

Dr. Sántha András orvos-alezredes, az orvostudományok kandidátusa,  
Dr. Sztanyik László, az orvostudományok kandidátusa

## Az AET kardiotoxikus mellékhatásainak vizsgálata állatkísérletben az EKG eltérései alapján\*

Ismeretes, hogy az akut sugárbetegség megelőzésére állatkísérletekben a merkaptoalkilaminok csoportja mutatkozik a legmegbízhatóbb és legjobb hatásúnak, emberi klinikai alkalmazásukat azonban számos nem kívánatos mellékhatásuk gátolja. Eddigi, több éven át tartó és sok irányú vizsgálatainkban mi a legbehatóbban az AET (S,2-aminoetilizotironium-bromid-hidrobromid) sugárvédő és toxikus hatásait tanulmányoztuk. Többek között vizsgáltuk az AET bevitele után jelentkező kardiovaszkuláris és gastrointestinális működési zavarokat és azok gyógyszeres kivédési lehetőségeit. Jelen közleményben a szív-érrendszeri farmakológiai effektusokkal foglalkozunk, alapul véve egyik korábbi kongresszusi előadásunkat (18).

Az AET kardiovaszkuláris toxikus mellékhatásait különféle szempontból már többen tanulmányozták. Megállapították, hogy az AET kutyán, macskán és nyúlón hypotenziót, bradycardiát és apnoét idéz elő, (4) ezt a triászt vagus-átmetszéssel meg lehet gátolni, atropin beadása csak a bradycardiát és a hypotenziót védi ki, az apnoét nem (8). A központi vaguszigalom nyomán csökken a szívösszehúzódások száma és amplitúdója. Macskán és tengerimalacon az AET negatív chronotróp és inotróp hatása mellett a szívpitvaron mutatózó direkt muszkarin-effektus is megnyilvánul (5). A szívizom károsodását i.v. AET-injekció hatására enzimvizsgálattal (13) és kutyán, valamint a patkányon végzett Ekg-vizsgálattal is kimutatták (3). Ezek az adatok azonban nem terjednek túl a toxikus tünetek megállapításán, ezek gyógyszeres kivédéséről és a farmakológiai antagonisták hatásának Ekg-val való regisztrálásáról az általunk elérhető szakirodalomban nem találtunk közleményt. Ugyancsak hiányzik az egér normál Ekg-görbéjével kapcsolatos vizsgálati adat, még olyan összefoglaló monográfiákból is, amelyek egyéb állatok Ekg-jával behatóbban foglalkoznak (20). A patkány normál Ekg-görbéjének analizését hazai szerző is elvégezte (7), megállapítva a görbe sajátosságait, melyek közül legfontosabb, hogy az ST-szakasz sohasem izo-elektromos, hanem ívalakú. Magasan ered sympathoniában, alacsonyán fokozott vagustónus esetén. Előljáróban megemlítjük, hogy saját vizsgálatainkban ugyanezt állapítottuk meg az egér Ekg-jának

\* A IV. Nemzetközi Farmakológiai Kongresszuson (1969. júl. 14—18., Basel) elhangzott előadás alapján.

ST-szakaszáról, amely ezenkívül nemegyszer lépcsőzetesen fel- vagy lefelé tartó.

Arra vonatkozóan is történt megfigyelés, hogy az Ekg-felvételt éber vagy altatott állaton helyesebb-e végezni. Kiderült, hogy a patkány általános érzéstelenítése után felvett görbe jelentősen különbözött az éber állapotban készülttől (1, 6, 7, 19). A narkotikumok csökkentik az ingerképzést és a szív összehúzódásainak amplitúdóját. Az éber állapotban felvett görbén az állatok mocorgása okozta artefactumok könnyen elkülöníthetők, egyébként ilyen mozgás okozta műtermék altatásban sem kerülhető el.

Saját kísérleteinket nyúlon, tengerimalacon és egéren végeztük. Vizsgálatainkkal több kérdést kívántunk tisztázni: az AET adagjától, beviteli módjától és a kísérleti állat fajától függően milyen Ekg-elváltozásokat kapunk és ezeket milyen farmakológiai antagonisták mekkora adagjával lehet kivédeni vagy megszüntetni; hogyan változnak ezek a tünetek besugárzás hatására; hogyan módosul az Ekg-val regisztrált tolerancia az AET iránt ismételt bevétel, besugárzás vagy a két tényező együttes hatására.

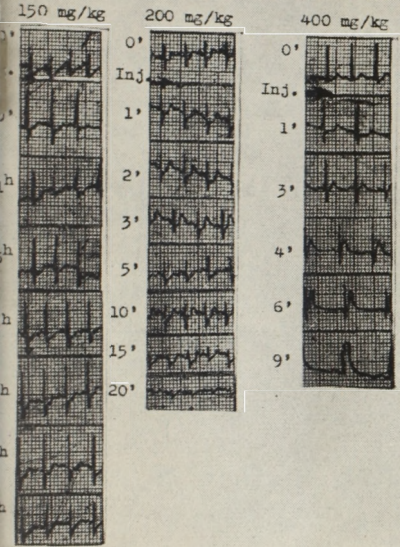
### Módszerek

A fentiek értelmében a vizsgálatokat éber állatokon végeztük, mert el akartuk kerülni az altatók hatásának interferenciáját. Az állatokat fapadra rögzítettük, az elvezetéseket tüelektródákkal, a végtagokról végeztük, a felvételek direktiró, Hellige-féle hordozható Ekg-készülékkel készültek. A röntgenbesugárzást az intézetünkben szokásos standard-feltételek között, Siemens Stabilivolt mélytherápiás készülékkel hajtottuk végre, Massiot-kontroll segítségével. Alábbi ábráinkon a leadott sugárdózis levegődózsit jelent. Az AET-t 1:1,2 mol arányban NaOH-val neutralizálva oldottuk és frissen injiciáltuk nyúl fülvénájába, egér és tengerimalac farokvénájába, ill. intraperitoneálisan. Az egyes farmakonokat a gyári injekciós készítmény fiziológiás sószárazságával készült oldatban vittük be az AET előtt vagy vele egyidejűleg. Az AET bevitele a besugárzás előtt 10—15 percen, ill. utána 30 percen belül történt. Az Ekg-felvételek önkontrollosak, az ábrákon a normál görbéket 0 perccel jeleztük, a beavatkozások utáni felvételek időpontját az ábrákon egyenként feltüntettük. Ugyanígy látható az ismételt injekciók időpontja is. Minden változatból több állaton készült felvétel, az ábrákat egy-egy állat felvételsorozataiból vágtuk és ragasztottuk össze, mégpedig ehhez a legjellemzőbb II. standard végtag-elvezetés görbéit használtuk fel. (Ennek alapján ugyanis az elektromos szívtengely deviációja kivételével minden lényeges változás leolvasható.) A szalag sebessége kísérleteink egy részében 25, más részében 50 mm volt mp-ként.

### Eredmények és megbeszélés

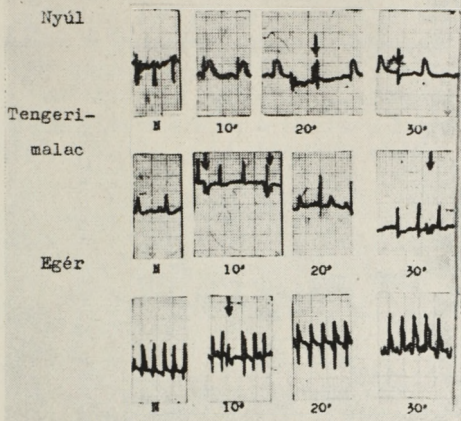
Az AET effektív egyszeri sugárvédő adagja 280 mg/kg, vagyis kerekén 1 mM/kg. Ez, vagy ennél nagyobb adag minden állatfajon bradycardiát idéz elő, melynek mértéke és tartóssága arányos a bevitt adaggal. Példa rá az 1. sz. ábra, amelyen a normál nyúlnak i.v. beadott AET három különböző adagja után felvett Ekg-görbe látható. A legkisebb adag hatására átmeneti bradycardia, a T-hullám ellapulása lépett fel. Közepes adag után a fokozott vago-

Nyúl Ekg-jának változása AET iv.bevitelére



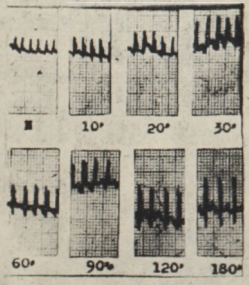
1. ábra

AET 280 mg/kg



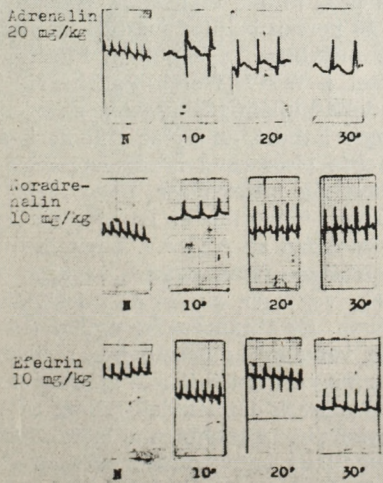
2. ábra

AET 280 mg/kg  
+ Atropin 50 mg/kg

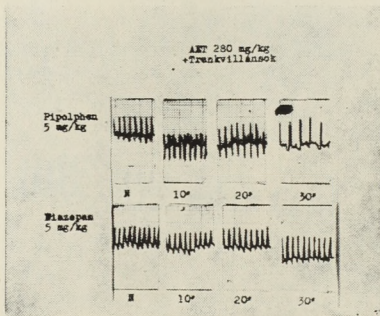


3. ábra

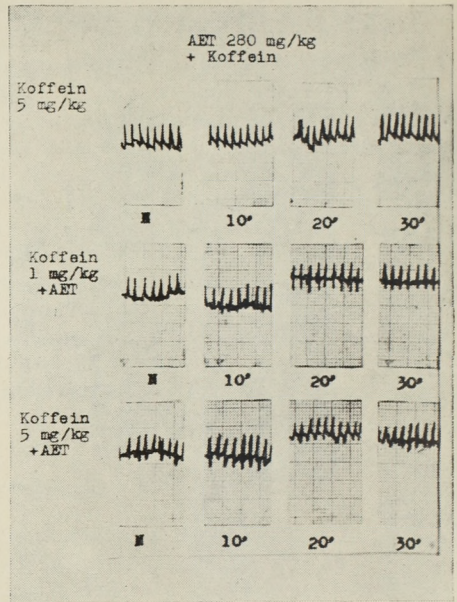
AET 280 mg/kg  
+ Szimpatomimetikumok i.p.



4. ábra



5. ábra



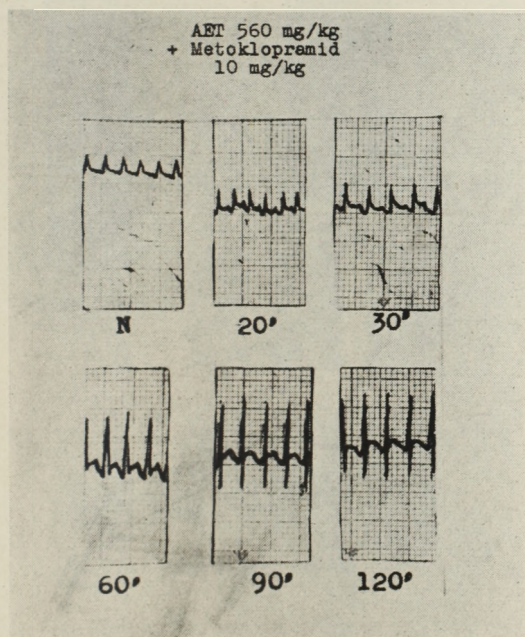
6. ábra

tonia egyéb jelei is mutatkoztak, mint az ST-szakasz mély eredése, magas csúcsos T-hullám, míg a beadás után 20 perccel low voltage volt észlelhető a myokardium kifejlődő ártalmának jeléül. Az utóbbi esetben az állat néhány perc múlva elpusztult. A legnagyobb, 400 mg/kg adag után az állat már 10 percen belül elpusztult, az Ekg-görbén jellegzetes az S-hullám fokozatos mélyülése, a T-hullám kiszélesedése és erős emelkedése, a 6 perces felvétel a WPW-(Wolff—Parkinson—White)-szindrómára emlékeztet, azonban delta-hullám nélkül, míg az agonális 9 perces görbén teljesen atipusos kilengés látható, amely az unipoláris elvezetés görbéjére hasonlít. Ezt az ábrát tehát elsősorban a repolarizációs zavarok fellépte jellemzi, azonban a QT-távolság megnyúlása, helyenként a P ellapulása szintén megfigyelhető.

Nyúl, tengerimalac és egér görbéit szemlélteti a 2. sz. ábra különböző időpontokban az AET i.v. bevétele után. A nagyfokú vagotonian és a fentebb említett repolarizációs zavaron kívül itt főleg a ritmuszavarok dominálnak, vegyesen sinus- és infranodális kamrai eredetű extrasystolék formájában. Az ábrán ezeket nyílal jelöltük.

A vagotonia ellensúlyozására egyrészt az atropin alkalmazása kínálkozott, amelynek hatását a 3. sz. ábra mutatja be. A kifejlődött szimpatikotonia ellenére is (ennek jele pl. az ST-szakasz magas eredése) jelentkezett a bradycardia. A vagotonia ellensúlyozásának másik lehetősége szimpatikomimetikus antagonisták előzetes vagy egyidejű bevétele. A 4. sz. ábrán látható, hogy nagy adag adrenalin sem képes a bradycardiát kivédeni, míg a noradrenalin és az efedrin kedvezőbb hatású ugyan, de a repolarizációs zavar ellen nem hatásosak.

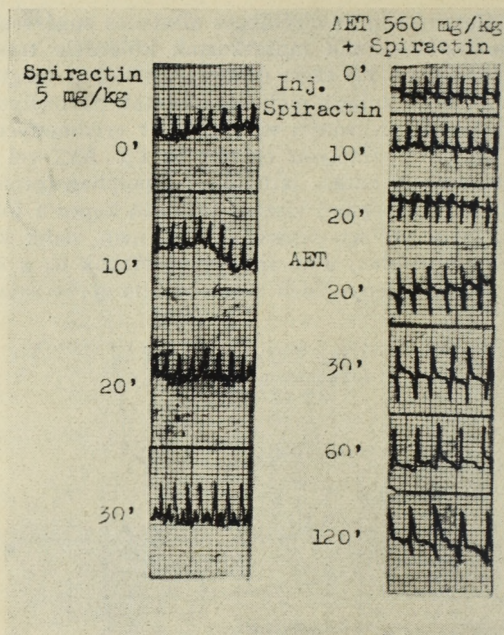
Korábbi vizsgálatainkban az elsődleges általános sugárreakció résztüneteinek leküzdésére hatásosnak mutatkoztak különféle trankvillánsok és antiemetikumok (14, 15, 16, 17) ezért célszerűnek láttuk megvizsgálni, hogy az AET toxikus kardiovaszkuláris mellékhatásainak ellensúlyozására milyen mértékben alkalmasak. Ilyen irányú vizsgálataink eredményének egy részét szemlélteti az 5. sz. ábra, amelyen egészen az i.p. AET-vel együtt bevitt trankvillánsok antagonizáló hatása látható. A Pipolphen (promethazin) csak átmenetleg, a Seduxen (diazepam) viszont tartósan képes a fokozott vagotóniát ellensúlyozni, de a pitvari extrasystolékat nem védik ki. A szívizom ischaemiájának jelei Pipolphen után még gyakoribbak is, a Seduxen hatására viszont a normálhhoz lényegesen közelebb álló görbe rajzolódik fel.



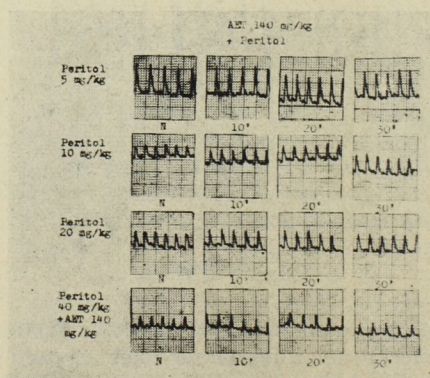
7. ábra

A koffein régóta használt és igen elterjedt analeptikum keringési zavarok esetén, ezért merült fel kipróbálása jelen esetben is. A 6. sz. ábrán látható önmagában, ill. AET-vel együtt i.p. bevitt koffein hatása az egér Ekg-jára. Megállapítható, hogy a ritmuszavarokra a koffein kedvező hatást gyakorol, a fokozott vagotóniát pedig mérsékli. Ebben a tekintetben analógia mutatkozik a Seduxen hatásával, aminek alapján az a következtetés vonható le, hogy olyan esetekben, amikor a Seduxen trankvilláns effektusa zavarólag hatna, ajánlatos helyette koffeint használni.

Korábbi kísérleteinkben (15) a metoklopramid (metoxikloroprokainamid, gyári nevén Primpéran-Delagrange) mellékhatásmentes, igen megbízható antiemetikumnak bizonyult az elsődleges sugárreakció esetén. Újabb ada-



8. ábra

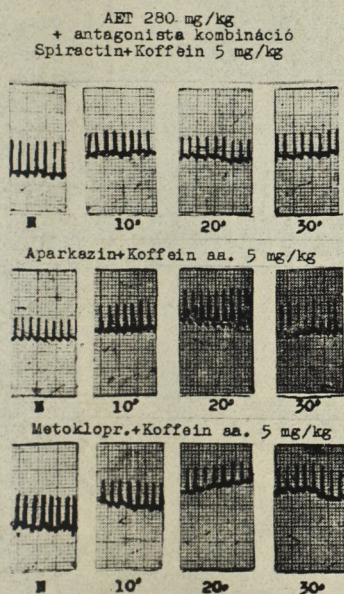


9. ábra

tok (10, 11) arra utalnak, hogy saját korábbi megfigyelésünk helyes volt, mely szerint a metoklopramid kis adagban kedvezően befolyásolja az AET okozta Ekg-eltéréseket (7. sz. ábra), azonkívül jelentősen csökkenti a sugárvédő anyag toxicitását. Az ábrán pontosan megállapítható, hogy az egyébként toxikus (560 mg/kg) adagú AET után sem lépnek fel ritmuszavarok, ha

egyidejűleg metoklopramidot is adagolunk. A szívösszehúzódások amplitúdója jelentősen megnő, bizonyos enyhe repolarizációs zavarok azonban nem kerülhetnek el.

Ugyancsak az AET egyik mellékhatásának, a légzőközpont depressziójának az ellensúlyozására vált be korábbi kísérleteinkben a Spiractin (piperidino-metilciklohexanon). A 8. sz. ábrán azt mutatjuk be, hogy a légzőközpontot stimuláló Spiractin hatásosan ellensúlyozza a fokozott vagotóniát, azonban az egyéb tünetek ellen kevésbé hatásos.



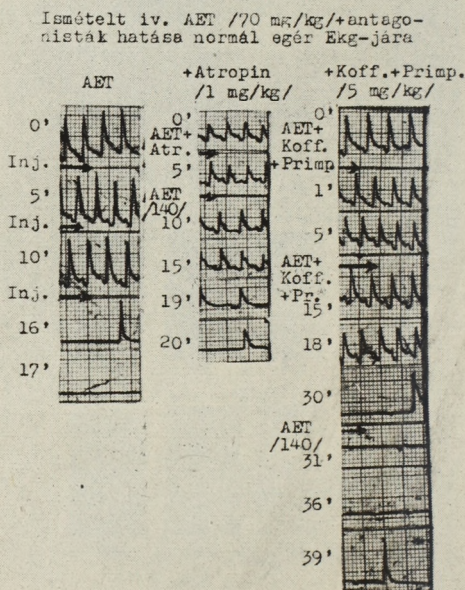
10. ábra

Újabbán került forgalomba hazánkban Peritol néven az antiserotonin és antihistamin-hatású ciproheptadin. Mint ilyet, kipróbáltuk témánkkal kapcsolatban is. Kísérletünk eredményére következtethetünk a 9. sz. ábra alapján. Önmagában nem okozott eltérést az Ekg-görbén, AET-vel együtt adva pedig a repolarizációs zavar megelőzésére és a ritmuszavarok elhárítására egyaránt megfelelt. Kár, hogy a kedvező farmakológiai hatásai mellett egyebek között hányingert is előidéző, ezért az elsődleges sugárreakció ellen nem alkalmas.

Az eddigi eredmények ismeretében természetes folytatása volt kísérleteinknek az egyes farmakonok kombinált alkalmazása. Ilyen változat látható a 10. sz. ábrán, ahol az AET kardiovaszkuláris nemkívánatos mellékhatásait a koffein, a Spiractin és metoklopramid, illetőleg a tremor kivédésére korábbi kísérleteinkben bevált Aparkazin (dietazin) kombinációjával pró-

báltuk meg elhárítani. Megfigyelhető, hogy együttesen adva, a megjelölt gyógyszerek megbízhatóan ellensúlyozzák a toxikus kardiovaszkuláris tüneteket.

Kísérleteink további részében azt vizsgáltuk, hogyan változik a besugárzott szervezet toleranciája az AET iránt, és hogyan lehet a toleranciát farmakonokkal befolyásolni. Ebből a célból bizonyos időközökben i.v., illetőleg i.p. adtunk meghatározott mennyiségű AET-t, majd az ismételt injekciók között felvettük az Ekg-görbét. Az állatok elhullásáig eltelt idő (esetleg a túlélés), továbbá a görbe alakulásából együttesen következtettünk a toleranciára. Ugyanezzel az eljárással regisztráltuk a besugárzás, valamint az



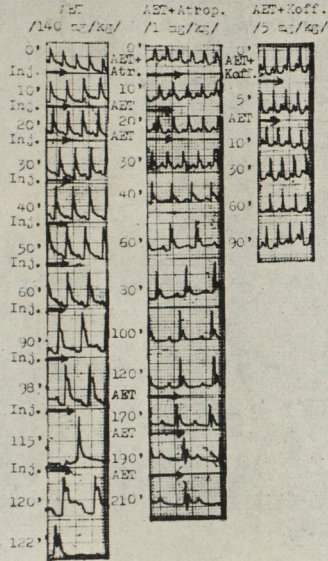
11. ábra

egyek farmakológiai antagonisták hatását. Látható pl. a 11. sz. ábrán, hogy az aránylag kis adagnak számító 70 mg/kg AET a 17. percben okozott elhullást, ha önmagában és kétszer ismételve alkalmaztuk. Ha 1 mg atropin kíséretében vittük be és az ismétléskor a közepes adagnak számító 140 mg/kg adagot használtuk, az effektus csak kevéssel jobb, mert a 21. percben bekövetkezett az exitus. Az ábra harmadik sorában látható, hogy az AET-vel egyidejűleg beadott koffein és metoklopramid sem védte ki a letális kimenetelt, habár az AET összes mennyisége és az élettartam egyaránt nagyobb volt, mint a két előbbi esetben.

Az AET intraperitoneális sorozatos injekcióival szemben már lényegesen nagyobb a tolerancia, amint ez a 12. sz. ábrán szemlélhető. Az ábra első sora részint egy kivételesen nagy ellenállóképességű állaton készült (testsúlya is

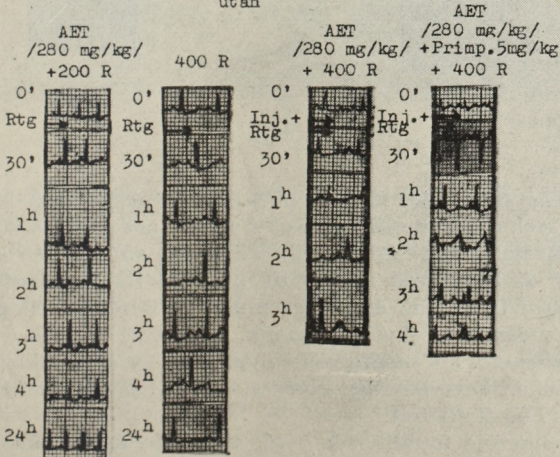


Ezer Ekg-ja AET ismételt i.p. bevittele 36 antagonisták beadása után.



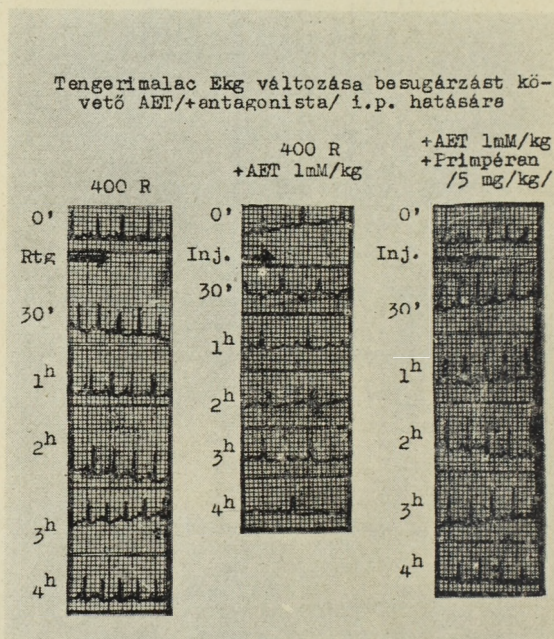
12. ábra

Tengerimalac Ekg-ja előkezelés és besugárzás után



13. ábra

majdnem kétszerese volt a kísérleteinkben szokásos 20—25 g-os egerekének). Annak ellenére, hogy az Ekg-n már korán megjelentek a kardiotoxikus tünetek, az állat az igen nagy összadag ellenére is 2 óránál tovább élt. Az ábra második sora azt mutatja be, hogy 1 mg/kg atropin csak időlegesen képes az AET bradikardizáló hatását ellensúlyozni, mert 40—60 perc múlva az antagonizáló effektus már megszűnt. Igen jellegzetes a P—Q-távolság fokozatos megnyúlása, amelyet az újból megismételt AET-adagok extrém mértékűre növeltek. Az ábra harmadik sora a koffein kedvező hatását mutatja az ismételt i.p. AET-injekció ártalmával szemben.



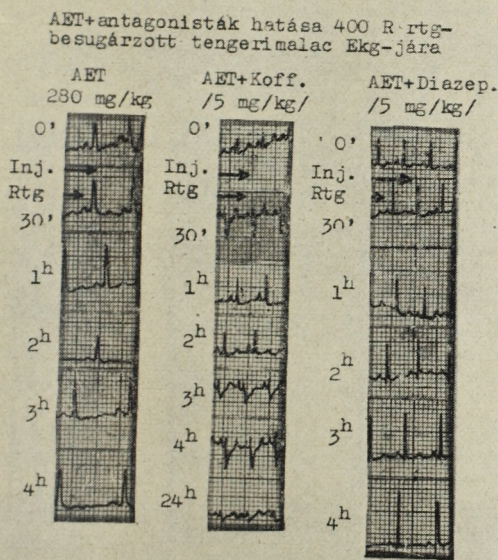
14. ábra

Tengerimalac 200 és 400 R röntgenbesugárzásának hatását láthatjuk a 13. sz. ábrán AET-vel, antagonistákkal együtt, illetve nélkülük. A 200 R besugárzást követő felvételeken az ST-szakasz mérsékelt süllyedésén kívül más elváltozás nincs. A következő sugárdózis után az ST-depresszióhoz negatív T-hullám, pozitív U-hullám, és 24 óra múlva a T-hullám ellapulása társul. Ha a 400 R besugárzás előtt AET-t adunk, ugyanezek a jelek és a vagotónia fokozódása észlelhető. Jól megfigyelhető az is, hogy a metoklopramid a besugárzott állatokon kevésbé ellensúlyozza, sőt esetleg még növeli is az AET okozta toxikus Ekg-tüneteket.

Ennek ellenkezője mutatkozik a 14. sz. ábrán ugyancsak tengerimalac besugárzása után bevitt AET, illetőleg AET és metoklopramid hatásával kapcsolatban. Maga a besugárzás csak az ST-szakaszt deprimálta, ha utána 280 mg/kg AET-t is kapott az állat intraperitoneálisan, negatív és lapos T-

hullám formájában repolarizációs zavar, valamint jelentékeny mértékű bradykardia is fellépett. Az AET beadása után 4 órával hatalmasan megnyúlt az átvezetési idő és a Q—T-távolság, mint a súlyos szívizomlaesio jele. Amikor a besugárzás után az AET-vel együtt metoklopramidot is adtunk, az aránylag mérsékelt adag ellenére is kedvezően befolyásolta a görbét, amint az ábra 3. oszlopán látható, a repolarizációs zavar jelei szintén enyhébbek voltak, a bradykardia pedig teljesen elmaradt.

A 15. sz. ábra azt igazolja, hogy tengerimalacon a besugárzás után bevitt AET kardiotoxikus hatását sem a koffein, sem a diazepam nem képes



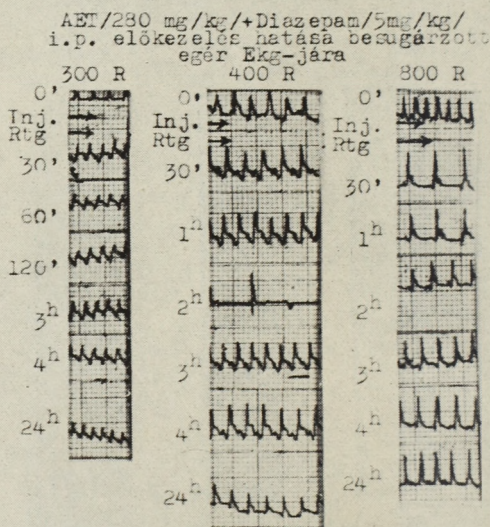
15. ábra

kivédeni, és hogy ez a hatás súlyosabb elváltozásokat okoz az Ekg-n, mint besugárzás nélkül.

Végül a 16. sz. ábrán az egér Ekg-ján demonstrálható, hogy a besugárzás előtt beadott sugárvédő toxicitása a farmakológiai antagonistával jobban mérsékelhető, és hogy a toxikus tünetek súlyossága némileg arányos a sugárdózissal.

Eredményeink megbeszéléséhez érve megemlíthetjük azokat a vizsgálatokat, amelyek részint a szívizom sugárártalmának, részint az AET kardiotoxikus hatásának mechanizmusát próbálták tisztázni. A már említett idegrendszeri reflexes hatáson kívül megállapították a közvetlenül az érfalon megnyilvánuló effektusát is az AET-nek (8), amennyiben az arteriolák falának izomzatát és a szimpatikus receptorokat ingerelve okoz perifériás vérrellátási zavarokat, az érszűkület révén pedig vérnyomásemelkedést. Kimu-

tatták, hogy kísérletes sugárbetegségben a szívizom oxidatív foszforilációja romlik (2), amit alátámaszt a  $^{32}\text{P}$  csökkent inkorporációja. A  $^3\text{H}$ -timidin kötődése szintén rosszabbodik (12). Ilyen és egyéb biokémiai zavarok (9) a szívizom anyagcseréjében elegendő alapot képezhetnek annak feltételezéséhez, hogy a sugárátalom és az AET toxikus hatása olyan módon összegeződik, hogy a besugárzott állatban az egyébként hatékony antagonisták farmakonok hatása kevésbé érvényesül. Más szóval kifejezve kísérleteinkből is következik, hogy az ionizáló sugárhatás egyfelől növeli a szívizom érzékenységét a sugárvédő anyagok toxikus mellékhatásaival szemben, másfelől csökkenti az antagonisták farmakonok effektivitását. Az érzékenység növekedése ará-



16. ábra

nyos a sugárdózissal, a megfigyelt törvényszerűségek háttérben pedig részint központi idegrendszeri, részint lokális szervei elváltozások húzódnak meg. Úgy véljük, hogy megállapításaink a sugárvédő vegyületek klinikai alkalmazhatóságának kérdése szempontjából érdeklődésre tarthatnak számot.

#### ÖSSZEFOGLALÁS:

Az AET (S<sub>2</sub>-aminoetilizotironium) sugárvédő és annál nagyobb adagban jelentős vérellátási, ingerképződési és ingerületvezetési zavarokat okoz a szívizomban. Rövid időközökben megismételt bevittel az AET iránti szervezeti tolerancia fokozható (tachyphylaxia). Az ionizáló sugárzás növeli a szervezet érzékenységét az AET iránt. Alkalmasan megválasztott farmakológiai antagonisták-

kal mérsékelni, egyes esetekben kivédeni lehet az AET kardiotoxikus mellékhatásait. A besugárzott szervezetben az antagonista effektus kevésbé érvényesül, a szívmem sugárártalma és az AET toxikus hatása a sugárdózistól és a vegyület adagjától függő mértékben szummálódik, ugyanakkor némely antagonisták hatékonysága a sugárhatás következtében csökken. Kísérleteinkben az állatok Ekg-jának folyamatos regisztrálása alkalmas módszernek bizonyult kisállatok toxikus kardiovaszkuláris tüneteinek felismerésére és a farmakológiai antagonisták effektivitásának lemerésére. Eredményeink felhasználhatók az AET és homológjai klinikai alkalmazása szempontjából.

## IRODALOM

1. Dawes, G. S., Comroe, J. H. jr.: *Physiol. Rev.* 34:167. (1954) — 2. Dienstbier, Z., Vitek, F.: *Rad. biol. ther.* 4:129. (1963). — 3. Dienstbier, Z., Arient, M., Pospíšil, J., Kouřilek, K.: „The radiation damage to the biological molecular information system...” Panel Abstr., Vienna, 1969. Abstr. 15. — 4. Di Stefano, V., Leary, D. E., Doherty, D. G.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 117:425—433. (1956). — 5. Gutschow, K., Schmid, A.: *Arzneim.-Forsch.* 20:509—511. (1970). — 6. Heering, H.: *Arch. int. Pharmacodyn. Théor.* 185:302—328. (1970). — 7. Kenedi, I.: *Acta Physiol. Hung.* 34:29—35. (1968). — 8. Knott, D. H., Overman, R. R.: *Amer. J. Physiol.* 201:677—681. (1961). — 9. Kuna, P.: *Sbornik VLVDU, Hradec Kr.* 55: 137—142. (1970). — 10. Marmo, E., Imperatore, A., Di Giacomo, S.: *Clin. Terap.* 51:509—539. (1969). — 11. Marmo, E., Di Giacomo, S., Imperatore, A.: *Jap. J. Pharm.* 19:551—562. (1969). — *Arzneim.-Forsch.* 20:12—18. (1970). — 12. Pelc, S. R.: *Int. J. Radiat. Biol.* 15:175. (1969). — 13. Pospíšil, J., Dienstbier, Z., Arient, M.: *Stud. biophys.* 2, Suppl. 1967. 185. — 14. Sántha, A.: *Ekszperimetalnoje izucenije rannih lucsevüh reakcii.* Izd. MONB. Sofija. 1965. 170—187. — 15. Sántha, A.: *Honvédorvos (Budapest)* 18:313—321. (1966). — 16. Sántha, A.: *Stud. biophys.* 2, Suppl. 1967. 193. — 17. Sántha, A.: *Honvédorvos (Budapest)* 21:188—198. (1969) — 18. Sántha, A., Sztanyik, L.: *Abstr. 4. Internat. Congr. Pharmacol. Basel, 1969.* p. 471—472. — 19. Werth, G., Wink, S.: *Arch. Kreislaufforsch.* 54:272—308. (1967) — 20. Zuckermann, R.: *Atlas der Elektrokardiographie*, G. Thieme, Leipzig. 1955.

A. Шанта, подполковник м/сл—д-р Л. Станик:

## ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-ТОКСИЧНЫХ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ АЭТ В ОПЫТАХ НА ЖИВОТНЫХ, НА ОСНОВЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

В случае введения АЭТ в радиозащитной или в более высокой дозе появляются значительные нарушения кровоснабжения, возбудимости и проводимости сердечной мышцы. В случае повторного введения АЭТ короткими временными интервалами выносливость организма к АЭТ повышается (тахифилаксия). Ионизирующее облучение повышает чувствительность организма к АЭТ. Некоторые фармакологические антагонисты способны умерить и в некоторых случаях даже предотвратить сердечно-токсичные подобные действия АЭТ. В облученном организме антагонистический эффект меньше развивается, лучевое поражение сердечной мышцы и токсичное действие АЭТ суммируются в зависимости от дозы облучения и от дозы соединения. При этом эффективность некоторых антагонистов вследствие облучения уменьшается. Непрерывная регистрация ЭКГ животных в наших опытах оказалась пригодным методом для обнаружения токсичных сердечно-сосудистых симптомов у малых лабораторных животных и для оценки эффективности фармакологических антагонистов. Результаты, полученные в нашей работе, могут быть использованы в исследованиях по клиническому применению АЭТ и его гомологов.

## VERSUCHE BETREFFS DER KARDIOTOXISCHEN NEBENWIRKUNGEN DES AET IN TIEREXPERIMENTEN AUFGRUND DER EKG-ABWEICHUNGEN

Das AET ( $S, \beta$ -Aminoäthylisothiuronium, Br. HBr) verabreicht in radioprotektiven oder höheren Dosen ruft bedeutende Störungen in der Blutversorgung, Reizbildung sowie Erregungsleitung des Myokards hervor. Wird binnen kurzer Zeitabstände die Gabe des AET mehrmals wiederholt, so läßt sich die Toleranz des Organismus dem AET entgegen bedeutsam steigen (Tachyphylaxis). Durch Einwirkung ionisierender Strahlungen erhöht sich die Empfindlichkeit des Organismus gegen das AET. Mit zweckmäßig gewählten pharmakologischen Antagonisten kann man die kardiotoxischen Nebenwirkungen des AET mäßigen, in einigen Fällen sogar völlig aufheben. In einem bestrahlten Organismus zeigt sich der antagonistische Effekt als weniger wirksam, da sich die Strahlenschädigung des Myokards und die toxischen Wirkungen des AET, abhängig von der Dosis der Verbindung und Bestrahlung summieren, im Gegenteil sinkt gleichzeitig die Effektivität einiger Antagonisten infolge der Strahleneinwirkung. In vorliegenden Experimenten erwies sich die fortlaufende Registrierung des EKG bei Tieren als eine geeignete Methode zum Erkennen der toxischen kardiovaskulären Erscheinungen bei Kleintieren sowie zur Abmessung der Wirksamkeit von pharmakologischen Antagonisten des AET. Diese Resultate kommen in Betracht bei der klinischen Verwendung des AET und seiner Homologen.