk *Phillips* (5) közleményében is.

Ez az észlelés igen jelentősnek látszott, hiszen a szervezeten belül a májban lejátszódó detoxicatív folyamatok egy része, mint már fent említettük, a cukrok részben hasonló átalakulása útján megy végbe.

A cukoroldatok sugárvédelemben betöltött hatásmechanizmusáról egyelőre csak hypothesiseket állíthatunk fel:

1. Folyadékpótlás.
2. Elősegítik a szervezet detoxikáló folyamatait.
3. Gátolják a sugárreakció megindította proteolizist.
4. A denaturáló hatás ellen védik a fehérjéket.

Bármelyiket is nézzük, meg kell állapítani, hogy valószínűen a védés mechanizmusa nem egyoldalú, hanem komplex folyamat.

A különböző cukrok sugárreakciókat befolyásoló hatásával már régen foglalkoztak. Ugyancsak régóta ismeretes, hogy a röntgen kártétel cukor adásával befolyásolni lehet, szénhidratok vagy azok anyagcsere produktumai az élő szövetek sugárérzékenységét megváltoztatják. (6, 7) *Holzknicht* (8, 9) szerint az i. v. adott szőlőcukor hatására a rákos szövet úgy viselkedik therapiás besugárzáskor, mintha sarcomás szövet lenne.

Az utóbbi időben *Loiseleur* és munkatársai (10—14) foglalkoztak a glycose sugárvédő hatásával, azt találták, hogy a fent ismertetett, tumorszövetre gyakorolt hatással ellentétben a glycose-injekció védőhatást gyakorolt az egészséges besugárzott állatokra. *Loiseleur* vizsgálataival egyértelmű *Kahn* (15) kísérlete is, mely szerint nagy adagokban alkalmazott szőlőcukor növelte az állatok túlélését egészséges besugárzás esetében. *Krönig* és *Sigmund* (16) saccharose etetésével ért el jó eredményt.

Ezekkel a vizsgálatokkal ellentétben *Bacq* és *Hervé*, (17) valamint *Duplan* és *Rosenberg* (18) sem a glycoset, sem a fructoset nem találta jó védőhatásúnak. Eredményeiket *Langendorff* és munkatársai (19) kísérletei megerősítik.

Loiseleur és munkatársai, (13) ha a kísérleti állatok vércukorszintjét mesterségesen megemelték, akkor az állatok bőrének sugárreakciója csökkent, ha a vércukorszintet insulinnal csökkentették, a sugárreakció mértéke nőtt.

Louran és *Lartique* (20) a vércukorszint viselkedését vizsgálták besugárzott állatokon. Kísérleteik szerint besugárzott állatok vércukorszintje sugárzás után emelkedik, a legmagasabb szintet a 19-ik napon találták. Ha az állatoknak napi 15 g cukrot adtak, akkor az emelkedés a sugárzás után már a második nap kezdődött és a maximuma a 13-ik napon volt.

Hollaender, *Stapleton* és *Martin* (21) *E. coli* törzs sugárérzékenységét csökkenteni tudta, ha a bacteriumokat szőlőcukor tartalmú húslevesben tenyésztette. A sugárérzékenység csökkenése még akkor is fennállott, ha főlös oxigénben sugározta be a bacterium tenyészeteket.

Nemcsak a szőlőcukrot, hanem a levulose (fructose) is vizsgálták a sugárkárosodás gyógyításában.

A májparenchyma megbetegedéseinel *Schneiderbauer* (22) a levulose jó hatásúnak találta. *Takata* (23) újabb vizsgálatai szerint a fructose sokkal jobb hatású, mint a dextrose májmebetegedések esetén. Számos adat szól amellett, hogy a máj károsodásával számolni kell teljestestet érő ionizáló sugárzás hatására.

Fochem (24, 25) előzetesen tengerimalacokon, majd therapiás röntgenbesugárzott betegeken próbálta ki a levulose (*Levosan*) therapiás hatását. Azt találta, hogy *Levosan* adására a röntgenkateres betegek jól reagáltak, a leukocytaszámuk és testsúlyuk sem csökkent. Irodalmi adatok szerint sugárkárosodás esetén nem csak májvédő szerepe van a levulosenak, hanem a vérképzőrendszer regenerációját is elősegíti (*Wachler*, *Hample* (26)).

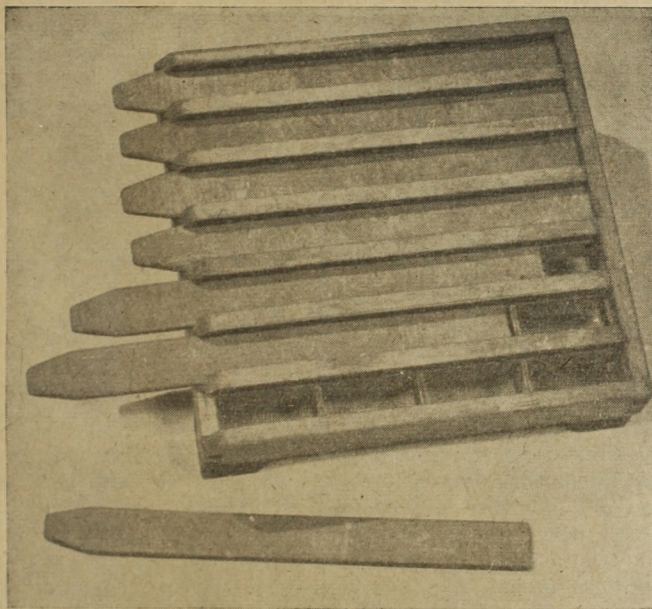
Saját, serumfehérjéken in vitro végzett vizsgálataink szerint a dextrose és fructose kedvezően befolyásolta a serumfehérjék sugárzásra bekövetkező elváltozásait. (27)

Az irodalom áttanulmányozása tehát nem nyújtott tiszta képet arról, hogy van-e a különböző cukroknak valamilyen ionizáló sugárzás elleni védőhatása. In vitro végzett kísérleteink igen pozitív választ adtak, s szükségesnek tartottuk tehát, hogy in vivo is megvizsgáljuk a dextrose és fructose hatását a sugárkárosodás kialakulására.

Vizsgálati módszerek

Kísérleteinket fehér, egyenlően elosztott him és nőtény egereken végeztük. Az állatok két különböző törzsből származtak. Átlag súlyuk 15–20 g volt. A felhasznált kísérleti állatok száma 300. Az állatokat a szokásos diétán tartottuk.

A sugárzást Siemens Stabilivolt mélytherapiás röntgenkészülékkel végeztük. Sugárzási adatok: 180 kV, 15 mA, 50 cm focus, 0,5 mm Cu szűrő, a gép percenkénti légdózis teljesítménye 45 r. Az állatokat 300 r-el sugároztuk be, ami DL 65–75/30 napnak felelt meg az I. törzsnél, DL 45–55/30 napnak pedig a II. törzsnél. Az állatok besugárzása egy általunk szerkesztett kalodában történt. A kalodában egyszerre 28 állatot tudunk besugározni.



1. ábra

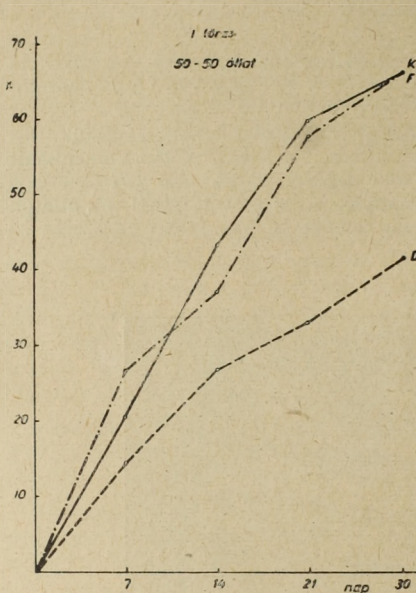
Az egereknél a vizsgálandó oldatokat intra peritoneálisan alkalmaztuk. Kísérleteinkhez 10 százalékos dextroset és 10 százalékos fructoset használtunk. Ezekből az oldatokból 0,40 ml-t adtunk 1–1 egérnek.

A vizsgálandó cukoroldatokat az egereknek sugárzás után fél órával és ezt követően három napig adtuk.

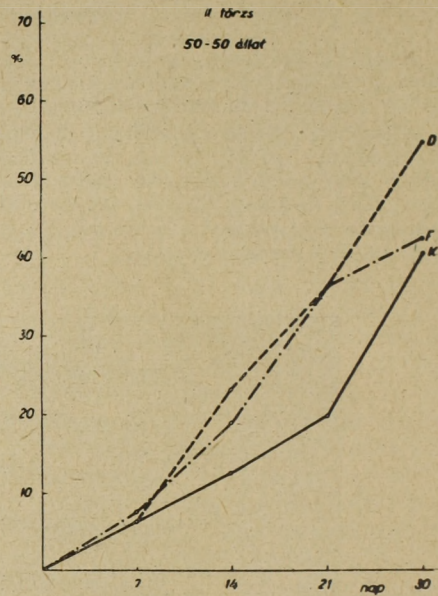
Az állatok elhullását 30 napig figyeltük, úgy, hogy a sugárzás napját vettük első napnak. Az állatok 7., 14., 21., 30-ik napra számított százalékos elhullását vonal-diagrammon ábrázoltuk.

Kísérletek

Kísérleteinket két törzsből vett állatokon végeztük. Egy-egy kísérleti csoportban 50–50 egér volt. A 2., 3. ábra egy-egy törzshöz tartozó kísérleti csoportok összegezését mutatja.



2. ábra



3. ábra

Megbeszélés

Mint ezt a bevezetőben is ismertettük, irodalmi vita folyik a cukrok sugárvédőhatása felett. Kísérleteink szerint mindkét tábornak igaza van. Amint a fenti ábrákból (2., 3. ábra) látjuk, két különböző törzsből vett állatsoportokon vizsgálva a dextrose és fructose védőhatását, azt találtuk, hogy míg az egyik törzsrre nézve a dextrose jó védőhatással bírt, addig a másik törzsrre nemcsak hogy hatástalannak bizonyult, hanem még rontotta is a kontrollhoz viszonyított elhullást. Mindkét kísérletből azonban egyöntetűen kitűnik, hogy a fructose hatástalan, s így kísérleteinkkel nem tudtuk igazolni *Fochem*, (24, 25) vizsgálatait. Míg in vivo tehát jelentős különbség van a fructose és dextrose között, a különbséget in vitro kísérleteinkkel nem tudtuk ilyen szembe-tűnően igazolni. (27)

Louran és *Lartique* (20) kísérletei szerint besugárzott állatok vércukorszintje emelkedik. Ha összevetjük ezt az eredményt a saját kísérleti eredményeinkkel, akkor feltételezhetjük, hogy a sugárzás utáni vércukorszint emelkedés a szervezetnek valószínűleg saját védekezési módja, s ezt elősegítjük dextrose adásával, azonban ezt a hatást nem minden egértörzsen figyelhetjük meg.

Figyelemre méltó a két egértörzs különböző sugárérzékenysége is. Míg az egyik törzsnak a 300 r teljestest besugárzás DL/65—75/30 napnak felelt meg, addig a másik törzsnak ez a dózis csak DL/45—55/30 nap volt. A kisebb sugárérzékenység ellenére sem mutatkozott a II. törzsnél a dextrose védőhatásának. Ennek a jelenségnek a magyarázatát nem tudjuk megadni, legfeljebb csak feltevésekre szorítkozhatunk. Lehetséges, hogy a két törzs anyagcseremértéke különbözött egymástól. A táplálkozási faktort kizárhatjuk, mivel a kísérleteket parallel végeztük, így mind a két csoportba tartozó állatok egyforma étrenden

élték már a kísérlet kezdete előtt két héttel. Felmerülhet azonban az a kérdés is, hogy a cukor védőhatását csak bizonyos károsodási fokon fejti ki, hiszen kisebb károsodás esetében a hypophysis-mellékvese rendszer is kevésbé károsodik, így a cukoradás túlterhelést, anyagcserefokozódást jelenthet.

A cukrok védőhatásmechanizmusáról egyelőre csak elképzeléseink vannak. Ennek mechanizmusát elkövetkezendő kísérleteinkben fogjuk vizsgálni.

Összefoglalás

Rövid irodalmi áttekintést adtunk a cukornak a máj detoxicatív folyamataiban és a sugárkárosodás gyógyításában elfoglalt szerepéről. Megállapítottuk, hogy a dextrosznak egértörzstől függő sugárkárosodást védő hatása van. A védőhatásmechanizmusát a vércukorszint megemeléssel és a máj védésével magyarázzuk. A két különböző törzs közti eltérő viselkedés magyarázatának lehetőségeit tárgyaljuk. Kísérleteinkben nem tudtuk a fructose jó védőhatását igazolni.

IRODALOM:

1. Schmiedeberg, O., Mayer, H.: Z. Physiol. Chem. 3, 442:15, 179, 186, 1879. —
2. Sundvik, E.: Jahresb. Tierchem. 16. 76:30, 86, 186, 1886. — 3. Fischer, E., Piloty, O.: Bl. dent. Chem. Ges. 24, 521:187, 1891. — 4. Binder Gy., Vincze A.: MTA. Közp. Fiz. Kut. Int. Közl. 5, 3:364—378, 1957. — 5. Phillips: Nature 173, 4413, 1044—1045, 1954. — 6. Mayer, E. G.: Klin. Wschr. 1926:1519. — 7. Mayer, E. G.: Strahlenther. 23:604, 1926. — 8. Holzknacht, G.: Acta Radiol. 5:561, 1926. — 9. Holzknacht, G.: Am. J. Roentgenol. 17:332, 1927. — 10. Loiseleur, J., Baclesse, Fr.: C. R. Soc. Biol. 141:743, 1947. — 11. Loiseleur, J., Baclesse, Fr.: C. R. Soc. Biol. 141:1160, 1947. — 12. Loiseleur, J., Velley, G.: C. R. Acad. Sci. 230:2132, 1950. — 13. Loiseleur, J., Velley, G.: C. R. Acad. Sci. 231:182, 1950. — 14. Loiseleur, J.: Ann. Inst. Pasteur, 84:1001, 1950. — 15. Kahn, J. D.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 78, 2:468, 1951. — 16. Krönig, F., Sigmund, R.: Zschr. Naturforsch. 10 b:322, 1955. — 17. Bacq, Z., Herve, A.: Strahlenther. 95, 2:215—237, 1954. — 18. Duplan, J. F., Rosenberg, A. J.: C. R. Acad. Sci. 239:116, 1954. — 19. Langendorff, H., Koch, R., Hagen, U., Scharnbeck, H.: Strahlenther. 99, 1:121—128, 1956. — 20. Louran, M., Lartique, O.: Arch. Sci. Physiol. 4, 2:197—208, 1950. — 21. Hollaender, A., Stapleton, G. E., Martin, F. L.: Nature 167, 4238:103, 1951. — 22. Schneiderbauer: Wien. Klin. Wschr. 8, 1950. — 23. Takata, M.: Tohoku J. Exp. Med. 2:459. — 24. Fochem, K.: Strahlenther. 93:307—316, 1954. — 25. Fochem, K.: Strahlenther. 93:466—472, 1954. — 26. Wachtler, F., Hampel, K.: Wien. Med. Wschr. 1952:1003. — 27. Vincze A., Binder Gy., Tanka D.: Honvédorvos 9, 3—4:157—160, 1957.

Д-р Деже Танка, Андраш Винце и Дьула Биндер:

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ ОБЛУЧЕННЫХ РЕНТГЕНОВЫМИ ЛУЧАМИ В СУБЛЕТАЛЬНОЙ ДОЗЕ II. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ САХАРОВ В ТЕРАПИИ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Авторами дается краткий литературный обзор о роли сахара в детоксикационных процессах печени и в лечении лучевого поражения. Было установлено, что виноградной сахар имеет защитное от ионизирующего излучения действие в зависимости от племени мышей. Механизм защитного эффекта объясняется повышением уровня сахара крови и защитой печени. В статье трактуются возможности объяснения разного поведения двух племен. В экспериментах не удалось подтвердить защитное влияние фруктового сахара.

Dr. D. Tanka, A. Vincze und Gy. Binder:

THERAPEUTISCHE VERSUCHE AN MIT SUBLETALER RÖNTGENDOSIS BESTRAHLTEN TIEREN.

II. DIE ROLLE DER VERSCHIEDENEN ZUCKERARTEN IN DER HEILUNG VON STRAHLENKRANKHEIT.

Zusammenfassung:

Verfasser geben eine kurze übersicht des Schrifttums über die Rolle der Dextrose bei der Heilung entgiftender Leberprozesse und der Strahlenschäden. Sie stellen fest, dass die Dextrose eine je nach dem Mäusestamm unterschiedliche Schutzwirkung gegen Strahlungsschäden ausübt. Den Mechanismus dieser Schutzwirkung erklären Verfasser mit der Erhöhung des Blutzuckerspiegels und mit der Schutzfunktion der Leber. Auch werden die Möglichkeiten für die Erklärung des Unterschiedes im Verhalten der beiden verschiedenen Stämme behandelt. Es gelang den Verfasser nicht, durch die Versuche die gute Schutzwirkung der Fruktose nachzuweisen.

Az explozív dekompresszió kísérletes vizsgálata

Írta: **Halm Tibor** dr. orvosalezredes,
az orvostudományok kandidátusa.

Az emberi szervezetet körülvevő túlnyomásnak *robbanásszerű* csökkenése a repülés jelen napjainak és közel jövőjének egyik legidősebb és még eléggé meg nem oldott repülés-életlani problémája. Ez készített bennünket is, hogy lehetőségeinkhez mérten modell- és állatkísérletek elvégzésével a gyakorlatban előttünk eddig ismeretlen kérdéshez közelebb jussunk. Egyébként munkánk az adja meg jelentőségét, hogy a külföldi szakirodalomban ismertett állatkísérletekhez képest viszonylag a legnagyobb robbanási felületet és a legnagyobb fizikai megterheléseket alkalmaztuk.

Mielőtt rátérnénk kísérleteink részletezésére, röviden vázoljuk a kérdés repülés-életlani jelentőségét, elhagyva egyéb gyakorlati vonatkozásait (búvár-, kesszonmunka).

Az ember 12 000 méter felett, vagyis kb. 1/6 atmoszféránál kisebb nyomás alatt még tiszta oxigén-légzés esetén sem képes tartózkodni. Ezért alkalmazzák a repüléstechnikában a túlnyomásos elvet, amelynek lényege az embert körülvevő közvetlen térnek a légmentes elzárása ún. túlnyomásos kabin vagy túlnyomásos ruha segítségével. Ha a túlnyomás valamilyen technikai oknál fogva vagy harci tevékenység révén *hirtelen* megszűnik, úgy ezen folyamat alatt olyan rohamosan változó környezeti nyomásnak van kitéve a szervezet, amelynek életlani hatásával feltétlenül foglalkoznia kell a kísérletes orvostudománynak.

Az explozív dekompresszió — mivel állandó hőmérséklet esetén a térfogat fordítottan változik a nyomással — veszélyezteti a szervezet mindazon részeit, amelyekben nagyobb mennyiségű gáz vagy levegő van. Ezek a gyomor-bélrendszer, a tüdő, az orr-melléküregek és a középfül. Mivel ép viszonyok között a középfülnek és az orrmelléküregeknek szabad közlekedésük van a levegővel, a bennük hirtelen táguló levegő nyílásaikon át távozza, nem fenyegeti ezek épségét. Ha a hangrészlet és az egyén a kilégzési fázisban van, a tüdőben kitáguló levegő könnyedén eltávozik. Zárt hangrészlet esetén és belégzési állapotban súlyosan sérülhet a tüdő állománya a növekvő intrapulmonális nyomás folytán. A hirtelenül táguló gyomor-bélgázok fájdalmas feszüléseket okozhatnak, melyek néha shockszerű reakciót válthatnak ki, amennyiben nem tudnak természetes úton távozni. A hasüregben bekövetkező hirtelen tágulás a rekeszt erősen felnyomja.

Az explozív dekompresszió veszélyeit különbözőképpen ítélték meg. Eleinte, míg tisztán elméleti elgondolások alapján foglalkoztak a kérdéssel, úgy gondolták, hogy hatása a szervezetre végzetes. Ezzel szemben ma az általános vélemény, amit emberen végzett megfigyelések és állatkísérletek is bizonyítanak, hogy az explozív dekompresszió kockázata nem nagy, mert még tengerszinti nyomásról 15 000 méteren uralkodó alacsony nyomásra való hirtelen kiegyenlítődé is jól elviselhető, ha a kiegyenlítődé után nyomban 100 százalékos oxigént kap az egyén túlnyomás alatt.

Az elmondottak alapján és elvégzett állatkísérleteink nyomán az explozív dekompresziót — anélkül, hogy a emberi szervezetre vonatkoztatnánk bármit is kísérleteinkből — nem tartjuk minden kockázat nélkül valónak, amennyiben a fizikai körülmények olyan extrém értékűek, mint amilyeneket magunk szabtunk kísérleteinkben. Mivel az elszüvedett élettani megterhelések éppen a kísérletekben alkalmazott fizikai feltételek függvényei, a következőkben ezeket fogjuk kissé részletesebben ismertetni.

Kísérleteinkhez egy nyitott kis kamrát helyeztünk egy nagy kamrába. A nagy kamra szivattyúval van összekötve. A nagy kamrában tartózkodó kísérletező a kívánt alacsony nyomáson elzárja a kis kamrát s a zsilipen keresztül távozik a nagy kamrából. A szivattyú tovább ritkítja a nagy kamra légerét. Így az elzáráskor lehet például a kis kamrában 1/2 atmoszféra nyomás, ami megfelel körülbelül 5500 méternek, míg a külső nagy kamrában például 1/6 atmoszféra, vagyis körülbelül 13 000 méternek megfelelő nyomás. A gyakorlati analógiában a kis kamra megfelel a túlnyomásos kabinnak, míg a nagy kamra légtere a repülési magasságnak. A kísérleti jelenség előállításához feladatunk, hogy a nyomáskülönbséget a lehető leggyorsabban kiegyenlítsük. Az explozív dekompreszió létrehozásához a kis kamrán olyan folytonossági hiányt kell hirtelenül létrehozunk, amelyen keresztül a légnyomáskülönbség a lehető leggyorsabban ki tud egyenlítődni. Mivel mind a kísérleti berendezést, mind pedig a kísérlet menetét magunknak kellett kidolgoznunk, illetve előállítanunk, ezért a következőkben először magát a kísérleti berendezést, az explozív dekompresziós kamránkat, majd a robbantási technikánkat és az ezzel kapcsolatos méréseinket, valamint ezek kapcsán végzett megfigyeléseinket fogjuk közölni.

A kis kamra 3 mm falvastagságú, 80 liter űrtartalmú fekvő vashenger, melynek mindkét fedelét két-két billenő csavar szorítja oda a kamra testéhez. Az ajtók légmentes záródását az érintkező felületeken gumitömítések biztosítják. Az ajtókon csaknem az egész ajtófelületet kitevő ujjnyi vastag, átlátszó plexiüveg biztosítja, hogy az egész kísérlet tartama alatt a kísérleti állatok jól megfigyelhetők legyenek. A kamra oldalán a levegő vagy esetleges gázok be- vagy kiengedésére egy-egy csap látható. Az elektromos átvetések egy többerű kábel átvezetését biztosító csatlakozó teszi lehetővé. A kamra tetején látható a biztonsági szelep és egy-egy nyomásmérő (egyik az alacsony nyomás, másik a túlnyomás mérésére). A tetején levő plexiablakon keresztül a kamrában levő állatokat tudjuk megvilágítani.

Ahhoz, hogy az explozív dekompresziót keresztül vihessük, bizonyos szempontokat kellett megfontolás tárgyává tennünk. Ugyanis a kamra egyik végének befedésére olyan anyagot kellett választanunk, mely membránszerű és az alábbi követelményeket elégíti ki:

1. megfelelő szilárdsággal kell rendelkeznie ahhoz, hogy a kísérleteknél alkalmazott különféle nyomáskülönbségeket kibírja;
2. léghatlanak kell lennie ahhoz, hogy a nyomáskülönbséget létre tudjuk hozni;
3. A membránnak, lehetőség szerint, átlátszónak kell lennie, hogy a légnyomás kiegyenlítése előtti jelenségek a kamrában jól megfigyelhetők legyenek;
4. fontos, hogy kívánatra a kis kamra és a nagy kamra közti nyomáskülönbség kiegyenlítését a másodpercek kis töredékei alatt létre lehessen hozni, tehát az úgynevezett robbanás rövid ideig tartson.

Az említett feltételeknek megfelelni látszott a hirtelen lobbanással eléző röntgenfilm, melyet elektromos úton gyújtottunk meg. Ez azonban sokszor

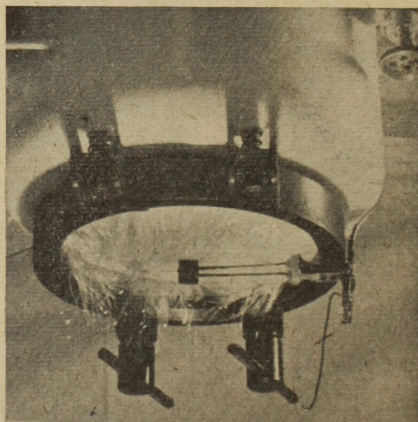
körülményes és veszélyes volt, amikor például a kísérleteknél jelentkező hipoxia csökkentésére oxigénnel töltöttük kamránkat. Sokkal megfelelőbbnek bizonyult az irodalomban többek által is ajánlott celofán papír, mely megfelelő méretezés esetén a fenti követelményeknek kiválóan megfelelt. A kereskedésben kapható háztartási celofán azonban nem bizonyult elég szilárdnak, ezért a gyárban vastagabb íveket rendeltünk.

A kísérletekhez választott „viszkóz eljárással” előállított celofán lapok vastagsága körülbelül 0,05 mm s azokat felhasználás előtt száraz helyen tároltuk. A választott celofánlapokat úgynevezett repesztési próbáknak vetettük alá, repesztő szilárdságuk meghatározására, illetőleg annak megállapítására, hogy a kísérleteknél mutatkozó nyomáskülönbségeket kibírják-e, vagy esetleges inhomogenitások nem zavarják-e a robbantások egyenletességét.

A repesztő vizsgálatok alapján kapott eredményeket átszámítva, egy 260 mm átmérőjű befogásra (ekkor a kis kamra ajtajának, vagyis a kiegyenlítődesi felszínnek az átmérője), a következő eredményeket kaptuk:

1 réteg celofán	0,22 kg/cm ²
2 réteg celofán	0,43 kg/cm ²
3 réteg celofán	0,60 kg/cm ²

Ezen nyomásoknál repedt szét a celofán. Az eredmények alapján nyilvánvaló, hogy három rétegben kell használnunk, mert ez a szilárdság felel meg legjobban kísérleteinknél jelentkező nyomásviszonyoknak. Tervbe vettük ezért még vastagabb celofánnak a készítését, hogy egyszerűbb legyen a celofán befogása. A repesztett próbadarabok sugárirányban mutatkozó egyenletes beszakadása arra mutat, hogy a felhasznált celofánlapok szilárdságilag többé-ke-

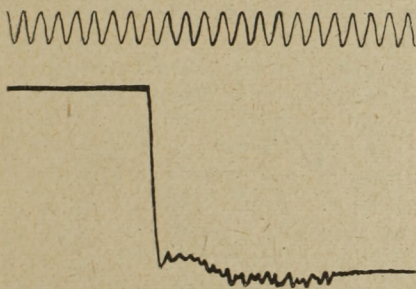


1. ábra

vésbé homogének. Hasonló homogenitásra mutató berepedési jelenségeket tapasztaltunk kísérleteink során is, amikor nem pusztán nyomással repesztjük szét, hanem amikor túvel megszúrjuk a legnagyobb elődomborodás helyén. A celofánlapokból megfelelő köröket vágunk ki, azokat összefogjuk és az egyik ajtón a plexiüveg helyett illesztjük be légmentesen. Ha a külső nagy kamrában a kis kamra hermetikus elzárása után ritkítjuk a levegőt, úgy a kis kamrán alkalmazott celofán megfeszül és erősen elődomborodik. Az elődomborodó celofánban húzó-feszültségek lépnek fel. Amíg ezek a feszültségek egy bizo-

nyos értéket el nem érnek, a celofán ép marad. A sértetlen celofánban fellépő feszültségek növekszenek, ha a nyomáskülönbségek nőnek. Ha a celofán-hártyát kilyukasztjuk, úgy már aránylag kicsiny nyomáskülönbségeknél is sugarasan szétreped a szorosán összefekvő három celofánlemez. Ennek oka, hogy a szűrt lyuk körül a feszültségek egyensúlya megbomlik s ez az egész összetett hártya szétrepedését vonja maga után. A szakadás a lyuktól kiinduló sugaras vonalak mentén történik a legnagyobb húzófeszültségeknek megfelelően. Az 1. sz. ábra a robbanás pillanatát ábrázolja. Jól látható, hogy a kiáramló levegő a celofánszalakat kifelé sodorja.

Mivel a kísérleti feltételek szerint a nyomáskiegyenlítődesnek olyan magasságban kell bekövetkeznie, ahol az ember túlnyomás nélkül már nem tartózkodhat, ezért a celofán szétrepesztését kívülről kell megindítani. A nagy kamra falán át, légmentes úton egy hosszabb exponáló zsinórt vezetünk, mely az elsütőszerkezetet hozza működésbe. Ez a berendezés egy a celofán legnagyobb domborulatának megfelelően felfüggesztett súly, amelyben egy hegyes tű van felerősítve. Ha az exponáló zsinórt működtetjük, úgy a felfüggesztett



2. ábra

súly megindul útján s a domborodó celofánt legnagyobb elődomborodása helyén kilyukasztja s ez megindítja a celofán pillanatok alatti teljes szétrepedését. Újabban már elektromágnes segítségével működtetjük kívülről az elsütőszerkezetet.

Mielőtt az állatkísérleteket megkezdtük, kísérletileg megállapítottuk a robbanás fizikai adatait, a nyomáskülönbségeket, a robbanás lefolyását, a légnyomás kiegyenlítődesének idejét. Ezért az első kísérleti sorozatban kísérleti állatokat nem is használtunk.

Egyik legfontosabb adat, amelyet ismernünk kell, az a nyomás kiegyenlítődesének ideje. Ezt az időt különböző kiegyenlítődesi keresztmetszetek mellett sorozatban mértük. Ezeket a méréseket a Geofizikai Intézet együttesének (Gálfi, Liptai) közreműködésével végeztük. A nyomás kiegyenlítődesek mérése fénymutató, membrános nyomásmérővel történt, amely a nyomás változását fotografikusan regisztrálta (2. sz. ábra). A nyomáshullámoknak rugalmas lemezeire gyakorolt deformációját fogjuk fel s ez az önindukció változása folytán feszültségváltozásokat okoz, amelyek a nyomásváltozásokkal arányosak. Azt az időt mértük, amely a robbanás pillanatától a teljes kiegyenlítődesig eltelt, mégpedig különböző kiegyenlítődesi keresztmetszetek alkalmazása esetén. A nyomáskiegyenlítődesét a teljes robbanási keresztmetszet mellett, még nyolc különböző átmérőjű rekesz felhasználása mellett is megmértük. A különböző átmérőkhöz tartozó nyomás-diagrammok alapján nyilvánvaló, hogy a nyomás-kiegyenlítődes, bár nagy mértékben függ a különböző kiegyenlítődesi kereszt-

metszefektől, mégis mindig ugyanúgy, exponenciálisan történik, vagyis a robbanást követő pillanatban a legmeredekebb a görbe s így valószínűen a görbének ehhez a meredek szakaszához fűződnek leginkább az élettani elváltozások is. A különböző átmérőkhöz tartozó teljes kiegyenlítődesi idők a következők:

Átmérő cm	26	12	2,5	1,8	1,6	1,1	0,9	0,7	0,25
Idő mp-ben	0,013	0,082	2	4	6	10	12	22	162

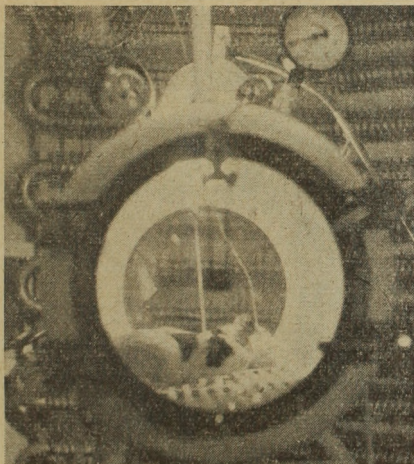
Megjegyezzük, hogy a műszer tehetetlenségi ideje körülbelül 5 millisec, amit a fenti értékekből le kell vonnunk s így a 0,013 mp valójában 0,008 mp-t jelent. A táblázat alapján látható, hogy minél kisebb a kiegyenlítődesi felület átmérője, annál lassúbb a kiegyenlítődes. Bizonyos fokig a nyomáskülönbség is befolyásolja a kiegyenlítődes idejét, mert nagyobb nyomáskülönbségek esetén a kiáramlás nagyobb sebességgel történik. Azonban nagy nyomáskülönbség esetén — mindaddig míg a nyomásviszony nagyobb kettőnél — a közeg áramlása a hangsebességgel történik. Természetesen nem egyedül a kiegyenlítődes ideje a döntő az élettani elváltozásokat illetően, hanem a nyomásviszonyok mellett szerepet játszik a nyomáskülönbség maga is. Tehát ugyanazon kiegyenlítődesi sebességek esetén, a nyomáskülönbségeket is figyelembe kell vennünk. Minél nagyobb nyomáskülönbség minél kisebb idő alatt egyenlődik ki, annál nagyobb az élettani hatás.

Az irodalomban ma általában az úgynevezett explosiv dekompressziós koeficientst használják az élettani hatás érzékeltetéséhez. Ez a méterekben kifejezett robbanási felület az ugyancsak méterekben kifejezett köbtartalom viszonya ($K = \frac{m^2}{m^3}$). Kísérleteinkben ez az együttható a következő: $K = \frac{0,13^2 \cdot \Pi}{0,08} = 1/1,5$. Az explozív dekompressziós együttható szabatos meghatározás a fizikai megterhelések szempontjából fontos, mert lényegében a bekövetkező nyomásváltozások folyamatát fejezi ki. Ugyanis minél nagyobb a kiegyenlítődesi keresztmetszet, annál rövidebb idő alatt változik a nyomás, és minél nagyobb az edény köbtartalma, annál lassúbb a kiegyenlítődes (kétszer akkora térfogat, kétszer annyi idő alatt egyenlődik ki). A kamra alakjával nem igen kell számolnunk, mert többnyire egyszerű hengeralakok használatosak. Irodalmi adatok szerint, ha az explozív dekompressziós együttható $1/2$, úgy már kétszeres nyomáskülönbség is veszélyes lehet. Ha viszont az együttható $1/100$, úgy csak tízszeres nyomáskülönbség jelent veszélyt a szervezetre.

Az explozív dekompresszió néhány fontos fizikai adatának tisztázása után, rátérünk állatkísérleteink ismertetésére. Kísérleteink javarészt tengeri malacokon végeztük. A nyomáskiegyenlítődes legkedvezőbb lehetőségét választottuk legtöbb kísérletünkben, ami 26 cm átmérőjű celofánnak a sugaras szétrepesztését jelenti, vagyis a 80 literes kis kamránk esetében $1/1,5$ értékű együtthatóval való kísérletezést jelent. Az általunk ismert irodalmi adatok szerint ilyen nagy együtthatóval még nem dolgoztak. Ez megfelel a feltűnő rövid, század másodpernyi kiegyenlítődesi időnek, szemben az irodalomban legtöbbször szereplő tized másodpercekkel. A kísérleteket 5500 méterről, körülbelül $1/2$ atmoszféra nyomásról, 20 000 méternek megfelelő $1/20$ atmoszférára hajtottuk végre, ami tízszeres nyomáscsökkenésnek, tehát szintén egy viszonylagosan szélsőséges irodalmi értéknek felel meg. Kísérleteinknél a teljes kiegyen-

lítődési idő — amint az a fenti táblázatból kitűnik — 13 millisec. A nyomáski-egyenlítés után nyomban azonnal növeltük, a lehető leggyorsabban (kezdetben 350 m/sec) a nagy kamra nyomását, vagyis a leggyorsabban magasságcsökkentést hajtottunk végre, hogy lehetőség szerint elkerüljük, illetve csökkentjük a hipoxia zavaró hatását. Általában 60 mp alatt értük el az 1 atmoszféra tengerszínti magasságot. Néhány, 1 atmoszféráról 1/5 atmoszférára, egy- század másodperc alatt történt expozíciót úgy végeztünk, hogy a nagy kamrát oxigénnel töltöttük fel s így a kísérleti állat elkerülve a hipoxiát, 150 Hg mm oxigén nyomásba jutott, amit azután 30 percen át is jól tűrt.

Allatkísérleteinket, amelyekről a következőkben részletesen beszámolunk, úgy folytattuk le, hogy a kis kamrát nyitott állapotban a kísérleti állattal elhelyeztük a nagy kamrába. A kísérletező együtt emelkedett a nyitott kis kamrával a nagy kamrában s anélkül, hogy a nagy kamra evakuálását abbahagytuk volna, 5500 méternek megfelelő 1/2 atmoszféra nyomáson lezárta a kis

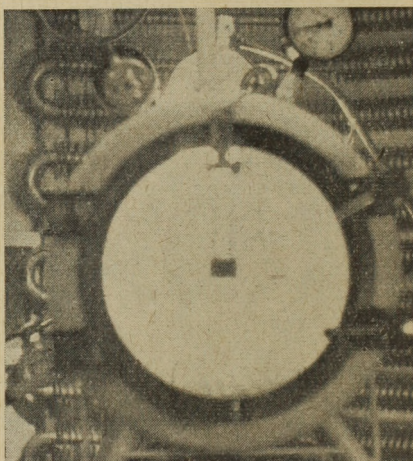


3. ábra

kamrát, megvárta míg a celofán a kis kamrában kialakuló viszonylagos túlnyomás folytán elődomborodik s azután kiszilipelte magát. A nagy kamrát tovább emeltük, amíg az 1/20 atmoszférának megfelelő, 20 000 métert el nem érte s így a két kamra között tízszeres nyomásviszony alakult ki. Közben a nagy kamra ablakán keresztül állandóan figyelemmel kísértük a kísérleti állatot. A megfeszülő celofánon át egészen tisztán látható a kis kamra belseje, amelyben a kísérleti állat a számára élettani ingert alig jelentő, 1/2 atmoszféra nyomáson nyugodtan viselkedik (3. sz. ábra). Amidőn a nagykamrában elértük az 1/20 atmoszférának megfelelő 20 000 métert, megnyomjuk az exponáló zsinórt, mire nagy dőrejjel bekövetkezik a robbanás, azaz a két kamra közti légnyomás-kiegyenlítés. A robbanás pillanatában a hirtelen táguló levegő lehűlése következtében kicsapódik a vízpára, ami 5—6 mp-ig tartó erős köd képződését okozza s emiatt nem látható a kísérleti állat (4. sz. ábra). A köd eloszlása után a legszembetűnőbb az állatok hatalmas felpuffadása, amiről az alábbiakban részletesen szólnunk. Az első tünetek a végtagokra, majd az egész törzsre kiterjedő tónikus-klónikus görcsök 8—10 mp múlva jelentkeznek. A

gyomor-bél gázok hirtelen tágulása valószínűen az okozott peritoneális izgalmak miatt csuklásszerű mozdulatokat vált ki a legtöbb tengeri malacon. Néhány mp alatt, rendszeren 20 mp-en belül, az állat elterül és mozdulatlanul fekszik a nagyfokú oxigénhiány következtében. Többnyire ebben a pillanatban kezdtek meg a gyors leszállást, vagyis a nagy kamrába több szelepen keresztül levegőt engedtünk be. Az esetek túlnyomó többségében az állatok leszállás közben, tehát 1 percen belül ismét magukhoz térnek, 6—7000 méternek megfelelő nyomáson, vagyis akkor, amikor már elegendő oxigén áll rendelkezésükre, életfolyamataik biztosítására. A kísérlet befejeztével az állatok az átélt események következtében csendesen, féltéken egyhelyben ülnek, remegnek, légzésük szapor. Többnyire előre sejthető volt, hogy melyikük szenvedett el súlyosabb sérülést a robbanás következtében. Az ilyen állat rendszeren mozdulatlanul ül vagy oldalán fekszik s ha mozgásra készítjük, nyöszörögve, hátsó lábain húzva vonszolja magát.

Az említett kísérleti feltételek mellett 39 tengeri malacot tettünk ki 20 kísérletben hirtelen légnomás csökkenésnek. Közvetlenül az explozív dekom-



4. ábra

resszió következtében, a kis kamrában egyetlen állat sem pusztult el, bár a nagy magasságban bekövetkező hipoxia miatt mindegyik állat mozdulatlanul elterült, de — mint említettük — kisebb magasságokban a gyors leszállás következtében magukhoz tértek. Az állatok közül a robbantást követő 6—12 óra között 7 állat pusztult el. Mind a hét esetben a gyomor-bél-rendszeren megtaláltuk a sérülést. A hét ruptúra közül öt esetben a vastagbélben, közelebből a vakbél haránt-fekvetén (Zimmermann: A tengeri malac, 1948), szemben a mezenteriális széllal, 3—4 mm hosszú, éles szélű, cirkuláris irányú folytonossági hiányt találunk. Két esetben pedig a gyomor hátsó falán, közel a nagy görbülethez, 6—8 mm hosszú sugárirányú szakadás következett be. Kisebb sérüléseket valószínűen a legtöbb állat elszenvedett, mert testszerte, főképpen a savós hártályak alatt rizsszemnyi vérzéseket és a mezenteriális erekben buborékokat találtunk a boncolásoknál. Ezen kisebb sérülések tüneteket nem okoznak, mert a legtöbb állat a kísérletet követő egy-két óra múltán, rendszeren táplálkozott s megszokott módon viselkedett.

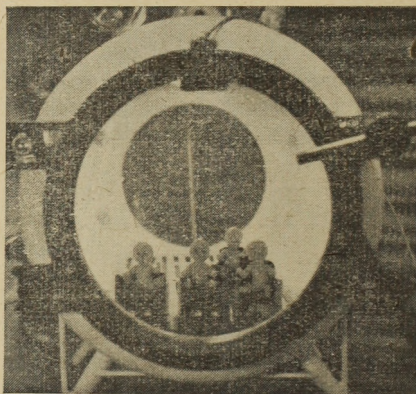
Az említett sérülések közvetlen oka nyilvánvalóan a gyomor-bél-rendszerben képződő gázoknak és a lenyelt levegőnek az alacsony nyomás hatására bekövetkező tágulása. Ezen bélgázoknak a nyomása rendes körülmények között egyezik a környező atmoszféra nyomásával. A gyomor-bélgázok is, mint minden gáz, engedelmessé válnak a gáztörvénynek, melynek értelmében állandó hőmérséklet mellett a térfogat fordítottan változik a nyomással. Ezért emelkedés közben nő a bélgázok térfogata, mégpedig a testhőmérséklettel járó telített vízgőz nyomásának (47 Hg mm) megfelelően jobban, mintha csak száraz gáz tágulna. Természetesen minél kisebb nyomás alá kerül a szervezet, annál nagyobb lesz a telített vízgőz 47 Hg mm-nyi nyomásának a jelentősége. Így például, ha 1 atmoszféráról (760—47 = 713 Hg mm) 1/10 atmoszféra (76—47 = 29 Hg mm) nyomás alá jut a szervezet, úgy a vízgőzzel telített bélgázok 76 Hg mm nyomásából 29 Hg mm marad a gázokra. Ahhoz, hogy 713 Hg mm-ről 29 Hg mm nyomás legyen, annyiszor kell tágulnia a gáznak, ahányszor a 713-ban megvan a 29, vagyis 24,5-szeresére. Ha kívül 47 Hg mm a nyomás, úgy már egyedül a telített vízgőz nyomása kiteszi az egész nyomást s így elméletileg a bélgázok végtelenné tágulnának. A gázok tágulása egyébként sem követi az ideális gázok törvényét, a gázok tágulása következtében beálló hőmérsékletváltozások következtében (úgynevezett polytrop folyamat). Amennyiben a gáz tágulása akadályba ütközik, úgy a térfogatváltozás helyett feszülést (disztenziót) okoz.

Kísérleteinkben leírt sérülések tudomásunk szerint emberen nem fordultak elő. Valószínűen a tengeri malacok könnyen erjedő tápláléka és főképpen viszonylag vékony bélfalai okozzák a kísérletekben aránylag gyakran jelentkező súlyos sérüléseket. Más állatokkal, így hat esetben fehér patkánnyal, 11 esetben házinyúllal, két esetben egészen fiatal kutyával teljesen hasonló fizikai feltételek mellett végzett explozív dekompRESSZIÓ negatív eredménnyel zárult. Sőt, hét esetben fehér patkányokkal 5000 m-ről 25 000 méterre (körülbelül 30 Hg mm) végeztünk explozív dekompRESSZIÓT, szintén negatív eredménnyel. Embereken végzett megfigyelések szerint a gyomor-bélgázok tágulása következtében az ember alacsony nyomású kamrában, ha még lassan is emelkedik, már 4—5000 méter körül feszüléseket és gázmozgásokat érez. Növekvő magasság esetén a gázok távoznak (bőfögés, flatus). Lassú emelkedés esetén (100 m/min) ritkán jelentkezik olyan fokú disztenzió, amely miatt meg kellene állnunk vagy éppen süllyednünk. Gyors emelkedés (600 m/min felett) esetén azonban a táguló gáz többnyire a megfelelő bélrészletben marad és igen erős fájdalmakat okozhat. A hasüregben jelentkező gázok tágulása a rekesz felnyomásával a légzést és a keringést is zavarja. Előfordult, hogy az erős hasúri fájdalom kamrai felszállások alkalmával shockszerű jelenségeket vagy éppen kollapszust is okozott. Ha a nyomást növeljük, vagyis a magasságot csökkentjük, a panaszok nyomban enyhülnek, de előfordult már, hogy órákon át fennállott a görcsös fájdalom.

Éppen az explozív dekompRESSZIÓVAL kapcsolatosan felmerül a kérdés, hogy vajon az állatkísérletekben említett gyomor-bél sérüléseket a gázok tágulásának *hirtelen* mivolta vagy pusztán maga a gázok tágulásának ténye okozza-e. Bizonyos, hogy a hirtelen ható erővel szemben más az anyagok szilárdsága s az explozív dekompRESSZIÓ problémája éppen e kérdés körül mozog. Említettük, hogy felszállásaink kapcsán éppen a gyors felszállások okozták a súlyosabb panaszokat. Irodalmi adatok szerint is, ha a dekompRESSZIÓ tizedmásodperces nagyságrendű, úgy már 2—4-szeres tágulás veszélyes lehet, míg ha lassúbb a dekompRESSZIÓ, úgy jóval többszörös tágulás is veszélytelen.

Kísérleteink kapcsán az a meggyőződés alakult ki bennünk, hogy az említett gyomor-bél sérüléseket nem a tágulás *hirtelen* mivolta okozza. Ugyanis egyik explozív dekompressziós kísérletünkben, melyet egyszerre három tengeri malaccal akartunk végrehajtani, a kis kamra tökéletlen hermetizálása miatt nem sikerült. Feltűnő volt már a kísérlet közben, hogy az állatok összebújtak és csendben mindvégig így is maradtak. A robbantás sem sikerült, mert a celofán nem feszült meg eléggé. A boncoláskor kiderült, hogy mindhárom állat hipoxiában pusztult el a kis kamrában, de az egyik tengeri malaccal a már előzetesen ismertetett típusos gyomor-ruptúrát találtuk.

Ugyancsak alátámasztotta fenti nézetünket a legkisebb rekesszel (0,25 cm átmérővel 162 mp alatt) végzett kísérletünk. A diafragmát a celofán mögött helyezük el. Így a celofán az ismertetett módon reped szét, de a mögötte elhelyezett diafragma csak a szűk lyukon keresztül engedi a nyomás kiegyenlítését. Két ilyen kísérletet hajtottunk végre s egyik kísérlet alkalmával az egyik tengeri malac vakbelén a fent már részletesen ismertetett típusos sérülést találtuk. Érdekes megfigyelés volt e kísérlet kapcsán, hogy a gyors zuhanás alkalmával, amikor csak kicsiny nyílás van a kis kamrán, abban kisebb lehet jóval a nyomás, mint a nagy kamrában s a levegő fordítva áramlik, vagyis a nagy kamrából a kis kamrába. Ennek analógja érdekes helyzetet



5. ábra

teremthet a gyakorlatban a hipoxia szempontjából éppenúgy, mint ahogyan a gyorsan tovaáramló levegő szívóhatása is veszélyesen alacsony nyomást hozhat létre a kabinban.

A kísérletek kapcsán jelentkező akcidenциák közül említésre méltónak tartjuk a következő esetet. A legszűkebb diafragmával végzett explozív dekompresszió végeredményét nem vártuk be, hanem gyors magasságvesztést hajtottunk végre. Még ugyanabban az órában a kísérletet meg akartuk ismétetni ugyanazon kísérleti állattal, de felszállás közben, 1500 méteren az eddig semmi rendellenességet nem mutató tengeri malac élénken balra kezd forogni, hosszanti tengelye körül mindaddig, míg emelkedünk. Amikor 3000 méteren megállunk, a forgás is szünetel. Másnap a kísérletet megismételtük s a jelenség éppenúgy ismétlődött. Harmadnap azonban már 10 000 méter felett jártunk anélkül, hogy a forgás újból jelentkezett volna. Feltételezhetően a labirinthtal összefüggésben, esetleges buborék okozhatta a jelenséget. Mindenesetre az

a tény, hogy az első robbantás után semmiféle tünet nem jelentkezett, hanem csupán az újbóli felszállás folyamán manifesztálódott a tünet, felhívja figyelmünket a reascenziós effektusra, illetve a gyakran egymás után végzett kamrai felszállások jelentőségére.

A másik említésre méltó jelenség, amely azután az 5. sz. ábrán látható bábukkal való kísérletre ösztökélt bennünket, azt volt, hogy több esetben láttuk, hogy a robbanás pillanatában a kísérleti állatok gyakran a kis kamra tetejéhez vágódtak. Egy alkalommal pedig a celofán közelében tartózkodó kísérleti állat a robbanás pillanatában éles ívben kirepült a kis kamrából. A robbanás pillanatában ugyanis expanziós hullám indul a kamra belselje felé, vagyis az a hely, ahol a nyomás csökkenése bekövetkezik, pillanatról pillanatra beljebb vándorol, mégpedig a hang sebességével. A bábukkal elvégzett kísérletek is bizonyítják, hogy a celofán közelében elhelyezett bábuk a robbanás pillanatában kisodrónak a kamrából, mert a kiegyenlítődesi felszín közelében lesz a legnagyobb a kiegyenlítődesi sebesség (legnagyobb a sebesség vektor). A nyomáshullám és az utána következő nagy sebességű levegősugár tehát bizonyos rombolásokat is végezhet. Mint tudjuk, az explozív dekompresszióval járó ezen hatás, már nem egyszer súlyos problémát jelentett a gyakorlati repülésben is, mert tárgyakat, sőt személyeket is magával ragadhat.

Összefoglalás: Miután ismertettük a robbanásszerű dekompresszió lényegét és tisztáztunk néhány, a jelenséggel kapcsolatos fizikai fogalmat, rátérünk állatkísérleteink ismertetésére. Tengeri malacokon végzett kísérletek alkalmazásával körülbelül az esetek 1/5 részében, a táguló gázok következtében, a gyomor-bél-rendszeren ruptúra következett be. A kísérletekkel járó kisebb sérüléseket és elváltozásokat nem figyelhettük meg, mert csupán a kísérletek következtében elpusztult állatokat boncoltuk fel.

Подполковник мед. сл. д-р. Тибор Хальм:

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПЛОЗИВНОЙ ДЕКОМПРЕССИИ

Авторами трактуется сущность эксплозивной декомпрессии, объясняются некоторые физические понятия связанные с ней, потом излагаются эксперименты на подопытных животных. При исследованиях проведенных на морских свинках в $\frac{1}{5}$ всех случаев появилась руптура на желудочно-кишечном тракте вследствие расширения газов. Небольшие повреждения и изменения в ходе экспериментов мы не могли обнаружить, так как вскрывались только животные и погибшие вследствие экспериментов.

Dr. T. Halm Oberstleutnant d. San.:

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG DER EXPLOSIVEN DEKOMPRESSION

Zusammenfassung:

Der Beschreibung des Wesens der explosiven Dekompression und der Klarstellung einiger mit dieser Erscheinung zusammenhängender physikalischer Begriffe folgt ein Bericht über die vom Verfasser durchgeführten Tierversuche. Bei Experimenten an Meerschweinchen verursachten die expandierenden Gase bei etwa $\frac{1}{5}$ der Versuchstiere Rupturen im gastrointestinalen Traktus. Die mit den Versuchen einhergehenden kleineren Verletzungen und Veränderungen konnten nicht beobachtet werden, da nur die infolge der Versuche zugrunde gegangenen Tiere seziiert wurden.

Oxigéntelítési próba az EKG ST-süllyedésének elkülönítésére

Írta: Kenedi István dr. orvosalezredes és Gréczi Melinda dr.

A koszorúsérelégtelenség klinikai kórismézésében fontos szerep jut az EKG-nak. Az értékelést két megoldatlan probléma nehezíti. Az egyik, hogy a coronaria sclerosis kezdeti szakában, rohammentes időben legtöbbször nincs EKG-eltérés. Nem sikerült eddig különböző megterheléssel az angina pectoris EKG igazolását adni. A munkaterhelés, az alacsony oxigéntérfogatú levegő, tiszta nitrogén, hélium lélegeztetés, légzés visszatartás egészségesen is megváltoztathatja az EKG-t. Ezek a próbák nem is veszélytelenek: a szív oxigén-szükségletének hirtelen növelése, vagy az oxigénellátás csökkentése, illetve elvonása szívhalált okozhat.

A másik probléma a nem fajlagos EKG eltérés coronaria eredetének bizonyítása. Elsősorban az ideges szív (neurocirculatorikus asthenia) EKG eltérését (ST₂, 3, ritkán ST₁ süllyedés, lapos T₂) értékeli tévesen coronaria elégtelenség jelének, főleg 40 év körüli korban. Az ideges szív effort syndromája, fáradékonyság, szívdobogás, légzészavar, szívtáji szúró fájdalom, amit félelemérzés kísér, könnyen vezet hibás következtetésre, ha az egyes tüneteket nem elemezzük alaposan. Az intranarcon altatás, diurnális EKG és egyéb próbák leleplezhetik az ideges eredetű EKG eltérést, de ambuláns vizsgálatra nem alkalmasak. Kézenfekvő gondolat a szívizom hypoxiájának megszüntetésével eliminálni az EKG eltérést. Az irodalom amylnitritet, nitroglycerint ajánl erre a célra. Egyik sem vált be, mert egészségesen is megváltoztathatja a szabályos EKG-t. A tiszta oxigénbelégzést akut coronariaelégtelenség fájdalmának csillapítására Rizer vezette be a therápiába 1929-ben. Mások is láttak kitűnő eredményt (1, 2). A 100 százalékos oxigénbelégzésnek a coronaria eredetű és az ideges EKG eltérés elkülönítésére való felhasználására adatot nem találtunk.

A tiszta oxigénlégzés hatásmódja

A vér a tüdőben körülbelül 200 m² felületen finom endothel hártával elválasztva érintkezik a levegővel, illetve a belégtett gázkeverékkel. A vérplasma minden gázból a résznyomásának megfelelő mennyiséget nyel el. 20,9 százalék oxigén 1 atm. nyomásnál körülbelül 160 Hg mm résznyomást képvisel és 0,3 térfogat százalék oxigén elnyelésre vezet. A fizikai oxigénkötésen kívül vegyi kötés is létesül az O₂ és Hb között. Ép tüdő- és szívműködés-kor a légköri levegőből 97 százalék O₂Hb kötésű vér jut a bal szívbe. Mivel 1 gr Hb 1,36 ml oxigént köt, 14 gr Hb-t véve, ez 19 tf százalék oxigénnek felel meg. Nézzük mi történik tiszta oxigén belégzéskor? Az ötszörös oxigén tensio 1,5 tf százalék oxigénelnyelést eredményez, a többlet tehát 1,2 tf százalék. Az O₂Hb 97 helyett 100 százalékra telítődik. Ez a 3 százalék többlet kerekén 0,6

tf százalékot jelent. Az elnyelt és vegyileg kötött oxigéntöbblettel körülbelül 10 százalékkal nő meg az oxigén diffúziós ereje. Coronarsclerosis okozta hypoxiában a szívizomsejtek oxigénéhségét ez kielégíteni képes. Hozzájárul az oxigéntelítettség hatásához, hogy a szív munka és ezzel a szívizom oxigénszükséglete tiszta O_2 légzéskor csökken, mert a szívösszehúzódások száma és a szív verőterfogata kisebb lesz (3). Fenti számítás, a 10 százalékos oxigénnyereség a minimumot jelenti. Keringési elégtelenségben, ahol az arteriális vér desaturált, a tiszta oxigénlégzés haszna sokkal több lehet, Ezért tervbe vettük az oxigénbelégzési próba eredményeinek összehasonlítását oxymetriás vizsgálatok adataival.

Jelent-e veszélyt a 100 százalékos oxigénlégzéses vizsgálat? Kétségtelen, hogy a szöveti szénsavtranszport, amely a Hb redukciójával arányos, ebben az esetben kisebbfokú. Az oxigénmérgezés, ami lényegében szöveti hyperkapnia, csak több órás tiszta oxigénbelégzéskor fenyeget. Az általunk választott 3 perces idő elegendő a vér fizikai és vegyi oxigén telítésére. Ez idő alatt szénsavfelhalmozás nem jöhet létre.

Módszer

Szovjet rendszerű oxigén szerelékét használtunk, amely az oxigénpalack nyomását először 8 atm-ra csökkenti, majd membránkamrában a külső levegő nyomását veszi fel. A reduktorszelep teljes nyitásakor a készülék percenként 10 l oxigént adagol igen kis ellenállással. A psychés hatás kikapcsolására a beteget először a palackra illesztett, vele össze nem kötött üres szereléken át tiszta levegővel lélegeztettük és készítettünk EKG-felvételt. Utána adagoltuk 3 percen át a 100 százalékos oxigént 1 atm. nyomással s vettünk fel azonnal EKG-t. Megfigyelésünk szerint, ahol változás van, ez kb. 1,5 perc alatt bekövetkezik, ahol nincs, 3 percnél hosszabb oxigén lélegeztetés is eredménytelen. A vizsgáltak kiválasztása az EKG-ban észlelt ST süllyedés alapján történt, az anyag feldolgozása azonban az ST süllyedést okozó klinikai kórforma alapján.

Vizsgálati eredmények

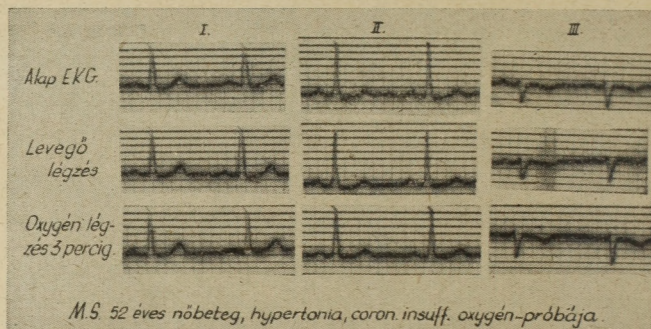
80 koszorúsérelégtelenség, 27 ideges szív, 13 rheumás, vagy fertőzőesetoxikus szívizomgyulladás okozta ST süllyedés esetében vizsgáltuk a tiszta oxigénlégzés hatását az EKG-ra. E 120 betegen kívül 20 különböző szívbeteg ST süllyedést nem mutató EKG-jának változását figyeltük oxigén telítés próbában. Csak coronaria elégtelenségben láttunk változást és pedig 80-ból 28 esetben az ST süllyedés teljesen megszűnt, 12 ízben kifejezetten javult (az ST süllyedés minimális lett, a T csipkék emelkedtek), 40 esetben az ST süllyedés oxigénlégzésre nem változott. A coronariás eredetű ST süllyedések többsége (70 százalék) 0,1 mV körül volt, 30 százalék elérte a 0,2 mV-ot. A kedvező változás oxigénlégzésre lényegesen több volt az első csoportban (kb. 60 százalék), mint a nagyfokú ST süllyedés esetén, amikor csak a vizsgáltak $\frac{1}{3}$ -ában láttuk az ST deviatio javulását, vagy megszűnését. Az oxigéntelítésre megszűnő ST süllyedést példázza az 1. és 2. ábra.

Az ideges szív és a rheumás myocarditis ST süllyedését az oxigénlégzés egy esetben sem befolyásolta.

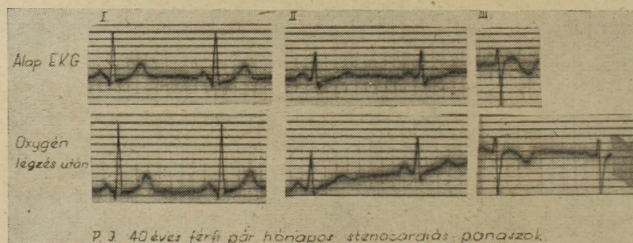
A 80 coronaria elégtelenség korcsoport szerinti megoszlása a következő volt: 60 évnél idősebb volt 36, az 50—59-es korcsoportba tartozott 33, ennél fiatalabb volt 11 beteg. Az életkor és a kedvező oxigénpróba összetetéséből kiderült, hogy 59 éves korig az ST süllyedések $\frac{2}{3}$ -a oxigénlégzésre megszűnt, vagy javult, csak $\frac{1}{3}$ maradt változatlan. 60 év felett fordítva, csak $\frac{1}{3}$ válto-

zott kedvezően és kétszer annyi maradt változatlan. Feltehető, hogy idős korban az ST süllyedést szívizomfibrosis okozza, nem pedig a szívizom olyan oxigénéhsége, amit a megnövelt oxigéndiffúzio kielégíthet.

Ezen feltevést megerősíti, ha az *anginás panaszok fennállásának tartamát* vizsgáljuk. 2 hónapnál rövidebb anamnesis volt 9 esetben, ezek közül oxigénlégzésre csak egy ízben maradt változatlan az ST süllyedés, 8 esetben megszűnt, vagy javult. Egy évig terjedt vissza a kórelőzmény 25 esetben, közülük csak $\frac{1}{3}$ -ban (8 eset) maradt változatlan oxigénpróbában az ST süllyedés. Egy évnél régebbi angina pectoris esetek felében nem változott az ST süllyedés.



1. ábra



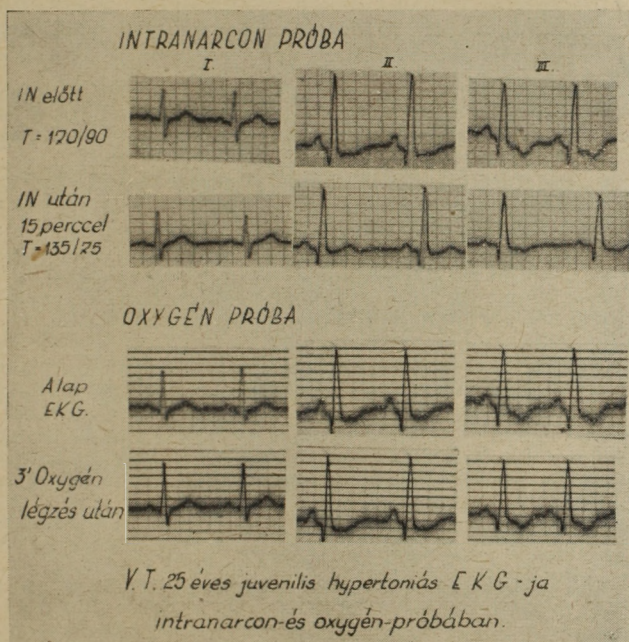
2. ábra

Végül 27 ST süllyedést észleltünk többségben idős korban hypertonia, szív-dilatatio, kifejezett aortasclerosis kíséretében stenocardiás fájdalom nélkül. Allapotuk súlyosságát jellemzi, hogy oxigénlégzésre az EKG 67 százalékban nem változott.

A *klinikai tünetek* közül a systolés vérnyomás nagysága, a röntgenen látott szívmagyság, az aortasclerosis és a szemfenéki lelet összefüggését vizsgáltuk az oxigénpróba eredményeivel. A várt irányban kiskokú különbséget észleltünk. A koszorúérkeringést súlyosbító faktorok (cukorbetegség, elhízás, anaemia) sem változtatták meg döntően az oxigénpróba eredményét.

Vizsgáltuk a koszorúérbetegeken az EKG alapján a frequentia, PQ és QT idő változását az oxigéntelítési próbában, csak ± 10 százalékot meghaladó különbséget értékelve. 20 százalékban jött létre bradycardia, csak néhány esetben tachycardia. 0,03"-et meghaladó PQ változást csak egy ízben láttunk. A QT 10 százalékot meghaladóan 6 ízben hosszabb, 2 esetben rövidebb lett.

A 27 ideges szív többsége 20—29 éves korcsoportba tartozott, csak 5 beteg volt 40 évnél idősebb. Amíg O₂ belégzés egy esetben sem változtatta meg az ST süllyedést, addig 6 esetben módunk volt intranarcon altatással a nagyfokú ST süllyedést megszüntetni (3. ábra). Ugyancsak változatlan maradt az EKG a rheumas, vagy fertőzések-toxikus myocarditis okozta ST süllyedés eseteiben.



3. ábra

Összefoglalás

100 százalékos oxigén 3 perces belélegeztetése idült koszorúelégtelenségben a hypoxiás eredetű ST süllyedést megszüntetni, vagy javítani képes, a már kialakult szívizomfibrosis ST depressioját nem befolyásolja.

0,1 mV nagyságú ST süllyedés 60 százalékában volt kedvező változás, de extrémfokú ST depressio is, az esetek harmadában változott oxigén próbában.

2 hónapnál rövidebb stenocardia döntő többségében, egy évig terjedő anamnesis $\frac{2}{3}$ -ában, ennél régebbi panaszok esetén 50 százalékban változott kedvezően az EKG.

A betegek kora is döntő tényező. 60 év alatt kétszer gyakoribb az oxigén-próba kedvező kimenetele, mint 60 évnél idősebbeken.

Az ideges szív ST süllyedése, vagy a heveny szívizomgyulladásban észlelt ST süllyedés egy esetben sem változott tiszta oxigén belégzésre.

Az oxigén telítési próba egyszerű, olcsó és kevés időt igénylő módszer a hypoxiás ST süllyedés felismerésére. Coronariasclerosisban szétválasztja a reversibilis elváltozást a szívizomfibrosis okozta ST süllyedéstől.

1. Boland, E. W.: J. A. M. A. 114. 1512, 1940. — 2. Boothby, W. M.—Mayo, Ch. W.—Lovelace, W. R.: J. A. M. A. 113. 477, 1939. — 3. Halm T.: Honvédorvos 9. 271, 1957. — 4. Rizer, R. I.: Minnesota Med. 12. 506, 1929.

Подполковник мед. сл. д-р Иштван Кенеди, д-р Мелинда Греци:

ИСПЫТАНИЕ ГАЗИРОВАНИЯ КИСЛОРОДОМ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУЩЕНИЯ ИНТЕРВАЛА S—T ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

В хронической коронарной недостаточности вдыхание 100%-ного кислорода в течение 3 минут может прекратить, или улучшить опущение интервала S—T гипоксического происхождения, но не оказывает влияние на опущение интервала S—T уже оформленного фиброза сердечной мышцы.

В 60%-ах опущения интервала S—T 0,1 мв величины отмечено благополучное изменение, но и опущение крайней степени показала изменение в $\frac{1}{3}$ случаев при испытании кислородом.

ЭКГ благополучно изменилась в большинстве стенокардий существующих менее 2 месяцев, а также в $\frac{3}{4}$ случаев с анамнезом до года и в 50%-ах жабоб имеющих место раньше этих. Решительную роль играет и возраст больных. Благополучный исход испытания кислородом в два раза чаще отмечается у больных под 60 лет, чем у старших 60 лет.

Опущение интервала S—T при нервном расстройстве сердца (astenia neurocirculatorica), или при остром воспалении сердечной мышцы ни в одном случае не изменилась под влиянием вдыхания чистого кислорода.

Испытание газирования кислородом является простым, дешевым, требующим мало времени методом распознавания опущения интервала S—T гипоксического происхождения. Он дифференцирует в коронарном склерозе обратимое изменение и опущение интервала S—T причиненное фиброзом сердечной мышцы.

Dr. I. Kenedi Oberstleutnant d. San. und Frau Dr. M. Gréczi:

SAUERSTOFFSÄTTIGUNGS-PROBE ZUR ISOLIERUNG DER ST-DEPRESSION DES EKG

Zusammenfassung:

Eine 3 Minuten dauernde Einatmung von 100%-igem Sauerstoff behebt in Fällen von chronischer Koronariarinsuffizienz die von Hypoxie herrührende ST-Depression, oder sie ist geeignet diese zu vermindern, wogegen sie die ST-Depression der bereits vorhandenen Herzmuskelfibrose nicht beeinflusst.

Die 0,1 mV grosse Depression zeigte in 60% der Fälle eine günstige Veränderung, doch auch die extrem tiefe ST-Depression ändert sich unter der Einwirkung der Sauerstoffprobe in einem Drittel der Fälle.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von weniger als 2 Monate alter Stenokardie, in $\frac{2}{3}$ der Fälle von höchstens einjähriger Anamnese, bei länger als 1 Jahr andauernden Beschwerden hingegen in 50% der Fälle zeigte das EKG günstige Veränderungen.

Die ST-Depression des nervösen Herzens oder die bei akuter Herzmuskelerkrankung beobachtete ST-Depression änderte sich auf Einatmung reinen Sauerstoffes in keinem einzigen Fall.

Die Sauerstoffsättigungs-Probe ist ein einfaches, billiges und wenig Zeit beanspruchendes Verfahren zum Nachweis der von Hypoxie herrührenden ST-Depression. Bei Koronarsklerose gestattet sie eine Unterscheidung der reversiblen Veränderungen von der durch die Herzmuskelfibrose verursachten ST-Depression.

Beszámoló osztályunk négy éves elzáródásos sárgaságos beteganyagáról

Írta: Clemens Marcell dr. és Giacinto Miklós dr. orvosszázados

Az 1955. január 1-től 1958. december 31-ig terjedő időben osztályunkon 60 beteget operáltunk obstructiós icterus kórisméjével, ezek közül a műtét 58 esetben igazolta a sárgaság elzáródásos eredetét.

Az elzáródás oka:

I. köves eredetű	31 esetben,	
II. daganatos eredetű	23 esetben,	
megoszlásuk:		
a) epeút és epehólyag rák		11
b) pankreasfejrák		9
c) Vater-papilla rák		3
III. egyéb eredetű elzáródást	4 esetben	

találtunk, 2 esetben az obstructiós eredet műtét előtt felállított diagnózisát a műtét nem igazolta.

Eseteinket a műtétnél, illetve sectionál talált elzáródást előidéző okok szerinti csoportosításban tárgyaljuk.

I. Köves eredetű elzáródások

Betegeink száma 31, 18 férfi és 13 nő. Átlagos életkoruk 54 év, legfiatalabb betegünk 29, legidősebb 73 éves volt. Köves anamnesisük átlagosan 6,9 év (az első panaszok és a kórházi felvétel között eltelt idő 5 nap és 36 év között változott). Típusos epegörcsök 28 beteg kórelőzményében szerepeltek, 3 betegnél a görcsös panaszok hiányoztak. Egyik betegünkönél egy évvel előbb más intézetben cholecystektomiát, egy másiknál pedig cholecystektomián kívül choledochotomiát is végeztek, kő miatt. A betegek sárgaságának időtartama műtétkor átlagosan 27 nap volt. Az elzáródás a kórházi kivizsgálás alatt 4 betegnél teljes volt (acholiás szék, vizeletben ubg. hiánya), a többinél a köves eredetű sárgaságra jellemzően intenzitása változott, s a vizeletből időnkint vagy állandóan ubg-t lehetett kimutatni. Pólya (7) mutat rá, hogy a choledochus köves elzáródásához hamarabb társul infectio, mint a tumoros eredetű obstructióhoz. Saját beteganyagunkban 16 esetben észleltünk lázas cholangitist, közülük 3 septicus állapotban volt. A köves elzáródásos betegek serum bilirubin értéke átlagosan 7,9 mg százalék volt a műtét idején (legmagasabb érték 29, legalacsonyabb 1 mg százalék volt), magasabb thymolértéket 6 betegnél találtunk. Serum alkalikus phosphatase értékük átlaga 14,84 B. E. volt a műtét idején (legmagasabb érték 25,7, a legalacsonyabb 2 B. E. volt). Weber reactio köves betegeinknél minden esetben negatív volt.

Műtét alkalmával a közös epevezetőben 27 esetben találtunk egy vagy több epekövet. A közös epevezetőn kívül 9 esetben az epehólyag is tartalmazott köveket, és 3 esetben a ductus hepaticusokból is távolítottunk el intrahepaticusan levő köveket.

Műtéti eljárás: rutin eljárásunk a köves epehólyag eltávolításán kívül supraduodenalis choledochotomia és a choledochusban levő kövek eltávolítása volt, ezt követte a choledochusnak a duodenum és mindkét d.hepaticus felé való szondázása. Többször gondosan végigtapintottuk az extrahepaticus epeutakat, majd azokat átmosva kis kövek után kutattunk, illetve azt figyeltük meg, hogy a közös epevezető milyen nyomás mellett fecskendezhető át a duodenum felé. Kehr-csővet nem használtunk, hanem minden esetben gondosan

zártuk az epevezetőn ejtett nyílást, és ceruzavastag gumidraint helyeztünk a foramen Winslowi-ba. Oddi-sphincter sclerosist 6 betegnél észleltünk. Megoldására 4 esetben choledochoduodenostomia externa supraduodenalis végeztünk, mind a 4 ilyen betegünk gyógyult. Felszálló epeútfertőzésre utaló jelet nem tapasztaltunk. Ez a megfigyelésünk egyezik az irodalmi adatokkal (1), melyek szerint kellő tágasságú biliodigestív anastomosis esetén felszálló cholangitis nem fordul elő. Ha mégis ilyen látunk, ez az anastomosis beszűkülésére és következményes epe-pangásra utal. — 2 betegnél, kiknek icterusa 6, illetve 12 hónapja állott fenn, a Vater-papilla felhasításával choledochoduodenostomia internát készítettünk az epeút Voelcker szerint való drainálásával. Mindkét betegünket májelégtelenség tünetei között vesztettük el műtét után 6, illetve 18 nappal. 1 esetben csak az epehólyag tartalmazott köveket, ennél a betegünkönél diónyira zsugorodott epehólyagot találtunk, amely előző perforációk nyomán szélesen közlekedett a duodenummal és a d. cysticustól proximálisan a közös epevezetővel is. A zsugorodott epehólyagot nagy kövek töltötték ki, és a köves epehólyagnak a d. choledochusra kifejtett nyomása okozta az obstructiós sárgaságot.

3 esetben nem találtunk követ sem a közös epevezetőben, sem az epehólyagban, ezen esetek közül egynél az epehólyag elváltozása és a klinikai tünetek alapján távozott követ kellett a műtét előtti sárgaság okának tekintenünk, ezt bizonyítja, hogy ez a betegünk a műtét óta eltelt másfél év alatt 17 kg-ot hízott, panasza nincsenek, és az elvégzett ellenőrző májfunctió vizsgálatok normálisak. A másik 2 beteg a téves kórismék között alább szerepel:

Műtétkor felállított kórisménk 3 esetben bizonyult tévesnek:

1. Egy 70 éves, septicus állapotban levő, leromlott nőbetegnél műtétkor a tapintási lelet alapján pankreas-fej carcinomát diagnosztizáltunk, és a műtét alatt fellépő súlyos collapsus miatt csak cholecystostomiát végeztünk. Betegünk műtét után két nappal májelégtelenség miatt meghalt, és a sectio indurativ pankreatitis mellett a choledochus ampullaris részében kis mogyorónyi vénilkövet talált.

2. Második betegünkönél, akinél a műtétkor szintén nem találtunk követ, a máj elváltozása alapján cirrhosis hepatitis kórisméjét állítottuk fel. Műtét után a beteg sárgasága fokozatosan megszűnt, de két év múlva újból fellépő icterus miatt más intézetben megoperálták és ekkor kis mogyorónyi követ távolítottak el a d. choledochusból. — Utóbbi két betegnek choledochotomiát és szondázást nem végeztünk, hanem megelégedtünk az epeutak tapintási leletével, ezért fel kell tételeznünk, hogy a második műtétnél talált kő már az első műtét alkalmával is megvolt.

3. Igen tanulságos következő, 60 éves, típusos epegörcsök után fellépő sárgaság miatt operált betegünk esete: műtétkor supraduodenalis choledochotomián át két darab 1x1x1 cm nagyságú követ távolítottunk el a d. choledochus distalis szakaszából. Ezután a közös epevezető széles epekőkanállal is ellenállás nélkül, könnyen átjárható volt. A choledochust zárva a műtétet befejeztük. Másfél év múlva újból görcsök, láz és subicterus léptek fel, emiatt más intézetben műtétet végeztek és transduodenalis behatolásból 2x2x3 cm-es Vater papilla daganatot távolítottak el, mely szövettanilag carcinomának bizonyult. Bár az első műtétnél a kövek eltávolítása után az epevezető könnyen átjárható volt, mégis fel kell tételeznünk, hogy kisebb tumor már az első műtétnél is volt, és az epekövek csak az epepangás által létrehozott, úgynevezett secundaer kövek voltak.

A hosszantartó köves obstructiós icterusok ismert következményét, májcirrhosist 6 betegnél találtunk, ezek közül egy esetben a súlyos cirrhosis ascitissel járt. Pankreatitist 5 esetben észleltünk.

Műtéti mortalitásunk 31 esetből 3 volt, ami 9,7 százalékknak felel meg. A hosszú ideig fennálló elzáródásos sárgaságos esetek műtéti halálózása igen magas, Takács régi adatai szerint (9) 1 hónapon belül műtétre kerülőknél 25 százalék, 1 hónapon túl ez 50 százalékra nő. A svájci Nissen-klinika utolsó 400 epeköves esetét feldolgozó Hess szerint (4) a műtéti mortalitás a kompli-

káció nélküli epeköves eseteknél 0,6 százalék, ez az arány a sárgasággal szövődött esetekben a tízszeresére, 65 évnél idősebb betegeknel pedig harmincszorosára emelkedik. Ezek az értékek körülbelül megfelelnek a mi halálozási arányszámunknak is, a korai epekóműtét mellett szólnak.

II. Tumoros eredetű obstruktív sárgaságok.

23 esetben okozta rákos daganat az elzáródásos sárgaságot. Aránylag kis számú beteganyagunk értékelését úgy tudjuk megkönnyíteni, ha azt összevetjük a Mayo-klinika 1937—47-ig terjedő 10 éves beteganyagával, melyet H. A. Neibling állított össze (6). Ez idő alatt a Mayo-klinikán 14 000 epeműtétet végeztek, köztük 66 esetben találtak epeútrákot (0,47 százalék), 107 esetben epehólyagrákot (0,76 százalék), 44 esetben Vater papilla rákot (0,31 százalék) és 521 esetben pankreasrákot (3,72 százalék), tumort tehát összesen 5,26 százalékban. Saját anyagunkban azt látjuk, hogy a négy év alatt operált 360 epeműtéthez viszonyítva 6,38 százalékban észleltünk daganatos eredetű elzáródásos sárgaságot.

a) *Epeút- és epehólyagrák* 11 betegünknel okozott obstruktív icterust. (Jelen összeállításunkba természetesen csak azokat az epehólyagrákot soroltuk, ahol a folyamat a közös epevezetőre is ráterjedve sárgaságot okozott.)

Betegeink anamnesisében 7 esetben szerepeltek „epegörcsök”. Epekő miatt 3 betegünknel történt előzőleg más intézetben cholecystektomia, közülük egynél a közös epevezetőben levő kő miatt choledochotomiát is végeztek. Műtétnél az epeút és epehólyag-rákos betegek között kettőnél találtunk epeköveket is. Így a 11 beteg közül 5-nél tételezhető fel, hogy a hosszú ideje meglevő epekövek mechanikus, gyulladást keltő hatásukkal hozzájárulhattak a rákos folyamat keletkezéséhez. Az epekő és epehólyag-, ill. epeútrákok gyakori együttes előfordulását mutatja Neibling idézett statisztikája is (6), aki a rákos esetek 52 százalékában mutatott ki epekövet. Míg nálunk 11 beteg közül 7 anamnesisében szerepeltek epegörcsök, Neibling (6) statisztikája szerint epegörcsős fájdalmak 61 százalékban voltak jelen, Hedri (3) szerint 68 százalékban van fájdalom, az esetek több mint felében már a korai szakban. Ezek az adatok is hozzájárulnak annak a régi állításnak megcáfolásához, hogy a tumoros sárgaságra a görcsös fájdalom hiánya volna a jellemző.

A daganatos sárgaság állandóan fokozódó jellege alól is lehetnek kivételek. Több esetben tapasztaltuk, hogy előző belgyógyászati kezelésre a beteg sárgasága csökkent vagy el is múlt. Így történhetett meg, hogy 3 betegünk műtét előtt egy éven belül fertőző sárgaság kórismével feküdt belosztályon, s tekintve, hogy icterusa elmúlt, mint fertőző sárgaságot bocsátották ki. Epeút és pankreasfejrák okozta icterus elsősorban olyan eseteknél csökkenhet, ahol a tumor mellett kő vagy pedig az epeút nyálkahártyájának duzzanata okozta végső fokon az icterust. Természetesen az sem zárható ki a betegség mostani gyakorisága mellett, hogy az előzőleg lezajlott sárgaság valóban infectiosus eredetű volt.

Epeút-carcinomás betegeink sárgasága a műtét idején átlagosan 49 napos volt. Mindegyik betegünknel tetemesen nagyobb volt a máj, 3—5 harántujjal haladta meg a bordaívet. Négy betegnél a máj széle alatt külön resistentiát is tapintottunk. A vizeletben urob-t 7 esetben nem tudtunk kimutatni, mutatván, hogy az elzáródás teljes, többi négy esetünkben műtét idején az elzáródás nem volt teljes. Serum bilirubin értékük átlagosan 19,3 mg százalék (legalacsonyabb 8,0, legmagasabb 31,7 mg százalék) volt. A thymol turbiditas 7 betegnél normális, 3-nál kiscsök, 6—7 egységnyi emelkedést mutatott, egy betegnél pedig 12 egység volt. Az alkalisus phosphatase értéke átlagosan 15,7 B. E. volt (6—24 egység között változott). Vérképük normális vagy

kissé anaemiás, vvs. sülyedésük 37 és 110 mm/1 óra között volt. A betegek székletének Weber-vizsgálata egy beteg kivételével pozitív eredményt adott. Ezt azért is szeretnénk kiemelni, mert erre a vizsgálatra *Neibling* és munkatársai sem térnek ki, a duodenum szondázás által nyert váladék vizsgálatával pedig vért csak elenyészően kis százalékban tudtak kimutatni.

Műtéti eljárás: Oki kezelést, a daganat radikális eltávolítását a carcinómának a környező szervekkel való összekapaszkodása, környéki és távoli metastasisok vagy carcinosis peritonei miatt egy esetben sem tudtunk végezni. 3 esetben csak exploratiót végeztünk, e 3 betegünk műtét után 5, 10, illetve 13 nappal májkómában meghalt. Egy esetben Kehr-csővel külső epesipolyt, 7 esetben különböző megkerülő anastomosist készítettünk, ezek közül a kórházban 3 halt meg.

Az epeút-rákos betegek műtéti túlélése igen rossz, mint azt adataink is mutatják. De nem jobb olyan nagyhirű intézetekben sem, mint a Mayo-klinika, ahol az átlagos túlélés ugyancsak 3—4 hónap volt. (6) Gyökeres műtét csak ritkán jöhet számításba a rákos folyamat kiterjedése és a közeli vitalis képletekkel való szoros összefüggése miatt. A legjobb eredményeket a még kiterjedelmű tumor eltávolítása és az epeút végéig való anastomosisa biztosítaná.

b) *Pankreas-carcinoma* okozta az obstructiós icterust 9 operált betegünk-nél, közülük 7 férfi, 2 nő. Átlagos életkoruk 55 év, a legfiatalabb 32, a legidősebb 71 éves volt. Panaszai a kórházi felvétel előtt átlagosan 3 hónappal kezdődtek. A panaszok jellege túlnyomóan gastrointestinalis volt, mely a jobb bordaív alatti tompa fájdalmakkal társult.

Egyik férfibetegünk-nél a deréktáji fájdalmak domináltak, és ezek a panaszok olyan kifejezettek voltak, hogy míg icterusa meg nem jelent, lumbagoként kezelték. Az icterus fennállásának tartama műtétkor átlagosan 45 nap volt. *Szabolcs* (8) 31 sárgasággal járó pankreascarcinomás eseténél átlagosan ugyanennyi idő telt el a sárgaság kezdete és a műtét között. Az obstructio 8 betegnél teljes volt, csak egynél volt ubg. kimutatható a vizeletben. Kiemelnénk, hogy a betegek többségének anamnesisében szerepeltek görcsök vagy tompa fájdalmak, csak két betegnél kezdődött az icterus teljesen fájdalomtalanul, s ezek közül az egyiknél lehetett az epehólyagot is jól tapintani. A Courvoisier-féle tünet sokkal ritkább, mint azt a tankönyvek fel szokták tüntetni. *Szabolcs* (8) csak 4 esetben észlelte 31 sárgaságos pankreasrák közül (12,9 százalék), *Hedri* (3) szerint 50 százalékban észlelhető. A Weber reactio 7 beteg-nél volt pozitív és 2 esetben negatív. A serum bilirubin átlagos értéke 14,8 mg százalék (6,97 és 21,0 mg százalék között változott), a thymol turbiditas 4 betegnél volt fokozott, 7 esetben normális. Az alkalikus phosphátase átlagos értéke 16,3 B. E. volt (6,7 és 26,8 között). A vvs. sülyedés valamennyi betegünk-nél magasabb volt: 11—62 mm/1 óra között. 2 betegnél felvételkor septicus lázas állapotot észleltünk.

Műtéti eljárás: Hazánkban a pankreas-rák gyökeres műtete még alig terjedt el. *Hedri* 9, *Szabolcs* 12, *Póka* 3, *Kudász* és *Eisert* 3, *László* 2 esetéről tudunk. Részben ennek, részben a műtéttel szemben tanúsított szkepticizmusnak, valamint betegeink rossz általános állapotának, régóta tartó icterusának tulajdonítható, hogy osztályunkon nem törekedtünk a radikális műtét elvégzésére. Úgy véljük, hogy a jövőben a helyes út a fokozott radikalitásra való törekvés, annál is inkább, mert újabb irodalmi adatok szerint a pankreatoduodenektomia mortalitása sem lényegesen nagyobb, mint a megkerülő anastomosisoké (8). — Exploratióra szorítkoztunk 3 esetben, a többi esetünkben megkerülő anastomosist készítettünk: cholecysto-gastrostomiát 4 betegnél, hepato-jejunostomiát 1 esetben a máj ballebenyének resecált felszínével, egy esetben pedig cholecysto-jejunostomiát. A műtéti halálozás 9 esetből 3 volt. 2 betegünk májkómában halt meg a műtét utáni héten, egy pedig, akinél a bal májlebeny resectiós felszínét ültettük be egy jejunumkacsba, az anasto-

mosis részleges szétválása következtében epés peritonitisben halt meg a műtét utáni napon. Cholecysto-gastrostomiás betegeinknél az epének a gyomorba való ürülés miatt panaszokat nem észleltünk. *Gohrbandt* (2) szerint ilyen panaszok csak anaciditas esetén jelentkeznek és sósav szedésével megszüntethetők.

c) *Tumor papillae Vateri-t* elzáródásos sárgaság miatt operált betegeinknél 3 esetben találtunk. Egy 64 éves férfi, egy 55 éves és egy 65 éves nőbetegnél. A betegek körelőzményében bizonytalan jellegű hasi panaszok szerepeltek, melyek csak 1—2 héttel előzték meg az icterust. A sárgaság tartama műtétkor 1, 3, ill. 3 és fél hónap volt. Az elzáródás egy esetben teljes, 2 esetben részleges volt. Weber-próba mindhárom esetben pozitív eredményt adott. Serum bilirubinszint 5, 8,4, ill. 9,5 mg százalék volt műtétkor, a thymol turbiditas egy esetben normális, 2 esetben fokozott volt. Az alkalikus phosphatase értéke 7, 7,8, ill. 26, 7 B. E., vvs.-süllyedés 30, 60, ill. 75 mm/1 óra volt. Lázás cholangitise 2 betegnek volt műtétkor. 2 betegnél észleltünk ascitist. — Egy esetben transduodenalis papillakiirtást végeztünk, ez a beteg másfél évvel élte túl a műtétet. Két betegnél a tumor kiterjedtebb volta és a lázas cholangitis által csökkentett ellenállóképességük miatt csak megkerülő anastomosist készítettünk. Műtéti halálozás nem volt, a szövettani lelet mindhárom esetben adenocarcinoma volt.

III. Más eredetű obstructiós sárgaságok

a) *Pankreatitis chronica* 2 esetünkben okozta a mechanicus elzáródást, egy 60 és egy 64 éves férfibetegnél. Az első esetben kéthónapos, göres nélküli, fokozódó jellegű, acholiás székkel járó icterus miatt végeztünk laparotomiát. A tapintási lelet alapján pankreas-carcinomát diagnosztizáltunk és cholecysto-duodenostomiát végeztünk. Az igen elesett beteg két nap múlva májkómában exitált. A boncolás és autopsia pankreatitis subacuta nekrotisans-t állapított meg. Sectionál a d. choledochus distalis része gombos szondával átjárható volt. Ennek kapcsán kívánunk rámutatni arra a más szerzők által is hangsúlyozott tényre, hogy az epeelvezetés nem tisztán passzív folyamat, ezért a klinikailag teljes obstructio kialakulásának nem előfeltétele az anatómiai értelemben vett teljes elzáródás. Az epeút szűkülete és a fal mevévélés válsága, mint esetünkben is, teljes elzáródás képét okozhatja. Emellett *Neibling* arra mutat rá, hogy az epevezető kis idegeinek tumoros infiltrációja is okozhatja az epeút működésének megszűnését. (6)

Második betegünket egy évvel előbb a máj alatt tapintható resistentia és icterus miatt más intézetben megoperálták. Ekkor azonban gyulladáso cseplész-infiltration kívül kóros elváltozást nem találtak, s a körképet hepatocellularis icterusnak minősítették. Egy évi panaszmentesség után újból sárgaság lépett fel, mely klinikailag obstructiós jellegű volt, ezért megoperáltuk. Két ujjnyi vastag choledochust találtunk, mely a duodenum felé nem volt szondázható. A műtétnél az elzáródás természetét nem sikerült megállapítanunk, s az epe-elvezetést choledochoduodenostomiával állítottuk helyre. Csökkenő sárgaság mellett azonban általános állapota romlott és egy hónappal a műtét után májkómában exitált. A boncolás pankreatitis chronicát talált, mely a d. choledochus distalis szakaszát elzárta. Bár ismert, hogy fertőző sárgaság után gyakoribbak a pankreatitisek, az előző műtétnél talált cseplészgyulladás miatt inkább arra kell gondolnunk, hogy az előző sárgaságot is a pankreas gyulladáso folyamata okozhatta. Mindkét betegünkön pozitív volt a műtét előtt végzett Weber-vizsgálat, s magas serum bilirubin és alkalikus phosphatase értékek mellett erősen pozitív kolloid-labilitási próbákat találtunk.

b) Egy esetben kő nélküli cholecystitishoz társult obstructiós jellegű sárgaság: műtétnél azt láttuk, hogy a d. cysticus és d. hepaticus szögletében levő nyirokesomó 1x1x1 cm-re megnagyobbodott és comprimálta a közös epevezetőt. Cholecystektomia és a nyirokesomó eltávolítása után betegünk sárgasága gyorsan megszűnt.

c) Egy 60 éves nőbetegnél a cseplész gangraenás gyulladása okozta, feltételezésünk szerint nyirokpangás útján, a lig. hepatoduodenale oedemás duzzanatát és az epeútelzáródást. Ezt az esetünket részletesen másutt közöljük.

2 esetben a műtét előtt feltételezett elzáródás a műtétnél nem bizonyosodott be: 1. 58 éves nőbetegnél gyomorcarcinoma miatt subtotalis gyomorresectiót végeztünk, ugyanekkor kövekkel telt epehólyagját is eltávolítottuk. A beteg a műtét alatt és után 1050 ml csoportazonos csepptransfuziót kapott. Másnapra aluszékonyság mellett igen kifejezett icterus lépett fel. Az azonnal elvégzett serum bilirubinvizsgálat direkt értéke 10,34 mg százalék, indirekt értéke 1,47 mg százalék volt. A laboratóriumi értékek és az előző napi műtét miatt bizonyítottan láttuk az elzáródást és relaparotomiát végeztünk, ekkor azonban elzáródást nem találtunk. Betegünk sárgasága napok alatt elmúlt, és gyógyultan távozott. Ezek alapján az icterust transfúzió utáni haemolysisnek kellett tulajdonítanunk.

2. 34 éves nőbeteg elhúzódó sárgasága és laboratóriumi leletei alapján elzáródásos sárgaságot tételeztünk fel. A műtétnél azonban elzáródást nem találtunk. Műtét után a sárgaság nem fokozódott, de csak lassan, hetek alatt oldódott, Betegünk 2 éve panaszmentes. Ezt a sárgaságot utólag fertőző eredetűnek kell tartanunk.

Megbeszélés.

Eseteink áttanulmányozásából a következő tanulságokat kell levonnunk:

1. Hangsúlyozni kell a korai epekóműtét szükségességét, mert a fellépő szövödmények, köztük elsősorban az elzáródásos icterus, a modern műtéti előkészítés, kíméletes altatás, megfelelő utókezelés ellenére is igen magas halálmarással járnak.

2. Műtét közben nem elegendő a d.choledochus végigtapintása, szondázása és átöblítése. Ezekkel az eljárásokkal nem tudjuk teljes bizonyossággal kövek benmaradását kizárni, sem kis Vater papilla tumort kimutatni. Az intraoperatív cholangiographia elvégzése annál inkább szükséges, mert a sárgaságos betegeknel műtét előtt cholangiographiát készíteni nem tudunk.

3. Sphincter Oddi sclerosisnál choledochoduodenostomia végzendő. Eseteinkben tárgult choledochus mellett az eljárás supraduodenalis módozata vált jobban be.

4. Az elzáródásos sárgaság kórisméjének felállítása után végezzünk műtétet és semmiesetre se halasszuk el azt a sárgaság csökkenése esetén, mert nemcsak köves, hanem daganatos elzáródás esetén sem ritka a sárgaság átmeneti csökkenése.

5. A Vater-papilla és pankreasfej rákjánál törekedjünk radikális megoldásra, de ha ez nem lehetséges, készítsünk megkerülő biliodigestiv anastomosist, mert többnyire ez is hozzájárul az élet meghosszabbításához, míg az egyszerű exploratio tapasztalataink szerint minden esetben sietteti a beteg halálát.

IRODALOM

1. *Eisert Á., Szutrély A.*: Magy. Seb. 1955. 8, 103. — 2. *Gohrbandt, E.*: Zbl. Chir. 1957. 82, 641. — 3. *Hedri E.*: O. H. 1954. 95, 745. — 4. *Hess, W.*: Schw. Med. Wschr. 1956. 86, 129. — 5. *Lauda, E.*: Die Medizinische, 1956. 148, 150. — 6. *Neibling, H. A., Dockerty, M. B.*: Surg. Gyn. Obst. 1949. 89, 429. — 7. *Pólya J.*: Therapia, 1934. 11, 301. — 8. *Szabolcs Z.*: A szombathelyi kórház évkönyve, 1958. 27. — 9. *Takács G.*: Orvosképzés, 1922. 401. — 10. *Wassner, U. J.*: Brunn's Beitr. 1955. 190, 375.

Д-р Марцелл Клеменс и капитан мед. сл. д-р Миклош Джачинто:

ОТЧЕТ О БОЛЕЗНЯХ ОБСТРУКЦИОННОЙ ЖЕЛТУХОЙ СЛУЧИВШИХСЯ
ЗА ПЕРИОД 4 ЛЕТ В НАШЕМ ОТДЕЛЕНИИ

Dr. M. Clemens und Dr. M. Giacinto Hauptmann d. San.:

BERICHT ÜBER DAS VIERJÄHRIGE MATERIAL UNSERER ABTEILUNG
AN RESORPTIONIKTERUS (MECHANISCHEM IKTERUS).

Felnőttkori pneumococcus-peritonitis

Írta: **Izinger Endre dr.** és **Salamon Alajos dr.**

A *diplococcus pneumoniae Klebs* által történt felfedezése után 12 évvel, a pneumococcus-peritonitist önálló betegségként 1885-ben *Bozzolo* írta le, miután egy felnőtt peritonitises beteg hasúri váladékában a kórokozót sikerült kimutatnia. A gyermekkori pneumococcus-peritonitist ezzel szemben csak jóval később, 1901-ben *Sevestre* írta le. *Mathews* szerint a betegség előfordulásának arányszáma gyermekekre és felnőttekre vonatkoztatva 3 : 1. Az irodalmi adatok azonban ezt nem támasztják alá, mert míg a gyermekkori pneumococcus peritonitiséről sok közlemény jelent meg, addig a felnőttkori esetekre vonatkozóan az adatok sokkal szegényesebbek. *De Quervain* úgy találta, hogy a nőknél átlag négyszer gyakoribb az előfordulás, mint a férfiaknál. *Lavoynne-Jarriert* 70 éves, *Wolfsohn* 75 éves nőbeteget észlelt. *Leonardo* három felnőttől ír, akik közül kettő férfi volt. *Veirneil* egy 19 éves fiú pneumococcus peritonitiséről számol be. A magyar irodalomban *Bartha* egy 17 éves hivatalnoknő pneumonia után fellépő pneumococcus peritonitiséről, *Jósa* pedig három felnőtt nőbetegről tesz említést. Osztályunkon pneumococcus peritonitissel egy férfi és egy nőbeteg állott gyógykezelés alatt.

H. A. 50 éves férfibeteg 1957. december 7-én került felvételre osztályunkra. Betegsége bejövetele előtt három nappal kezdődött erős fejfájással, szédüléssel, étvágytalansággal és magas lázzal (40,3 C fok). A lázas állapothoz másnapra ötszöri híg nyálkás székürítés társult, aminek alapján a kihívott körzeti orvos gyomorrontást állapított meg. Rákövetkező napon változatlanul lázas volt, diffus hasi fájdalmak léptek fel, és a híg, nyálkás székürítések száma húszra emelkedett. A felvétel napján hasi fájdalmai fokozódtak, hányinger és csuklás lépett fel, a szék-szelek egyidejű megállításával. A körzeti orvos ileus? appendicitis perforativa? dg.-vel osztályunkra utalta.

Felvételi status:

Kp. fejlett, kissé lesoványodott férfi-beteg. Bőr és látható nyálkahártyák halványak. Csont és izomrendszer ép. Nyelv száraz. Garatképletek mérsékelten vérteltek. Temp.: 37,5 C fok, Mellkas részarányos, tüdők felett puha sejtés légzés, — elvértve egy-egy szőröcszörej. Rekeszek jól kitérnek. Szív mindkét irányban egy-egy harántujjal nagyobb, halkabb szívhangok. P: 120/min., könnyen elnyomható. RR: 110/70 Hgmm. Inreflexek kp. élénkek, egyenlőek. — Hasa diffuse érzékeny, a fájdalom punctum maximuma az ileocecalis tájra localizálódik. — Az egész hasra kiterjedő *defense musculaire*, *Rovsing*, *Blumberg* tünetek pozitívak. Máj, lép nem tapintható, vesetájak szabadok. *Douglas* nem érzékeny, nem bedomborított.

Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok a következők:

Vérkép:

Hgb.: 85 százalék
Vvs.: 4 400 000
Fvs.: 6200

Süllyedés:

78 mm/óra.

Vizelet:

F: op.
G: Ø
C: Ø
Ubg.: fokozott
Bilr.: nyomokban

Üledék:

4—5 vvs. szemcsés cylinderek.

Mellkasátvilágítás+üres hasi átv.: Szív mindkét irányban egy-másfél harántujjal nagyobb, tüdőmezők tiszták, rekeszek renyhe kitérésűek; a hasüregt egyenmő homály fedi, gázos bélnívók nem láthatók. Pár óras megfigyelés, és 1000 ml 5 százalékos dextrose infúziója után, tekintettel a háromnapos anamnézisre és az előtérben álló peritoneális tünetekre, appendix vagy gyomorperforatiót tételezve fel, műtetre határozzuk el magunkat.

A műtétet csoportazonos csepptranszfúzió védelme alatt oxigén-aether gép-narcosisban végeztük el. Jobboldalt pararectalis behatolás. A hasüregből bő, szagtalan genny ürült (kb. $\frac{3}{4}$ liter). Átnézve a hasüreg és kismencede szerveit, perforatióra utaló eltérést nem észleltünk — az egész peritoneum és a vékonybelek serosája hyperaemiás volt, tele pontoszerű bevérvésekkel. — A hasüregből bacteriológiai vizsgálatra és antibioticumérzékenység meghatározásra steril kémcsőbe gennyet vettünk le. A hasüregbe 1 g oldott Streptomycint helyeztünk, és a has sebét elsődlegesen rétegesen zártuk.

A gennyből pneumococcus tenyésztet ki, mely csak Aureomycinre volt érzékeny, ezért műtét után négy napon át i. v. Aureomycint, majd i. m. Polymyxin-B-t adtunk. A víz- és sóháztartás teljes egyensúlyban tartása mellett a beteg általános állapota fokozatosan javult. Sebe elsődlegesen gyógyult. A későbbi körlefolyásban subfebrilitásait, emelkedett fvs.-számot, és a magas sülyledést részben bronchitises, részben localis eredetűnek tartottuk, ezért hosszabb időn át felváltva Penicillin, Streptomycin kezelésben részesült. Kibocsátáskor, 1958. I. 7-én panaszmentes, — az elvégzett controll fvs.: 11 000, sülyledés: 30 mm/óra. Egy hónap múlva controllra visszakerült. — 1958. II. 11-én elvégzett controll vizsgálatnál normális laboratóriumi eredményeket kaptunk, subfebrilitása megszűnt, — munkaképes.

Sz. P.-né 25 éves nőbeteg, felvéve 1958. július 29-én. Három nappal bejövele előtt görcsös hasi fájdalmi miatt összeesett, a belgyógyászati vizsgálat epekö-görcsöt állapított meg, és Miraviz kúrát írt elő. Estére lázas lett, görcsei fokozódtak és hasmenés jelentkezett. A rákövetkező két napon a láza változatlanul magas volt, hányinger, hányás jelentkezett, a hig székkürítések száma napi 10—15-re emelkedett. Felvétele napján lázas, hasi fájdalmi fokozódtak. A beteg két hónapja szült, még szoptat. Az SZTK-ból appendicitis acuta perforativa dg.-vel küldték osztályunkra.

Felvételi status: Septicus külsejű fiatal nőbeteg. Temp.: 37,3 C fok. Nyelve be volt, kissé szárazabb. P.: 130/min., könnyen elnyomható. RR.: 140/100 Hgmm. Mellkasi szerveken eltérés nem észlelhető. Has nem puffadt, májtompulat megtartott, epehólyag nem tapintható, lép nem nagyobb. A has nyomásra diffuse érzékeny, a has jobb felében nagyfokú fájdalom, defense musculaire, Rovsing, Blumberg tünetek jellettek. Douglas érzékeny, kissé bedomborított.

Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok a következők:

Vérkép:

Hgb.: 92 százalék

Vvs.: 5 000 000

Fvs.: 10 200

Sülyledés:

88 mm/óra.

Vizelet:

negatív.

Mellkasátv.+üreshasi átv.: negatív. Nőgyógyászati vizsgálat: negatív.

Pár óras megfigyelés és az elektrolit egyensúly helyreállítása után, tekintettel a hasi statusra — a perforált appendicitis lehetősége miatt, műtetre határoztuk el magunkat. A műtétet chloraethyl-aether narcosisban transzfúzió védelmében végeztük. Ileocoecalis rácsmetszésből a peritoneum megnyitáskor szagtalan, fibrincafatot tartalmazó genny ürült, az appendix ép volt. A coecum és a vékonybelek hyperaemiásak, a mesentériumon pontoszerű bevérvések észlelhetők. Mivel a gennyedés okát az ileocoecalis rácsmetszésből tisztázni nem tudjuk, áttérünk alsó med laparotómiára. A hasüregben a vékony és vastagbeleken az előzőhöz hasonló elváltozás észlelhető, — epehólyag, gyomor, pancreas kórosat nem mutat. Az adnexek a belekhez hasonlóan hyperaemiásak, fibrinlepedékekkel fedettek. Perforatiós nyílást nem észleltünk. A hasüri gennyből bacteriológiai vizsgálatra és antibioticum érzékenység meg-

határozásra vettünk le anyagot. A genny kiitatása után a hasüregbe 1 g oldott Streptomycint fecskendeztünk. Réteges sebzárás A hasüregi gennyből a bacteriológiai vizsgálat pneumococcus tenyésztett ki, mely Penicillin, Chlorocid, Terramycin és Aureomycinre volt érzékeny.

Műtét után a beteg hat napon át napi 3x200 000 E krist. Penicillint kapott, majd azután négy napig napi 4x2 tabl. Chlorocidot adtunk. Negyedik napon spontán székürítés. Kapocs, illetve varratszedés után pp. sebgyógyulás. Műtét utáni 13. napon, 1958. VIII. 11-én panaszmentesen kibocsátjuk. Az elvégzett kontroll fvs.-szám 7800, a süllyedés 40 mm/óra volt.

Kibocsátás után két hétre kontroll laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérést nem mutattak.

A pneumococcus peritonitis különleges helyet foglal el a diffus gennyes hashártyagyulladások között. Pathogenesise nem tisztázott, terápiájára vonatkozólag nincs kialakult, egységes álláspont. A vele foglalkozó közlemények legnagyobb része gyakorlati kérdéseket tárgyal, és nem nagyszámú megfigyelésekre alapozott. A kutatóknak hosszú ideig nem sikerült kísérleti úton pneumococcus peritonitist előidézni. Sok kérdés maradt tisztázatlan. A kísérleti munkát hosszú ideig gátolta, hogy mindjárt a kísérleti munka elején nehéz feladatokkal kellett megbirkóznok a kutatóknak. A virulens pneumococcus törzsekkel intraabdominálisan fertőzött nyulak és egerek sepsisben pusztultak el, minden hasúri elváltozás nélkül. A kutyák túléltek a fertőzést. Előrehaladást jelentett, mikor Appel, Burns és Jensen tengeri malacokon pneumococcus peritonitist tudott előidézni, a fent említett módon. M'Cartney macacus majmoknál vaginán keresztül történő fertőzés útján idézett elő pneumococcus peritonitist. Sok eddig tisztázatlan kérdésre adtak feleletet ezen a téren Zaharov vizsgálatai. 1951-ben megjelent közleményében nyulakon végzett kísérlet-sorozatáról számol be. Az intraabdominálisan és subcután fertőzött nyulak nála is sepsisben pusztultak el. Az intravénásan fertőzött és sepsisben elpusztult nyulak boncolásakor csak egy állaton észlelt izzadmány nélküli enyhe hashártyagyulladást, a többi állat hasüregében kóros elváltozás nem volt megfigyelhető.

Felvetődött az a gondolat, hogy a peritonitis létrejöttéhez az állat reaktivitásának megváltozása, a hashártyának a fertőzés iránti különleges érzékenysége szükséges. Tehát a hashártyát valamilyen módon sensibilisálni kell a fertőzés iránt. Ezért a kísérleti állatokat normál lóvérsavó ismételt subcután injectiójával és annak hasüregbe fecskendezésével sensibilisálta. Az így sensibilisált állatokon intravénás fertőzés után pneumococcus peritonitis fejlődött ki, annak összes fejlődési stádiumával, egészen az eltokolt tályogig.

A nyulak vaginális fertőzése révén is sikerült pneumococcus peritonitist előidéznie. Ez azt bizonyítja, hogy a pneumococcus a nyúl vaginájában megtartja életképességét, és képes a méhen és a méhkürtön keresztül bejutva peritonitist okozni. Vulvovaginitis nem minden esetben lép fel. Fennáll tehát annak a lehetősége is, hogy a pneumococcus bejusson a hasüregbe anélkül, hogy útjában gyulladást okozna. Mivel a kürtök lekötése után többszöri vaginális fertőzés sem járt eredménnyel, ebből azt a következtetést lehet levonni, hogy a pneumococcus a vaginából a vérbe nem szívódik fel, tehát a fertőzés csak vaginális, uterinális, tubaris úton jöhet létre.

Zaharov annak tisztázására, hogy a fertőzés enterogen útja lehetséges-e, a nyulak gyomrába különböző módszerekkel (szondán, gyomorszipolyon át, a hasfal átszúrása révén, injectio formájában, közvetlenül a gyomorba stb.) erősen virulens pneumococcus bouillon-kultúrák nagy adagjait juttatta. A nyulak gyomor- és bélnyálkahártyája semmiféle macroscopos elváltozást nem mutatott. Határozottan tagadja annak a lehetőségét, hogy a pneumococcusnak a bélfalon keresztül történő hasüregbe jutása útján fejlődhessék ki peritonitis.

Kísérleti úton tehát a pneumococcus peritonitis létrejöttének haematogen és vaginális útja bebizonyosodott. Zaharov ugyan tagadja az enterogén fertőzés lehetőségét, de felvetődhet a kérdés, hogy sensibilisált nyulak enterogén fertőzése nem járt volna-e a haematogén úthez hasonló sikerrel. A kísérletekben a hasüreg gyulladásos elváltozásainak foka és jellege nem függött sem a kultúrák mennyiségétől, sem azok virulentiájának fokától, sem a fertőzés és halál között eltelt időtől. A döntő szerepet lényegében a szervezet adott pilanatbeli reaktivitása, a szervezet egyéni sajátossága játssza.

Természetesen a kísérleteknek az emberi szervezetben lejátszódó folyamatokkal történő összehasonlításánál bizonyos mértéktartással kell eljárunk. Az emberi szervezetben a helyzet sokkal bonyolultabb, és a fertőzés létrejöttének mechanizmusát még nem ismerjük. A kísérletekben először sepsist létesítünk és annak eredménye a hashártyagyulladás, embernél viszont a pneumococcus peritonitis hasi jelenségekkel kezdődik és csak azután fejlődnek ki esetleg az általános sepsis tünetei. A peritonitis kifejlődése előtt az embernél is kell lennie valamilyen, klinikailag nem észlelhető bacteriaemiás szaknak. A pneumococcus valamilyen gócból, leggyakrabban a tonsillákból jut be a vérbe. A betegséget angina, illetőleg nátha, bronchitis és ritkábban pneumonia előzi meg. Sok esetben viszont ismeretlen a pneumococcusok vérbe jutásának módja.

Egyes szerzők elsődleges és másodlagos pneumococcus peritonitist különböztetnek meg aszerint, hogy a pneumococcus behatolási kapuját más szervekben meg lehet-e jelölni vagy nem.

Tünettan: A pneumococcus peritonitis legtöbbször teljes jólét közepette hirtelen, heves tünetekkel kezdődik. Egyesek prodromális szakaszát is leírják a betegségnek, és étvágytalanságról, fej- és fül-fájásról, végtagfájdalmakról, torokfájásról tesznek említést. Diffus hasi fájdalmat, ezenkívül magas lázat, szapora pulzust, hidegrázást, hányást észlelünk. Nem állandó, de gyakori kísérője a betegségnek a bő, hig, néha kissé nyálkás széklet. A fehérvérsejtszám rendszerint igen magas. (20 000—70 000). A beteg nyelve száraz, bevont, a garatképletek belövelltek. Öntudatzavar is felléphet. Súlyos általános állapot, facies abdominalis ellenére, a hasi nyomásérzékenység aránylag enyhébb, mint ahogy azt várni lehetne. Az acut appendicitistől való elkülönítésnél hasznosítható tünet, hogy míg pneumococcus peritonitissnél a felültetés és mozgatás nem növeli a fájdalmat, addig appendicitissnél a gyulladás súlyosságának megfelelő a fájdalomfokozódás. *Kozlovskij* szerint kimutatható a nn. crurales fájdalommassága a lágyékszalag alatt. *Remijnse, Wolfsohn, Brecot* szerint a herpes labialis körjelző lehet. *Kirchoff* szerint „kerek meteorismus” észlelhető.

Differential-diagnosticus szempontból szóba jöhet bármely heveny diffus peritonitis (perforatíós peritonitisek, entero- és staphylococcus, influenza, áttéti peritonitis). Hasonló tüneteket okozhat a typhus abdominalis is, de annál a hányás ritka, és leucopeniát találunk. Sajnos ma még olyan diagnostikai módszerek nem állnak rendelkezésünkre, melyek segítségével a pneumococcus peritonitist a többi peritonitistól teljes bizonyossággal el tudnánk differenciálni. Egyes szerzők punctiót ajánlanak, és a punctatumban mutatják ki a kórokozókat. Punctió azonban csak az első 24—48 órában végezhető, mert később a letapadások miatt már veszélyes az elvégzése. A biztos diagnózis felállításra felnőtteknél csak laparotomia révén lehetséges.

Kórlefolyás: Mint már említettük, a pneumococcus peritonitis legtöbbször hirtelen, heves hasi fájdalommal kezdődik, és rövidesen kialakul a diffus peritonitis, esetleg a sepsis klinikai képe. A betegség különösen súlyos esetei egy-két nap alatt halálhoz is vezethetnek. Ilyenkor sectionál a hashártyát jellegzetesen száraznak találjuk. Ha azonban a diffus peritonitist sikerül leküzdni, a láz leszáll, a közérzet megjavul, megszűnik a nyomásérzékenység, és megindul a normális bélműködés. A 10—11-ik napon, esetleg valamivel később a tályogképződés szakasza kezdődik. Ilyenkor az általános állapot ismét leromlik, ugráló lázakkal és hasüregben, főleg a köldök tájon, nagyobb eltokolt tályog keletkezik. Ha a tályog nem kerül felnyitásra, vagy a külvilág, vagy a béltractus felé spontán kiürül. A sepsis, a peritonitis és a tályogképződés szakja nem mindig határolható el egymástól, de a kórlefolyásra legtöbbször e három szakasz a jellemző. Egyes szerzők a betegségnek különböző típusait

írják le. Ez helytelen, hiszen a leírt típusok lényegében azáltal jönnek létre, hogy a körlefolyás alatt a betegségnek melyik szakasza kerül inkább előtérbe. Ritkán abortív formában zajlik le a betegség.

Therápia: A pneumococcus peritonitis therápiájára vonatkozólag nincs egységesen kialakult álláspont. A szerzők egyik csoportja ellenzi a műtétet, a másik része viszont a műtét megoldás mellett tör lándzsát. A régi beszések az „ubi pus, ibi evacua” elve alapján operáltak, *Obredanne* még azt mondotta: „az általános, gennyes hashártyagyulladás operálni kell, a baj eredetének tisztázása későbbre maradhat”. A műtét ellenzői viszont azt hangoztatják, hogy a pneumococcus peritonitisnek nincsen olyan kiindulási pontja, melyet műtéli úton el lehetne távolítani, tehát műtéli indicatio nem állhat fenn. Az irodalomban egymásnak ellentmondó statisztikai adatokat közölnek a konzervatívan kezelt és az operált esetek halálózásáról. A gyermekkori pneumococcus peritonitisre vonatkozólag egyre inkább a műtét-ellenes irányzat kerekedik felül. Természetesen ehhez pontos diagnosis szükséges. Ha leánygyermeknél peritonitises tünetek mellett vulvovaginitis is fennáll, és a kórokozó a váladékban kimutatható, a diagnózis biztosra vehető. Hasúri punctatum is kizárhatja a téves diagnózist. Felnőtteknél azonban más a helyzet. A kórkép ritka előfordulása, hirtelen kezdete, az anamnesis nem jellemző volta nehezé teszi a diagnosis felállítását, és biztos diagnózishoz csak laparatómia útján juthatunk. Laparatómia zárja ki a perforatiós, vagy egyéb diffus peritonitis lehetőségét, a bacteriológiai vizsgálat és az érzékenységi próba pedig a diagnózist és a célzott antibioticus kezelés lehetőségét adja a kezünkbe. A hasüreg drainálása felesleges. A célzott antibioticus kezelés révén a tályogképződés kivédhető, saját esetünkben egyik betegnél sem alakult ki tályog. Egyebekben a therápia azonos az egyéb diffus peritonitises beteg therápiájával. Súlyos esetben a hypothermia is szóba jöhet. *Eisemann* és munkatársai kimutatták, hogy pneumococcus peritonitisben szenvedő egerek hypothermia alkalmazása esetén hosszabb ideig tarthatók életben.

Összefoglalás

Két pneumococcus peritonitises esetünkkel kapcsolatban áttekintettük az irodalmat. Megállapítható, hogy a felnőttkori pneumococcus peritonitis igen ritka kórkép. Pathogenesisére vonatkozólag *Zaharov* vizsgálatai sok tekintetben fényt derítettek, de nincs még minden kérdés tisztázva. Biztos módszerek nem állnak rendelkezésünkre a helyes diagnózis felállítására. Véleményünk szerint a pneumococcus peritonitis diagnosis felnőtt korban csak akkor állítható fel, ha a laparatómia az egyéb eredetű peritonitisek lehetőségét kizárta, és a microscopos vizsgálat vagy a tenyésztés a kórokozót kimutatta. Felnőttek esetén konzervatív álláspontra azért sem lehet helyezkedni, mert nincs az a sebész, aki vállalja a felelősséget a laparatómia mellőzéséért. Az antibioticumok birtokában ma már jobb a betegség prognosisa, célzott antibioticus kezeléssel pedig az azelőtt csaknem minden esetben kialakuló tályogképződés szakasza elkerülhető.

IRODALOM

1. *Bartha G.*: M. S. M. 1922. 178—179. — 2. *Deutsch M.*: Gyógyászat, 1927. 10. — 3. *Eisemann és munkatársai*: Journal of Clinical Investigation, 1956. szept. — 4. *Jósa L.*: Gyógyászat, 1936. 21. — 5. *Jósa L.*: O. H. 1936. 12. — 6. *Konsztantinova, K. V.*: Szovjetszkaja Medicina, 1953. 2. 22. — 7. *Koós A.*: M. S. M. 1922. 171—175. — 8. *Kramár J.*: O. H. 1934. 43. — 9. *Kubányi E.*: O. H. 1936. 40. — 10. *Marx J.*: O. H. 1932. 40. — 11. *Petz A.*: A heveny hasúri betegségek, 1955. — 12. *Vándorfy J.*: O. H. 1921. 22. — 13. *Zaharov, N. V.*: Híruigija, 1951. 9.

ПНЕВМОКОККОВЫЙ ПЕРИТОНИТ ВЗРОСЛЫХ

Авторы рассмотрели литературу в отношении 2 больных пневмококковым перитонитом. Они установили, что это заболевание очень резко встречается у взрослых. Исследования Захарова дают объяснение некоторых вопросов патогенеза этой болезни, но все они еще не решены. Не имеются надежные методы постановления правильного диагноза. По мнению авторов диагноз пневмококкового перитонита у взрослых может быть поставлен только тогда, если лапаротомия исключила возможность перитонитов другой этиологии и болезнетворные агенты обнаружены микроскопическим исследованием, или путем разведения. У взрослых нельзя занять консервативную позицию и вследствие того, что нет такого хирурга который взял бы на себя ответственность за пропускание вскрытия брюшной полости. В настоящее время благодаря антибиотикам прогноз заболевания стал лучшим, а применением прицельного антибиотического лечения можно избежать этапа образования абсцесса, который ранее был отмечен почти в каждом случае.

Dr. E. Izinger und Dr. A. Salamon:

PNEUMOKOKKEN-PERITONITIS BEI ERWACHSENEN

Zusammenfassung:

Im Zusammenhang mit zwei eigenen Fällen von Pneumokokken-Peritonitis geben die Verfasser einleitend eine Übersicht über das Schrifttum. Sie stellen sodann fest, dass die Pneumokokken-Peritonitis bei Erwachsenen selten auftritt. Über ihre Pathogenese haben die Untersuchungen *Sacharows* in vieler Hinsicht Aufschluss gegeben, doch sind bei weitem noch nicht alle Frage geklärt, so dass keine verlässliche Methoden zur Aufstellung der richtigen Diagnose zur Verfügung stehen. Nach Ansicht der Verfasser lässt sich die Pneumokokken-Peritonitis bei Erwachsenen nur dann diagnostizieren, wenn die Laparotomie die Möglichkeit einer Peritonitis anderen Ursprungs bereits ausgeschlossen und die mikroskopische Untersuchung oder die Bakterienkultur die Krankheitserreger schon nachgewiesen hat. Bei Erwachsenen darf man sich schon deshalb nicht auf den konservativen Standpunkt stellen, weil es keinen Chirurgen gibt, der die Verantwortung für die Unterlassung der Laparotomie auf sich nehmen würde. Die Antibiotika bieten uns heute eine bessere Handhabe zur Prognose der Krankheit, und durch gezielte antibiotische Behandlung lässt sich der Abschnitt der früher fast unvermeidlichen Abszessbildung vermeiden.

Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet közleménye (Igazgató: dr. Tarján Róbert).

Ételminták vizsgálatánál elvégzendő újabb vizsgálatok, különös tekintettel nemrégén felismert ételmérgezést okozó mikrobákra

Írta: Nikodémusz István dr.

Az utóbbi 20—30 évben az ételmérgezések abszolút és relatív száma világszerte megnőtt. (1, 2) Az abszolút szám emelkedésének az oka többek között az, hogy míg régebben a családi étkezés volt túlsúlyban, addig különösen a második világháború óta erősen emelkedett a közétkeztetésben részt vevők száma. (3, 4) A relatív növekedés viszont azzal magyarázható, hogy mind az orvosok, mind a nagyközönség, figyelmét egyre inkább felhívták az ételmérgezésekre s így olyan aránylag enyhé esetek is bejelentésre kerülnek, amelyek régebben rosszabbul megszervezett egészségügyi ellátás esetén elsikkadtak volna. Hogy néhány példát említsünk, Trüb (5) 1935—40 között kevesebb ételmérgezésről tesz említést az egész Német-Birodalom területén, mint 1946—50 között csak Weszfáliában. (6) Angliában az ételmérgezések száma 1956-ban körülbelül 50 százalékkal volt nagyobb, mint 1955-ben. (6) A katonaságnál, mint kolléktívában az ételmérgezések veszélye jóformán állandóan fennállott és fennáll úgy, hogy az itt bekövetkezett ételmérgezések számának valószínűleg csak relatív fokozódásáról beszélhetünk.

Az ételmérgezések 40 százalékában az etiológia ma is ismeretlen még a fejlettebb egészségügyi hálózattal rendelkező országokban is. (7) Több szerző ilyen esetben vírusfertőzést tételez fel (úgynevezett Darmgrippe). Lehetséges, hogy az ismeretlen etiológiájú ételmérgezések egyrésze Cocksackie, vagy atipusos Poliomyelitis fertőzés, azonban a nem diagnosztizált esetek többségét olyan mikrobák okozzák, amelyek patogén képessége ma még vitatott, vagy pedig kimutatásukra a mai rutin metodikával nincs meg a lehetőség. (8) Megemlítjük, hogy míg a második világháború előtt Németországban az ételmérgezések 10 százalékát okozták feltételes kórokozók, addig Farchmin statisztikája alapján 1955—57-ben a Német Demokratikus Köztársaságban specifikus kórokozók 2838 megbetegedést, nem specifikus kórokozók 9677 megbetegedést idéztek elő. (6)

Ezen adatokhoz még két megjegyzésünk van. Az egyik, hogy nálunk az 1951—56-os években vizsgálatra került ételmérgezések körülbelül 14 százalékában ismerjük a kórokozót. (9) Ha el is fogadjuk azt, hogy az esetek egy részében nem megfelelő étel minta került beküldésre és feldolgozásra, ez az arány akkor is meglehetősen alacsony. A másik az, hogy nekünk magunknak is volt alkalmunk katonai szolgálatunk alatt több olyan tömeges ételmérgezést észlelni, ahol a kórokozó kiternyesztése nem sikerült. E sikertelenség oka többek között, hogy a feltételes kórokozókkal abban az időben nem foglalkoztak s így vizsgálataink csupán a „klasszikus” ételmérgezést okozó baktériumok kimutatására terjedtek ki.

Az ételmérgezések jelentőségéről a hazai honvéderorvosi irodalomban jelent meg már közlemény, (10) azonban ez részben nem törekedett teljességre, mert csak a szalmonellózisokkal foglalkozik, részben pedig az ételmérgezésekkel kapcsolatos ismereteink éppen az utóbbi 7—8 évben sokat fejlődtek. Ezek után nem látszik érdektelennek a feltételes kórokozókra és izolálásukra vonatkozó újabb külföldi ismereteket a hazai orvosi kar számára röviden összefoglalni. Megjegyezni kívánjuk azonban, hogy e munka éppen az ismeretek rohamos fejlődése miatt, ugyancsak nem törekedhet teljességre.

Ahogy a közlemény címében is jeleztük, nincs szándékunkban az eddig is rutinszerűen végzett bakteriológiai tisztasági, valamint mérgezések esetén végzett vizsgálatokat ismertetni, mint ahogy nem is emlékezünk meg az eddig is jól ismert specifikus ételmérgezést okozó baktériumokról (például: *Cl. botulinum*).

A szalmonellózisra vonatkozó ismereteink újabban bizonyos fokig módosultak. Ma már az izolált *Salmonella*-fajok száma az 500-at is meghaladta és világviszonylatban egyre gyakoribbak a diagnosztizált *Salmonella* által okozott toxiinfekciók. Angliában az ételmérgezések 35 százalékát *Salmonellák* okozzák és Németországban a szalmonellózisok 1950 óta jelentenek komolyabb problémát. A leggyakoribbnak ma is általánosan a *S. typhi* muriumot (Breslau) és a *S. enteritidist* (Gärtner) tartják, de főleg Németországban az utóbbi években eddig ott elő nem forduló *Salmonellákat* tömegesen izoláltak. (9) Német szerzők szerint e *Salmonella* terjedésnek a fő oka bakteriológiailag nem ellenőrzött élelmiszerek és tápszerek (fagyasztott hús, tojáspor, halliszt, csontdara stb.) importálása. (11, 12, 13, 14, 15, 16)

Meg kell említenünk, hogy hazánkban 1957-ben a szalmonellózis komolyabb egészségügyi problémát jelentett, a terjesztésben fagyasztott húsok játszhattak szerepet. A megbetegedések nem ételmérgezés, hanem enyhe hasmenés képében zajlottak le. (17) Régebbi adatok szerint nálunk szalmonellózis alig fordult elő. (18, 19)

1957—58 folyamán egészségügyileg elmaradtabb országokban is több újabb *Salmonella*-típust identifikáltak, ezek elsősorban állatpatogének. (20, 21, 22, 23)

A szalmonellózis mai ismereteink szerint elsősorban állategészségügyi probléma.

A *Staphylococcusok*, mint mindenütt előforduló csírák jóformán a világ minden táján okoztak már ételmérgezést (24) (Egyiptom, (25) Tunis, (26) Kína (27) stb.). Amerikában az ételmérgezések 70—80 százalékát ma is *Staphylococcusok* okozzák. (28) Angliában az identifikált ételmérgezések 10, Franciaországban 7 százalékában játszanak szerepet. (1) Németországban ugyancsak ritkán kerülnek izolálásra. Ennek az oka német szerzők szerint az, hogy a laboratóriumokban nem gondolnak *Staphylococcus* fertőzésre és az izolálást meg sem kísérlék. (2, 29)

Magyarországon kevés számú irodalmi adat, hivatalos jelentések és laboratóriumi statisztikák alapján a *Staphylococcusok* viszonylag gyakran fordulnak elő, különösen hideg időszakban. (30) Téli terjesztőjük főleg a disznósajt, nyári terjesztőjük a fagylalt. (31)

Staphylococcusok izolálására legcélszerűbb 7,5 százalék NaCl tartalmú agart használni. Ha az izolálás folyékony táptalajon történik, a só koncentrációját fel lehet emelni 10—15 százalékra is. Külföldön *Staphylococcusok* számára elektív táptalajként a Chapman-f. közeget alkalmazzák, amelynek összetétele a következő (32):

Táptalaj (Chapman) 75 g NaCl, 2 g laktoze, 10 g d mannit, 10 g tripton, 2,5 g élesztő-kivonat, 30 g zselatin, 15 g agar, H₂O ad 1000 g, pH = 7,0.

A patogenitási próbák közül a gyakorlatban elegendő a festékképzés, hemolizis és koagulációs próbák elvégzése.

Aránylag nemrégén hívták fel a figyelmet a Clostridiumok — főleg *Cl. perfringens* (Fraenkel—Welch) — ételmérgezést okozó képességére. (33) Maga a *Cl. perfringens*, mint a gázgangréna egyik kórokozója, régóta ismert és csaknem ubiquitær elterjedt baktérium. Izolálását részben a fekalis szennyeződés kimutatására használják, főleg hőkezelést kapott élelmiszereknél (pl. pasztórizált tej) és esetleg ivóvizeknél. (34)

Angliában, Franciaországban, Németországban a diagnosztizált ételmérgezések, körülbelül 8—10 százalékát okozza, (1) ennek valószínűleg az az egyik oka, hogy a laboratóriumok nagyrésze ma még nem gondol a Clostridiumokra és anaerob tenyésztést nem is végez. A másik ok az, hogy az általuk okozott mérgezés tünetei meglehetősen enyhék és főleg a tömeges megbetegedések kerülnek bejelentésre, családi és sporadikus esetek sokkal ritkábban. Nálunk körülbelül 2 éve végeznek rendszeresen Clostridium kitenyésztési vizsgálatokat s azóta 3—4 olyan ételmérgezés fordult elő, ahol Clostridium volt a kórokozó. (35) Kitenyésztése: a módosított Wilson—Blair módszerrel történik, 100 ml 70 C fokra lehűtött 3 százalékos agarhoz 2—2 g frissen kevés vízben oldott dextrózt és nátriumsulfidot adunk, majd 1 ml 5 százalékos ferri-ammonium-sulfát oldatot s ebből a táptalajból 10—10 ml-t mérünk a kérdéses élelmiszer 2-es és 3-as hígításának 5—5 ml-éhez. A csöveket vízben lehűtjük és 24—48 óráig 37 C fokon inkubáljuk. Leolvasáskor azokat a telepeket vesszük Clostridiumnak, amelyeknek átmérője 3 mm-nél nagyobb. (36) A részletes izolálás és identifikálás bonyolultabb feladat. A kérdéses telepekből agypépre, vagy máj-bouillonra oltunk s ha sikerül a törzset a társfertőzőktől megtisztítani, akkor biokémiai vizsgálatokat és állatpatogenitási próbát végzünk (tengeri malacnak 0,5—1 ml tenyészetet intramuskulárisan beadunk).

Székletből a Clostridiumok kitenyésztése hasonlóan történik azzal a különbséggel, hogy a mintákat hígítás előtt 30 percig 80 C fokos vízben tartjuk. Ételmintánál a hőkezelést nem szabad elvégezni, mert a *Cl. perfringens* általában is lassan spórásoodik és savanyú vegyhatású ételekben pedig egyáltalán nem képez spórát. Mint gyakorlati tapasztalatot szeretnénk megemlíteni, hogy a Clostridium *perfringens* izolálása különösen, ha az ételminta aerob spórásokat is tartalmaz, meglehetősen nehéz. Az OÉTTI Mikrobiológiai Osztályán több száz izolálási kísérletből eddig 20—30 esetben sikerült a *Cl. perfringenst* tisztán kitenyészteni.

A Clostridiumok ételmérgezést okozó szerepe egyébként akkor fogadható el, ha az ételmintából nagy mennyiségben tenyészthető ki (legalább 10^3 — 10^4 és nagy összecsírászám esetén az összecsírának legalább 30—40 százalékát képezi. (37)

Az utóbbi 3—4 évben hívták fel külföldön a figyelmet egyes aerob spóráképzők, főleg a *B. cereus* szerepére ételmérgezések kapcsán. (1, 37) Magyar szerzők közül először Tarján említi meg az eddig elhanyagolt szaprofiták ételmérgezést okozó képességét. (31) Meyer, (32) majd Hauge (33) ismertetnek *B. subtilissel* és *B. cereussal* fertőzött étel fogyasztása után fellépő tömeges megbetegedést.

Konkrétebben foglalkoznak a *B. cereus* ételmérgezést okozó képességével Clarenburg és Kampelmacher, (41) akik több olyan ételmérgezést ismertetnek, amelyet nagy mennyiségű *B. cereussal* szennyezett étel fogyasztása okozott. Az egyik egy holland katonai táborban zajlott le és 200-an betegedtek meg enyhe tünetek között. Eddigi ismereteink alapján az aerob spórások csak könnyű lefolyású hasmenéseket okoznak. A közelmúltban alkalmunk volt egy könnyű lefolyású üzemi ételmérgezés mintáiból *B. cereust* izolálni. (42) 165 fogyasztó

közül 75 betegedett meg enyhe tünetek között. Az egyik ételminta körülbelül 1 milliárd *B. cereus*-t tartalmazott grammonként.

Az aerob spórások, de a Clostridiumok ellen is a védekezés aránylag nehéz, mert a spórák a hőkezelés (sütés, főzés) hatására nem pusztulnak el.

A Clostridiumok és aerob spórások okozta mérgezések tünetei hasonlóak. Jellemző rájuk a rövid lappangási idő (4—12 h) a tünetek között a gyakori vizes hasmenés és a hasi fájdalom dominál. Az esetek 5—10 százalékában a betegek enyhe fejfájásról és hányingerről panaszkodnak. Hányás nagyon ritkán, láz úgyszólván sohasem fordul elő. A betegség 8—16 hét alatt megszűnik. Lényegesen enyhébb a Salmonella, vagy Staphylococcus okozta ételmérgezések-nél.

A mérgezést újabb adatok alapján valószínűleg a lecitinaze enzim hozza létre, amelyet mind a *Cl. perfringens*, mind a *B. cereus*, sőt az enterotoxin-képző Staphylococcusok is nagy mennyiségben termelnek.

Az aerob spórások kitenyésztése elsősorban véragaron történik. (A 7,5 százalékos sóagaron a spórások nagyrésze kinő, a *B. cereus* nem.) Véragaron a *B. cereus* annyira típusos telepeket képez — zöldes árnyalatú, tört üveg, vagy moaréselyem kinézésű recés telepek, nagy hemolitikus zónával —, hogy mással nem lehet összetévesztetni.

A lecitinaze-próbát úgy végezzük, hogy 1000 ml 60 C fokos közönséges agar táptalajhoz 6 tojássárgáját adunk (fehérjét nem!) és az oldatot Petri-csészékbe öntjük ki, s erre oltunk le. A lecitinaze pozitív mikrobák a tojás sárgáját kicsapják; a táptalaj megfehéredik és átlátszatlan lesz. Az aerob spórások közül csak a *B. cereus* és a *B. mycoides* adják a reakciót, a Clostridiumok közül a *Cl. perfringens* és a *Cl. oedematiens*. Egyes Staphylococcus, Pyocyanus és Prodigiosus törzsek is adhatják a próbát pozitív eredménnyel.

Spórásokkal történt ételmérgezés esetén el szoktuk végezni a spóraszám meghatározását (43): az ételminta 10-es hígítását 30 percig 80 C fokon tartjuk, majd belőle 0,1 és 1 ml mennyiséggel lemezt öntünk (közönséges agarral), a leolvasás 48 óra múlva történik.

A kevésbé ismert nemspecifikus kórokozók közül írtak már le Shigella sonnei által okozott toxiko-infekciót, valamint az *E. coli* csoportba tartozó mikroorganizmusok (Arizona, Bethesda, Ballerup, Providencia törzsek) patogén képességéről is vannak újabb adatok. (1) Ezen utóbbi mikrobák elsősorban csecsemőkön és gyermekeken képesek hasmenéssel járó tüneteket előidézni.

A festékképzők *Ps. pyocyanea*, *Ps. fluorescens*, *B. prodigiosus*, továbbá a *B. proteus* ételmérgezést okozó képességéről ugyancsak van tudomásunk. E baktériumok a normális bélflórában is előfordulnak, hasmenést, vagy toxikoinfekciót csak érzékenyebb egyéneken (gyermekek) okoznak. (1, 44)

Az *E. coli* ételmérgezést okozó képessége még ma is erősen vitatott. Számos adat van a *Coli* toxintermeléséről, (45) de körülbelül ugyanannyi ellene is. (1, 2, 3, 37) Anélkül, hogy e kérdésben állást foglalnánk, szeretnénk rámutatni arra, hogy általában olyan anyagokban, amelyekben az *E. coli* nagy mennyiségben előfordul, mindig van *Cl. perfringens* is. A *Cl. perfringens* és több más Clostridium toxin termelő képessége már régóta ismeretes (46) és ezek után könnyen feltételezhető, hogy olyan ételmintákban, amelyekben nagyszámú *E. coli* található, a tulajdonképpeni kórokozó a *Cl. perfringens*, de az az alkalmazott technikával nem mutatható ki.

Összefoglalás. Röviden ismertettük a baktériumokat, amelyek legújabb ismereteink alapján ételmérgezéseket képesek előidézni és felhívjuk a figyelmet arra, hogy az élelmiszerbakteriológia fejlődésével az ismeretlen etiológiájú ételmérgezések aránya egyre inkább csökkenni fog.

1. *Buttiaux, R.*: Rev. Med. Liège 11, 521 (1956) — 2. *Ketz, P.*: Monatschr. f. Vet. Med. 11, 179 (1956) — 3. *Adam, W.*: Desinfekt. 7, 2 (1958) — 4. *Trüb, id. Seidel.* — 5. *Trüb—Replik*: id. Seidel. — 6. *Seidel, G.*: Arch. Lebensmittelhyg. 8, 10 (1957) — 7. Szerkesztőségi közlemény: J. Amer. Med. Assoc. 160/4, 291 (1956) — 8. *Davidson, J.*: Nature 179, 1171 (1957) — 9. *Román J.*: Népegészségügy 40, 69 (1959) — 10. *Vas I.*: Honvéderorvos 1, 3 (1950) — 11. *Sinios, A., Tiling, E., Hanisch, R.*: Dtsche Med. Wschr. 82, 1329 (1956) — 12. *Albert, O. H.*: Berl. u. Münch. tierärztl. Wschr. 70, 165 (1957) — 13. *Clarenburg, A.*: VI. Congress int. di Microbiol 7, 307 (1953) — 14. *Sielaff, H.*: Arch. Lebensmittelhyg. 8/1, 21 (1957) — 15. *Daigeler, A., Kotter, L.*: Berl. u. Münch. tierärztl. Wschr. 69, 281 (1956) — 16. *Bischoff, J.*: Ibid. 70, 111 (1956) — 17. *Báthory P.*: Személyes közlés. — 18. *Lovrekovics I., Tomcsik J., Lőrinc F.*: Bakteriológia Immunitástan Parazitológia. MOKT. Budapest, 1933. — 19. *Faragó F.*: Bakteriológia és immunitástan. MOKT. Budapest, 1948. — 20. *Huet, M.*: Arch. Inst. Pasteur Tunis 35, 49 (1958) — 21. *Barbesier, J.*: Arch. Inst. Pasteur Alger 35, 382 (1957) — 22. *Van Oye, E., Leon, J., Vercrease, J., Fesseaux, P.*: Ann. Inst. Pasteur 92, 839 (1957) — 23. *Van Oye, E.*: Ann. Soc. Belge. Med. Trop. 37, 541 (1957) — 24. *Derobert, L.*: Intoxications et maladies professionnelles. Editions médicales Flammarion. Paris (1954) — 25. *Gohar, M. A.*: Z. Hyg. Infektr. 142, 389 (1956) — 26. *Huet, M.*: Arch. Inst. Pasteur Tunis 34, 473 (1957) — 27. *Tai-Tze-Ying*: Chin. Med. J. 75, 217 (1957) — 28. *Taylor* (id. Dérobert). — 29. *Leyler, F., Burkhardt, F., Wendrich, W.*: Öff. Gesundheitsdienst. 19, 197 (1957) — 30. *Tarján R.*: Népegészségügy, 38, 483 (1957) — 31. *Nikodémusz C., Nikodémusz I.*: Arch. Inst. Pasteur Tunis 35, 343, (1958) — 32. *Mossel, D. A. A., Vendrig, C. M. A.*: Antonie van Leeuwenhoek 22, 209 (1957) — 33. *Bugiardini, G.*: Arcisped S. Anna Ferrara 10, 205 (1957) — 34. *Buttiaux, R., Beerens, H.*: Rev. Path. Gén. 652, 1949 (1953) — 35. *Nikodémusz I., Félix F-né*: Zbl. Bacter. orig. I. Megjelenés alatt. — 36. *Nikodémusz I.*: KÖJALL. tájékoztató 1, 9 (1958) — 37. *Adam, W.*: Desinfektion u. Gesundheitswesen 6, 324 (1957) — 38. *Tarján R.*: Népegészségügy, 38, 30 (1958) — 39. *Meyer, R.*: Zschr. f. Hyg. 133, 211 (1951) — 40. *Hauge, S.*: J. Appl. Bact. 18, 591 (1955) — 41. *Clarenburg, A., Kampelmacher, E. H.*: Voeding 18/5, 384 (1957) — 42. *Nikodémusz I.*: Zeitschr. f. Hyg. 145, 335 (1958) — 43. *Mossel, D. A. A., De Pruin, A. S., Van Diepen, H. M. J., Vendrig, C. M. A., Zoutervelle, C.*: Appl. Bact. 19, 142 (1956) — 44. *Nikodémusz I., Képes J.*: Katonaorvosi Szemle 6, 1279 (1954) — 45. *Polónyi P.*: Kandidátusi értekezés. — 46. *Went I.*: Általános kórtan. Debrecen, Egyetemi nyomda (1944).

Д-р Иштван Никодемус:

НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОВОДИМЫЕ ПРИ ИСПЫТАНИЯХ ПРОБ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ, ОСОБЕННО УЧИТЫВАЯ НЕДАВНО ОБНАРУЖЕННЫЕ, МИКРОБЫ, ПРИЧИНАЮЩИЕ ПИЩЕВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

Авторами дается краткое описание бактерий, которые, согласно новейших знаний, могут вызывать пищевые отравления и обращают внимание на то, что развитием пищевой бактериологии все в большей мере будет сокращаться пропорция пищевых отравлений неясной этиологии.

Dr. I. Nikodémusz:

BEI DER PRÜFUNG VON SPEISENPROBEN VORZUNEHMENDE NEUERE UNTERSUCHUNGEN MIT BESONDERER BERÜCKSICHTUNG DER KÜRZLICH ENTDECKTEN, ALIMENTÄREN INTOXIKATIONEN VERURSACHENDEN MIKROBEN

Zusammenfassung:

Verfasser berichtet über jene Bakterien, die den neueren Erkenntnissen gemäß alimentären Intoxikationen zu verursachen vermögen, und lenkt die Aufmerksamkeit darauf, dass sich die Zahl der alimentären Intoxikationen unbekannter Ätiologie mit den weiteren Fortschritten in der Nahrungsmittelbakteriologie ständig weiter vermindern wird.

A tábori belgyógyászat néhány időszerű kérdése

(Novikov A. T. o. ezds., az orvostudományok kandidátusának cikke a Vojenno-Medicinskij Zsurnal 1958. évi 6. számában)

Az egészségügyi főcsoportfőnök mellett működő orvosi tudományos tanács belgyógyászati sectiójának 1957. évi ülésein megvitatták a kaionai belgyógyászat néhány fontos kérdését. Az első ülésen 1957 márciusában több előadás foglalkozott azokkal a belsőszervi elváltozásokkal és működészavarokkal, melyek égési trauma és thermicus égés következtében lépnek fel. Foglalkoztak az égési shock kérdésével, a toxicosissal, a superinfectióval és parenchymás szervek különböző fokú dystrophiájával. Rámutattak a cardiovascularis elváltozások jelentőségére. A kezelésben hangsúlyozták úgy a teljes vér, mint a vérpótlók transfúziójának jelentőségét. *Molcsanov* a vegyi és sugárzás okozta égések tanulmányozásának jelentőségét hangoztatta.

A második ülészak az oxigén therapiával foglalkozott. *Szavickij* prof. ismertette az oxigénhiány pathogenesisét, különböző fajtáit és az oxigén kezelés gyakorlati alkalmazásának perspektíváit. Emphysemánál és pneumoniánál 30—40 százalékos keverékkel körülbelül 30—40 percig lélegeztessük be az oxigént. A bőr alá adott oxigén csak lassan szívódik fel és így közvetve mérsékelten javítja a légzést. *Medvedjev* előadásában a vérkeringés és tüdőbetegségeinek oxigén kezelését ismertette. Naponta 3—5, vagy több ízben 25—40 perces periódusokban alkalmas adni oxigént, oxigénsátorban naponta 2—4 ízben töltsön 1—1 órát a beteg. Koszorúérelégtelenségnél óvatosságra int, mert véleménye szerint a fokozott oxigénfeszültség a koszorúerek összehúzódását idézheti elő. *Volinszkij* prof. viszont rámutatott arra, hogy koszorúér betegségben oxigénbelégzés hatására a szívizom anyagcsere folyamatainak javulása figyelhető meg, amit EKG felvételekkel is igazolni lehet. Hypertóniásoknál a diastoles nyomás csökkenése és a veseátáramlás fokozódása figyelhető meg. *Puskarjev* prof. 200 beteg oxigén kezelésével kapcsolatos tapasztalatairól számolt be. 27 betegnél negatív, paradox hatást észlelt. Az alábbi tünetek jelentkeztek: rossz közérzet, fejfájás, szédülés, szívtüdői fájdalom, gyengeség, néhány esetben izomrángások, sőt eszméletvesztés is. A kezelés megszakítása után a tünetek gyorsan visszafejlődtek. *Szavickij* prof. rámutatott arra, hogy néha a rosszul ventillált oxigénsátorban felhalmozódó széndioxid okozza ezeket a tüneteket és nem az oxigén túladagolása.

A harmadik ülészak (1957 október) a hűléses megbetegedések, főleg a felső légúti hurutok és grippés megbetegedések csökkentésével foglalkozott. Ezeknek elterjedését elősegítik az alábbi hibák: a betegek késői felismerése és elkülönítése, nem kielégítő edzés, nem megfelelő létkörülmények, az idült felső légúti betegségek nem kielégítő kezelése és végül nem megfelelő egészségügyi felvilágosító tevékenység. Az 1957. évi nyári-őszi grippe hullámot az

A₂ (ázsiai) törzs idézte elő. *Molcsanov* prof. hangsúlyozta a rhinocytodiagnosztika és a serológiai vizsgálatok jelentőségét.

Az 1957. évi decemberi ülésen megtárgyalták a vérátömlesztés és az újabb vérpótlószerek alkalmazását belbetegségeknel, sugárbetegségeknel, fertőzőbetegségeknel és mérgezéseknél. A főreferátumot *Bejer* prof. tartotta. Hangsúlyozta az alcsoportok, hideg és meleg autoantitestek és a rhesus factor meghatározásának jelentőségét. Jó tapasztalatai vannak vérátömlesztéssel májcirrhosisnál és idült májgyulladásnál, nagyfokú óvatosságot ajánl heveny májgyulladásnál, ahol csak nagyfokú vérszegénység és vérzési diathesis esetén ajánl mikrotransfúsiót. Nagy óvatosságra int glomerularis károsodással járó vesebetegségeknel. Heveny vesegyulladásnál ellenjavalt a vérátömlesztés. Adhatunk vért, plasmát, vagy vvs. suspensiót idült nephrosisnál, vagy idült glomerulonephritisnél, ha a veseműködés kielégítő és a szemfenéken nincs vérzés. Súlyos szívelégtelenségnel, ha feltétlenül szükséges, úgy inkább intraarteriálisan adjunk vért, mert különben kisvérköri túlterhelés következtében tüdővizényő léphet fel. A vérpótlószereket ajánlásuknál jobb módszereit. *Gembickij* nagy anyag alapján számolt be a vérátömlesztés hatásosságáról fekélybetegségben (vérzés, testi leromlás és rossz gyógyulási hajlam esetén) és a tüdőtályog kezelésében.

Rámutattak arra, hogy részletesen ki kell dolgozni a vérátömlesztés javallatait és ellenjavallatait belgyógyászati megbetegedéseknél és ki kell dolgozni a vér és vérpótlószerek alkalmazásának legjobb módszereit. Ki kell dolgozni az irányelveket, hogy mikor kell alkalmazni teljes vért, plasmát, savót, vvs., fvs., thrombocytá suspensiót, immunsavót és mikor ajánlatos vércserét végezni. Kiterjedtebben kell alkalmazni transfúsiót sugárzás és fertőzés okozta megbetegedéseknél.

Referálta: **Borhegyi László** dr. orvosalezredes.

Influenza vakcinák egy ázsiai influenzajárvány idején

(Gundelfinger B. F.—Stille W. T.—Bell J. A. közleménye az U. S. Armed Forces Medical Journal 1959. évi júniusi számában)

1957 kora őszén Great Lakes-ben (Illinois) az USA hadihajós kiképző központjában ázsiai influenza járvány lépett fel, tömegesen észlelték a felső légutak hurutos megbetegedését. Miután a járvány kiterjedése várható volt, az orvosi kutatócsoport előre elhatározott terv szerint augusztus elejétől kezdve, 3355 kiképzés alatt álló újoncot oltott be. Az újoncok 30 százaléka 1 ml monovalens ázsiai influenza vakcinát kapott subcutan. Az A/JAPÁN/305—57 jelzésű oltóanyag 200 CCA (chick-cell-agglutinating) egységet tartalmazott ml-ként. A vakcina kétféle módon készült. Az első sorozatnál a csirkeembrió allantois folyadékban tenyésztett vírust ultracentrifugálással 22-szeresére besűrítették, majd ultraibolya besugárzással inaktiválták. Konzerváló szerként Thimerosal adtak hozzá 1:10 000-es hígításban. A másik sorozatnál hasonló eljárást alkalmaztak, de calciumphosphat-tal adsorbeálták. A két széria között hatásbeli eltérést nem találtak. Az újoncok egy másik, 30 százalékot kitevő csoportja, olyan polyvalens influenza vakcinát kapott, mely a formalinban inaktivált A/Swine, A/FM1 és B/GL/1739—54 törzsekből 250—250 CCA egységet tartalmazott, tehát az ázsiai törzset nem tartalmazta.

Controll-csoportként az újoncok fennmaradó 40 százaléka szolgált. Ezeknek influenza vakcinát nem tartalmazó formalinos 199. sz. placebo-anyagot adtak.

Mindhárom csoportnak kb. egyharmada adenovirus vakcinációban is részesült. Ez a vakcina a 3—4—7 adenovirus antigéneket tartalmazó formalinban inaktivált készítmény volt. Minthogy mindhárom csoport egyenlő arányban részesült ebben az oltásban, úgy joggal vehető fel, hogy az influenzás eredetű megbetegedések számát és eloszlását nem befolyásolta. Az adenovirus-vakcinával kapcsolatos eredményeket külön közleményben tárgyalják majd a szerzők.

Az eredmények kiértékelésénél tekintetbe vették, hogy a megbetegedések oltás utáni 2 héten belül, vagy később léptek-e fel. Külön vették a kórházi ápolásra szoruló, illetőleg kórházi kezelést nem igénylő eseteket. A jegyzőkönyvekben feltüntették a lefolyást és a megbetegedés súlyosságát jellemző adatokat (láz, ápolás tartama stb.).

Az ázsiai influenza fertőzéseket a virus izolálásával és serologiai vizsgálatokkal demonstrálták. B influenza fertőzést nem tapasztaltak.

A vakcináció kettős vak-kísérlet formájában történt. Az oltásokat az orvosi kutatócsoport beosztottjai adták be. Sem a beoltottak, sem az újonckiképző parancsnokság egészségügyi, vagy adminisztratív állománya nem tájékozódhattak arról, hogy az egyes újoncok melyik oltóanyagot kapták. A vakcináció eredményét az alábbiakban lehet összefoglalni:

A vakcina hatásossága 60 százalékos volt az első csoportban (A-vakcina) és 16 százalékos a második csoportban (B-vakcina). A hospitalizált légzőszervi betegségek csökkentésében az A-vakcina hatásossága 68 százalékos, a B-vakcina hatásossága 34 százalékos volt. A járvány tetőfokán az A-vakcina 83 százalékkal, a B-vakcina 21 százalékkal csökkentette a megbetegedések számát a controll csoporthoz viszonyítva. Ugyanezen időben a hospitalizált betegeknél a csökkenés 90, illetve 46 százalékot tett ki.

A megfigyelések tehát arra utalnak, hogy az inaktivált ázsiai virustörzset tartalmazó vakcina nagyfokú védőhatást fejt ki, kifejezetten 10 nappal az oltás után, de mérsékelt hatás figyelhető meg már röviddel az oltás után. Bizonyos védőhatás volt észlelhető más influenza virus antigéneknél is, amiből a szerzők arra következtetnek, hogy bizonyos immunológiai hasonlóság vehető fel az ázsiai törzs és más, korábban gyakori influenza virusok között. A vakcina alkalmazásakor mellékhatást nem tapasztaltak. Eredményeik alapján megállapítják a szerzők, hogy az ázsiai influenza vakcina rendkívül hatásos volt Great Lakes-ben 1957 őszén.

Referálta: **Borhegyi László** dr. orvosalezredes.

Napalm égések és gyógyításuk

(Prof. Kolesznyikov vörgy., Vihriev o. szds. Vojenno-Med. Zsurn. 1957. 8. 3.)

A napalmot az amerikai hadsereg első ízben a normandiai német erődít-mények ellen alkalmazta 1944-ben. Felhasználták ezenkívül a japánok ellen a Csendes-óceán szigetein, később Koreában, a franciák pedig Indokínában. A koreai háború idején a napalm égések száma a sebesültek és betegek szá-mának 8 százalékát tette ki.

A napalmot úgy állítják elő, hogy benzinhez sűrítő anyagot tesznek, amelynek következtében az zselészerű konzisztenciájú lesz. A sűrítő anyag organikus savak alumínium sóinak keverékéből áll. Olykor a napalmhoz az égési hőmérséklet növelése céljából magnéziumot, foszfort, vagy más anyago-kat tesznek.

A standard keverék 4—8 százalék sűrítőanyagot tartalmaz. Az égési hő-mérséklet 600—800 C fok. A napalm elégése után a bőrön, vagy a tárgyak felszínén sűrű tapadós folyadék marad vissza, amely hamar száraz röggökké alakul át. A sűrítő anyag hatására a napalm stabilabbá válik, mint a folyékony gyújtókeverékek, nagyobb a lángvetési távolsága és nagyobb területen okoz pusztítást. Az égő napalm könnyen tapad a testhez, vagy különböző tárgyak-hoz, lassabban ég, mint a folyékony gyújtóanyagok és ezért a hőhatás időtar-tama megnövekszik.

A napalm leginkább a test nem fedett részein, mindenekelőtt az arcon és a kézen okoz sérüléseket. A Koreai Néphadsereg egyik kórházának adatai szerint a napalm égések lokalizációjának megoszlása az alábbi volt: arc 43,5 százalék, felsővégtag (főképpen kéz) 33,3 százalék, alsóvégtag (főképpen térd és láb) 15,2 százalék és végül has 8,4 százalék. A leggyakoribbak az arc, nyak és felsővégtag kombinált sérülései voltak (61,3 százalék), ritkábban fordultak elő az arc, nyak és mellkas kombinált sérülései. (29,7 százalék).

A testre jutó égő keverék hosszasan hat és ezért *mély égéseket* hoz létre. Állatkísérletekben megállapították, hogy 0,5 g napalm 30—35 mp-ig ég és ezalatt a bőrt teljes mélységében elpusztítja. A koreai háborúban a napalm égettek 15 százalékának csontsérülése is volt. Már kismennyiségű napalm mély harmadfokú égéseket képes előidézni. Nagyobb mennyiségű keverék pedig a végtag teljes nekrozisához vezethet. A nekrotizáló szövetek leválása, valamint a regeneráció (granuláció, epitelizáció) igen lassú. Nem ritkák a helyi fertő-zéses szövődmények. A keletkező hegek gyakran keloidot képeznek.

A nekrotikus területéről könnyen indul ki fertőzés és jön létre *bóralatti* vagy *izomközti flegmone*.

A napalm égéssel kapcsolatban keletkező *égési shock* és *heveny toxæmia* igen súlyos.

A sűrítő anyag specifikus-toxikus hatását ki lehet zárni, minthogy kísér-letileg igazolták, hogy közvetlenül az égés után a nekrotikus szövetekből a fel-szívódás igen rossz, vagy teljesen hiányzik. (Trojnyikova, 1948., Pcselina 1951.)

A napalm égettek közül azokat, akiknek 5 százaléknál nagyobb testfel-színük sérült, illetőleg azokat, akiknek 2—3 százalékos sérülésük van arci lokalizáció mellett — súlyos égetteknek kell tekinteni.

A napalm égettek szakaszos gyógyításának rendszerét abból kiindulva kell kidolgozni, hogy azok a közönséges termikus égést szenvedett sérültekhez ké-pest súlyosabb kategóriát képeznek: *korai szakorvosi ellátásról* kell gondos-kodni és különös gondot kell fordítani a *shock, valamint a fertőzések szövöd-mények profilaxisára és gyógyítására.*

Az egész személyi állománynak jól kell ismernie az égő napalm oltásának módszereit és a védekezés eszközeit. A test védelmére sátorlapot, köpenyt, vagy lepleket, az arc és a szem védelmére gázálcot használunk. Amennyiben ezekre égő napalm esik, a katonának le kell dobnia magáról a sátorlapot, vagy a gázálcot.

Mint már arról volt szó, az égő napalm makacsul tapad a testhez. Az oltási kísérletek gyakran azt eredményezik, hogy az égő anyagot még jobban szétkenik a testen. Az oltás helyes módszere az, ha a lángot elzárjuk a levegőtől (a végtag, vagy az egész test víz alá merítése, sátorlapba, takaróba, köpenybe stb. burkolózás).

A harcmezőn az égett testrészt sterilkötéssel fedik be. Az arcsérülteket, illetőleg azokat, akiknek 5 százaléknál nagyobb testfelszínük égett meg, sebésztvivőkkel kell kihordani. Nagyon fontos, különösen hideg időben megakadályozni a test lehülését. Ezért pl.: a kötés felhelyezése céljából nem vetkőztetjük le a sérültet, hanem ruháját csak az égés körül vágjuk le. Már az előlfekvő kiürítési szakaszon kapjanak a sérültek morfint vagy pantopont, alkoholt és szívszereket.

Az ezred segélyhelyen a napalm égetteket három csoportra osztják: 1. a könnyű és középsúlyos égettek csoportjára, akiknek nincs arcsérülésük, illetőleg a sérülés kiterjedése kisebb, mint a testfelszín 5 százaléka és jó általános állapotban vannak. Ezeknek a sérülteknek megfelelő indikáció esetén (igen erős fájdalmak, izgatottság) narkotikumokat és szívszereket adnak és másodsorban ürítik ki őket.

2. Súlyos égettek, akiknél azonban shock tünetei nem észlelhetők. Ezeknek feltétlenül adnunk kell profilaktikus célból shocktalanító szereket. Kiürítésük elsősorban történik.

3. Súlyos égettek shockos állapotban. Ezeknek a sérülteknek már itt az ezred segélyhelyen vérátömléstést, plazmatranszfúziót, vérpótlókat és shocktalanító oldatokat adnak. Ezeknek a sérülteknek kiürítése nem kívánatos és arra csak végső szükségben kerül sor, olyankor, ha a kedvezőtlen harci helyzet következtében az ezred segélyhelyen való maradásuk lehetetlenné válik.

Az ezred segélyhelyre kerülő minden égettnek profilaktikus adagban tetanuszantitoxint és tartósított penicillint kell adni. (Ez utóbbit napi 300—500 000 egységnek megfelelő adagban.)

A sérültek tömeges érkezése esetén, illetőleg kedvezőtlenül alakuló harci helyzetben a *segélynyújtás mérvének minimuma* az alábbi: narkotikumok, szívszerek, antibiotikumok és tetanuszantitoxin adása.

A *hátrább fekvő eü. kiürítési szakaszon* a napalm égettek osztályozása ugyanazon az elven alapul, mint az ezred segélyhelyen. Itt történik meg az elsődleges sebelltátás, amennyiben a sérült kielégítő állapotban van. A shockos égetteken pedig azután, hogy sikerült kihozni őket a shock állapotából. A sebelltátás után antibiotikumot tartalmazó kötést raknak fel. (Legjobb a 10 százalékos szintomicin emulzió).

A rövidebb időn belül meggyógyuló égetteket, továbbá azokat akiknél heges contractura kialakulása nem valószínű, a könnyű sebesült kórházba ürítjük ki.

Ezeknek a száma azonban nem lesz nagy. A napalm égettek legnagyobb része szakosított, s égési kórházba kerül (Hadsereg, vagy frontkórház alapon).

A *szakosított égési kórházban* a sérülteket az alábbi csoportokra osztjuk:

1. Műtéti beavatkozásra nem szoruló könnyű égettek.
2. Műtetre szoruló könnyű égettek.

3. Súlyos égettek shock jelei nélkül.

4. Súlyos égettek shockos és heveny toxaemiás állapotban.

Célszerű különválasztani azokat az égett sérülteket, akiknek különösen bonyolult helyreállító műtétekre lesz szükségük. Ezeket a sérülteket nem tartjuk vissza sokáig a hadsereg, vagy a front kórházaiban, hanem minél előbb háterszági szakosított arc-állkapocs kórházba, vagy helyreállító sebészeti intézetbe üritjük ki őket. A koreai háború tapasztalatai szerint a hadsereg- és frontkórházakban teljes gyógyulásukig a napalm égetteknek kb. 5 százaléka maradt vissza. A többieket a háterszágba kellett szállítani.

A szerzők végkövetkeztetései az alábbiak:

A szakaszos gyógyítás rendszerét a korai műtéti beavatkozás szükségeségének tekintetbevételével alakítjuk ki. Ezért az elől alkalmazott beavatkozásokot a szakosított kórházban elvégzendő korai műtétek előkészítőjének kell tekintenünk.

Referálta: **Borhegyi László** dr. orvosalezredes.

A biológiai fegyver elleni védelem

(Fothergill, L. D. Military Medicine 123, 16—22, 1958.)

Az élő mikroorganizmus és toxikus termékei felhasználhatók, hogy megsemmisítsék vagy redukálják a katonai aktivitást. A B-fegyver elsősorban stratégiai fegyver, mert az inkubáció és változó tartamú betegségi idő miatt nem gyorsan öló hatású.

Bevetésének a módja aerosol felhő létrehozása vagy szabotázs útján törtenő fertőzés. Igen fontos a meteorológiai tényezők ismerete. Napsütés gyorsan destruálhatja a levegőben suspendált mikroorganizmusokat. Kedvező a célterület fölötti tartós ködképződés. Kimutatták, hogy pl. botulintoxin több ezerszer mérgezőbb aerosolban, mint pl. szájon át. A klinikai kép is változhat és a felismerés nehezebb aerosol alkalmazásnál.

Az erősen fertőző ágensek jönnek számításba: a Q-láz, a tularaemia, brucellosis, takonykór, coccidiasis stb.

Fontos, hogy a kórokozó ne legyen igényes a szaporodásában, szétszórásakor ne károsodjon és a fertőzendő lakosságnak sem természetesen szerzett, sem mesterségesen kiváltott immunitása ne legyen. Bizonyos mutációkkal gyógyszerresistens törzsek állíthatók elő. Egyes biológiai fertőzéseknek előfeltétele van. Így pl. kiütéses tifusz aerosol felhője olyan város felett, ahol a lakosság nem tetves, nem okoz epidemiát.

A szabotázsnak nagy a veszélye ott, ahol a lakosság óriási mennyiségben fogyaszt konzervételeket tálalásra kész állapotban. A B-fegyver elterjesztésére sajátos eszközök készülhetnek, amelyeket repülőgépek vagy irányított lövedékek juttatnak el a cél fölé.

Egy másik lehetősége a biológiai hadviselésnek a mezőgazdasági növények és háziállatok megsemmisítése. Legsebezhetőbb olyan ország, amely klimatikus okból vagy tradícióból egyfajta gabonát termel, mert a B-anyag fajlagos egyes gabonafélésegekre.

A biológiai felhőt érzékszerveink nem fedik fel. Láthatatlan, szagtalan. A meglepetés a hatásban nagy szerepet játszik. Döntő fontosságú a korai felismerés a védekezésben. A biológiai diagnosztikai módszerek az identifikáláshoz igen lassúak. Különösen áll ez a vírusfertőzésre. A módszereket további kutatással gyorsítani kell.

A védelem fontos feladata a decontaminatio támadás után. De csak kisebb terület vagy speciális felszerelés fertőtleníthető. Óriási adminisztratív probléma nagy tömegeknek az immunizálása kombinált vaccínákkal.

Az incubatiós szakban passzív immunizálás vagy antibiotikus profilaxis is szóba jöhet. Egész sor fertőzés ellen nincs hatásos antibiotikum vagy gyógyszer. Így pl. a coccidiasis, a histoplasma capsulatum és a legtöbb filtrálható vírus ellen sincs. Ezenkívül mérlegelni kell, hogy a fertőzést resistens törzsekkel okozhatják.

A B-fegyver elleni védekezésben legdöntőbb megfelelő járványügyi felderítés. Döntő a gyors felismerés. Megfelelő laboratóriumi hálózatot kell építeni a felismeréshez szükséges képesséssel rendelkező személyzettel és felszereléssel. Védekezni kell a szabotázs ellen, meg kell állapítani az ilyen támadás legvalószínűbb helyeit. Biztosítani kell a víz megfelelő klórozását. Végül nem szabad elhanyagolni az élelmiszerek főzésének vagy melegítésének egyszerű, de igen hatásos technikáját.

Referálta: **Kenedi István** dr. orvosalezredes.

