



HONVÉDORVOS

A MAGYAR HONVÉDSÉG
EGÉSZSÉGÜGYI SZOLGÁLATA
ÉS A
MAGYAR KATONAI
KATASZTRÓFAORVOSTANI
TÁRSASÁG LAPJA

Szerkesztőbizottság

Elnök:

Dr. Svéd László

Elnökb helyettes:

Dr. Orgován György

Főszerkesztő:

Dr. Hideg János

Tagok:

Dr. Berky Mihály,

Dr. Birkás János,

Dr. Bognár László,

Dr. Farkas József,

Dr. Fűrész József,

Dr. Grósz Andor,

Dr. Hangay Géza,

Dr. Hetei Péter,

Dr. Horváth István,

Dr. László Imre,

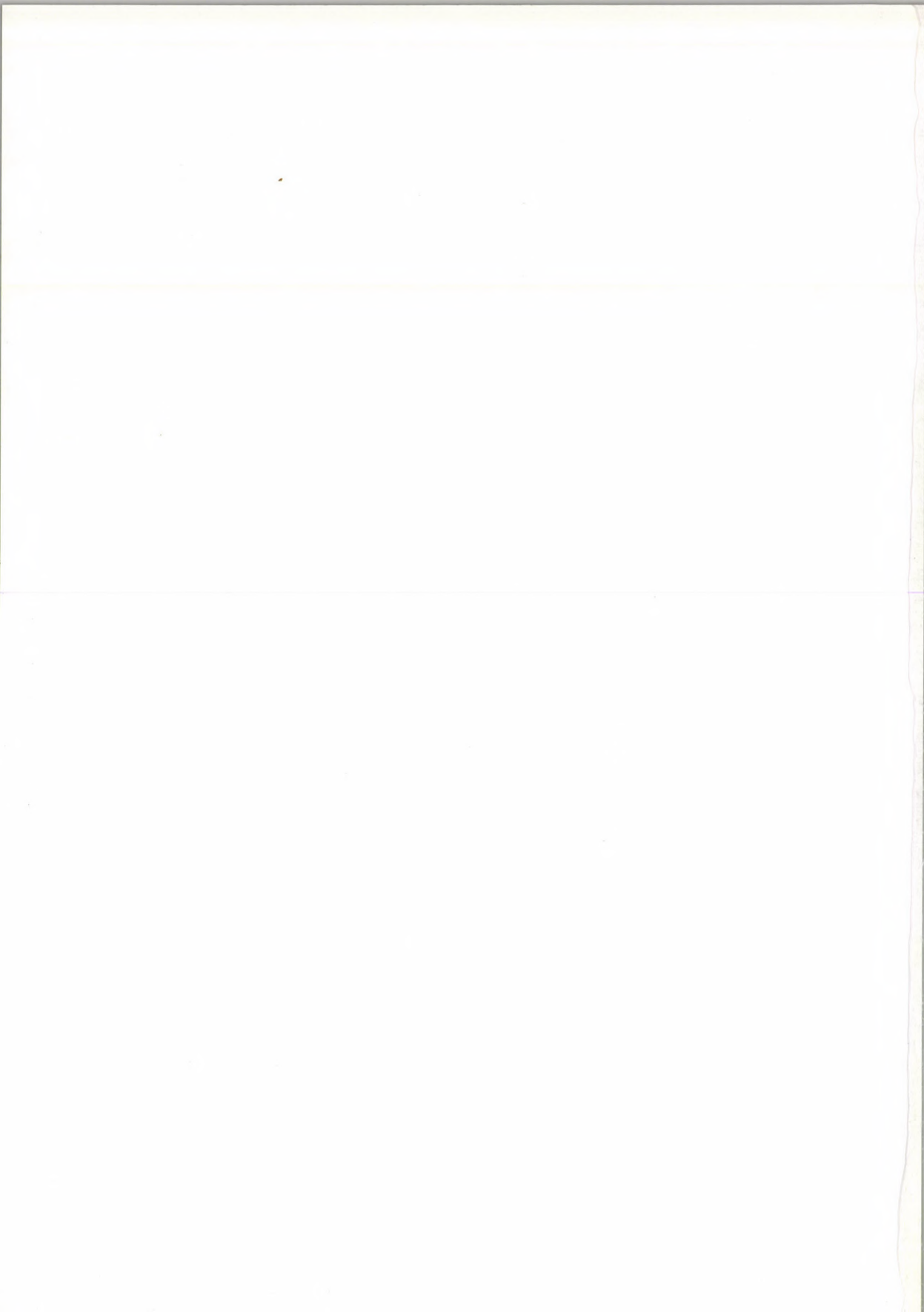
Dr. Liptay László,

Dr. Magyar László,

Dr. Mezőfy Miklós,

Dr. Németh András

LI. ÉVFOLYAM
1999/4.



HONVÉDORVOS

A MAGYAR HONVÉDSÉG
EGÉSZSÉGÜGYI SZOLGÁLATA
ÉS
A MAGYAR KATONAI-KATASZTRÓFAORVOSTANI
TÁRSASÁG LAPJA

LI. ÉVFOLYAM
1999/4.

HONVÉDORVOS SZERKESZTŐSÉGE

Dr. Dávid Gábor, Dr. Fiam Béla, Dr. Breznayné F. Ilona
1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. vagy 1555 Budapest Pf.: 68.
Telefon: 237-0437/13-12 vagy 18-65 mellék, HM: 161-43 vagy 171-80, Fax: 237-0438

Kiadja: MOHA Nyomdaipari és Kiadó Kft., 1047 Tinódi u. 22. Tel.: 390-1029

*Kiadásért felelős: Harkai István,
Index: 25376 HU ISSN 0133-879*

TARTALOM**Dr. Liptay László ny. orvosezredes**

A crush szindróma patogenezisének és kezelésének

modern szemlélete 169

Dr. Szolnoki László orvosezredes,**Dr. Lakatos Gabriella orvosőrnagy**

A Magyar Közegészségügyi - Járványvédelmi Felderítő és

Elemző Csoport Albániában 182

Dr. Faludi Gábor orvosezredes,**Dr. Békési Lívia orvosőrnagy,****Barabás Károly őrnagy,****Prof. Dr. Halász László mérnökezdredes, D.Sc.**

A toxinok, mint biológiai harcanyagok. 192

Dr. Medveczki Zoltán orvosőrnagy,**Dr. Kollár Dezső orvosezredes**

Az allergiás nátha növekvő gyakorisága Magyarországon

a katonai szolgálatra bevonulók körében 1995-től 1999-ig 211

Dr. Horkay Béla állatorvos-százados,**Dr. Nagy László,****Dr. Fent János,****Dr. Pap Gábor,****Dr. Mózes Tibor D.Sc.,****Dr. Fűrész József orvosezredes, P.D., egyetemi magántanár**

Mononukleáris sejtek citokin gén expressziójának vizsgálata

multiplex traumában 223

CONTENTS

- Col. (ret.) L. Liptay**
Current concert of pathogenesis
and treatment of crush syndrome 169
- Col. L. Szolnoki M.D.M.C.,**
Maj. Gabriella Lakatos M.D.M.C.
The Hungarian Preventive Medical Team in Albania 182
- Col. G. Faludi M.D.M.C.,**
Maj. Lívia Békési M.D.M.C.,
Maj. K. Barabás,
Col. L. Halász D.Sc., eng. habil.
Toxins, agents of mass destructive weapons. 192
- Maj. Z. Medveczki M.D.M.C.,**
Col. D. Kollár M.D.M.C.
Analysis of allergic diseases among conscripts in the Hungarian
Defence Forces on the base of the last 5 year experience 211
- Capt. B. Horkay M.D.M.C.,**
L. Nagy M.D.,
J. Fent M.D.,
G. Pap M.D.,
T. Mózes M.D., D.Sc.,
Col. J. Fűrész M.D.M.C., Ph.D., med. habil.
Cytokine gene expression in mononuclear
cells in multiplex trauma 223

A crush szindróma patogenezisének és kezelésének modern szemlélete

Dr. Liptay László ny. orvosezredes

Kulcsszavak: rhabdmiolízis, crush sérülés, crush szindróma, patofiziológia, korai konzervatív kezelés, földrengés, tömeges sérültáramlás, extrakorporális dialízis

A szerző a rhabdmiolízis, crush sérülés és crush szindróma fogalmának meghatározása után áttekinti ezek patofiziológiáját és éles különbséget tesz a közvetlen sebészi ellátást igénylő crush sérülés és a legkülönbözőbb non-invazív specialitásokat igénylő crush szindróma között. Ismerteti a crush sérülés klinikumát, diagnosztikus és terápiás elveit, kitér a faszciotómia végzésének előnyeire és hátrányaira. Hangsúlyozza, hogy a crush szindróma megelőzése céljából már a sérült részleges kiszabadítása után szükséges az adekvát konzervatív kezelés megkezdése. Áttekinti a crush szindróma kialakulásának mechanizmusát, kitér a reperfüzióval kapcsolatos „oxigén paradoxon”, továbbá a „kálcium paradoxon” kérdésére és ezek gyakorlati jelentőségére a korai terápiás beavatkozások során. Végül tárgyalja a földrengéseket követően fellépő, egyidőben nagy számban jelentkező crush szindrómás betegek ellátásának problémáit és vázolja az extrakorporális hemodialízis indikációit földrengés okozta katasztrófa helyzet során.

Bevezetés

A crush szindróma évtizedek óta jól ismert tünetcsoport, amelynek kóroktanát és kezelési lehetőségeit is jól ismerni véltük. Úgy gondoltuk, hogy a rekesz szindróma által okozott izomkárosodás következtében felszabaduló mioglobin áll az események középpontjában, amely az úgynevezett szublimát veséhez hasonló károsodást hoz létre a vesében következményes oligo-anuriával, amely súlyosabb esetekben a beteg halálát okozza. Mivel a vesekárosodás befolyására, illetve az anuriás szakasz befolyásolására terá-

piás lehetőségek nem álltak rendelkezésre, a szindróma középpontjában a sérült végtag ellátásának szükségessége állt és a betegséget, továbbá annak kezelését a sebészeti ellátás feladatkörébe sorolták.

A heveny veseelégtelenség kezelésében az 1970-es évek óta rendelkezésre álló extrakorporális dialízis azonban gyökeresen megváltoztatta a szindróma kezelésének taktikáját, az elmúlt 10 évben felfedezett kóreléletani ismeretek pedig a szindróma egészének értelmezését és kezelési stratégiáját más megvilágításba he-

lyezték. Az 1988-ban történt örményországi földrengés és az 1995-ben történt kobei földrengés során észlelt crush szindrómás esetek klinikai képeinek és lefolyásának tapasztalatai, továbbá a kezelési elvek eredményességének értékelése igazolták a betegség új megközelítési módjának helyességét. Dolgozatomban ezeknek az új elveknek az összefoglalása.

Alapfogalmak

Rabdomiolízis alatt azt az általános szindrómát értjük, amikor a vázizmok sérülése következtében a miociták tartalma kifolyik a plazmába és az extracelluláris térbe. Számos tényező okozhatja: a végtagok crush sérülése, a vázizmok túlterhelése, túlmelegedés, alkoholizmus, vírusinfekciók, anyagcsere betegségek, miopátiák, gyógyszerek, toxinok és hipokalémia. Nagyfokú rabdomiolízis életet fenyegető mioglobinuriát, veseelégtelenséget, hiperkalémiát, DIC-t, akut kardiomiopátiát és számos egyéb komplikációt okozhat [3, 17, 26].

Crush sérülést a testre ható tartós, hosszantartó nyomás okoz. A sérülésben alapvető szerepet játszik a behatás időtartama: csak több órás behatás után jelentkezik. Az irodalomból ismert legrövidebb expozíciós idő 4 óra [34].

Crush szindróma a crush sérülést követően fellépő szisztémás betegség.

A sérülést és szindrómát német orvosok írták le először az I. világháborúban, de az első minden részletre kiterjedő leírás *Bywaterstől* származik, aki London II. világháborús bombázása során észlelt tapasztalatait foglalta össze.

Elsőként tanulmányozta a szindró-

mát, amely a bombázás okozta törmelékek alól kiszabadított embereken lépett fel, akik relatíve jó állapotuk ellenére rövid idővel a kiszabadításuk után meghaltak. Kezdetben csaknem panaszmentesek voltak és a pszichés tünetek uralták a képet: olyan sérültek, akik több órát töltöttek épületronsok alá betemetve. Az alapos vizsgálat alapvető jelentőségű! [4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 22, 26, 28, 34, 40].

Crush sérülés

Klinikai tünetek

A neurológiai tünetek állnak előtérben: petyhüdt parézis, főleg taktilis-algikus érzészavar. Ödémát kezdetben nem észlelünk, kifejlődéséhez idő szükséges, de megjelenése után olyan mértéket ölt, hogy a klinikai kép előtérben állhat. Hangsúlyozandó, hogy a perifériás pulzus még jelentős ödéma esetén is megtartott, bár nehezen tapintható. A perifériás pulzus tapinthatatlansága esetén egyéb sérülés után kell kutatni. A kiszabadítást követően a sérült hemodinamikai állapota gyorsan romlani kezd, az ödéma kifejlődését hipovolémiás állapot követi, amely kezelés nélkül sokkhoz vezet [15].

Az első vizeletminták sötét színűek a vizeletben található mioglobin miatt. A gyakorlatlan vizsgáló ilyenkor tévesen gondol hematuríára. A bőr és subcutis nem sérül, de az izmok súlyosan sérültek, halvány színűek és nekrotizáltak, fizikai és elektromos ingerlésre nem reagálnak.

Az izmok elasztikus kompenzenseket is elvesztik, főtt hússzerűek, metszésre profúzan véreznek.

Crush sérülés kórtana nem tisztázott. Az ismert etiológiák közül először az artériás elzáródást kell kizárni. Ennek két fő tünete: a bőr elszíneződése és a disztális pulzus hiánya crush sérülés esetén hiányzik. A szindróma leginkább a compartment (rekesz) szindrómára hasonlít és ezért ez az összefüggés tisztázandó a kezelés szempontjából. A rekesz szindróma jól ismert kórkép, amelynek oka egyebek mellett az izmok faszciája által meghatározott rekeszben történő nyomásemelkedés. A nyomásemelkedés ma már mérhető, és ennek időben történő észlelése, illetve az időben történő faszciotómia megelőzheti az irreverzibilis izomkárosodást. Mivel a rekesz szindróma klinikai tünetei hasonlítanak a crush sérülés késői tüneteire, régebben úgy gondoltuk, hogy a két történés azonos. Ma már tudjuk, hogy ez nem igaz.

Míg rekesz szindróma esetében egy adott anatómiai képlet által meghatározott térfogatban (rekeszben) bármely okból (bármely képlet sérülését követően) bekövetkező nyomásemelkedés károsítja az adott rekeszben helyet foglaló képleteket (adott esetben egyéb képletek mellett az izmokat is), addig crush sérülés esetén a tartós nyomás közvetlenül károsítja az izmokat, amelyek elvesztik folyadék- és térfogattartó képességüket. Az izmokból kiáramló folyadék a faszcia által meghatározott térben nyomásemelkedést okozva végeredményben a klasszikus rekesz szindróma képéhez vezet a faszcia által meghatározott térben a rekesz szindróma minden további káros következményével. Tehát crush szindróma esetében a rekesz szindróma nem oka,

hanem következménye az izomkárosodásnak. Fogalmazhatunk úgy is, hogy a crush sérülés a rekesz szindróma egyik lehetséges kiváltó oka.

Az izmok a hipoxiára viszonylag rezisztensek, míg a nyomásra igen érzékenyek. Kutyákon 3 órás hipoxia alig okoz izomkárosodást, míg 3 órás compartment szindróma provokálása után az izomsejtek ATP tartalma 15%-ra csökken. A következményes aerob anyagcserezavar jelentős szerepet játszik a szarkolemma fokozott átjárhatóságában [85].

A crush sérülés esetén fellépő súlyos izomsérülés valószínű oka az idegsérülés és a tartós nyomás kombinált hatása, amely a kapilláris tónus szabályozásának zavarához vezet [34].

A crush sérülés kezelésének célja a crush szindróma kialakulásának megelőzése. A végtag sérülés ellátásának kérdése ellentmondásos. Általában úgy tartják, hogy a rekesz szindrómával való hasonlóság miatt a kezelés is hasonló: korai faszciotómia szükséges. Az elmúlt 10 évben azonban több közleményben írtak le direkt összefüggést az elvégzett faszciotómia és a halálozás között a két fő szövődmény: a profúz vérzés és az infekció miatt [34]. Kiderült továbbá, hogy ha a faszciotómiát mégis elvégezték, az elhalt izmok eltávolítása alapvető fontosságú. Az elhalt izmokat azok csökkent fizikai és elektromos stimulációjáról ismerhetjük fel.

A faszciotómia kérdésében ma az az álláspont alakult ki, hogy felmerülő szűkesség esetén azonnal el kell végezni a *compartmenten belüli nyomás méré-*

sét a rekeszbe bevezetett vénás katéter segítségével. Abszolút érték helyett a vérnyomáshoz viszonyított értéket tekintik mérvadónak.

A rekeszben mért normális érték 0 Hgmm. Ha a rekeszben és a diasztolés vérnyomás közötti különbség 30-40 Hgmm alá esik, ez együtt jár a normális anyagcsere állapotának elvesztésével. 15 perc után ez az izmok és idegek funkcionális zavarához, 4-8 óra után isémiás nekrozishoz és állandó funkcionális zavarokhoz vezet.

Tehát: 30 Hgmm alatti nyomáskülönbség esetén akut rekesz szindróma kórismézhető és sürgős exploráció és faszciotómia szükséges. A mechanikus ingerlésre nem reagáló izmokat el kell távolítani, a sebet nyitva kell kezelni halasztott varrattal. Ha valamennyi compartmentben elhalt izmokat találunk, az ép szövetek magasságában amputáció szükséges. Ha a nyomáskülönbség nem csökken 30 Hgmm alá, az intra-compartment nyomás monitorizálása szükséges a faszciotómia időpontjának meghatározásához [40].

Újabbán i.v. mannitol adásával értek el jó eredményt: 40 perc alatt észrevehető javulást észleltek mind a sérült végtag körfogata, mind a panaszok vonatkozásában. Ennek alapján javasolják a faszciotómia előtt i.v. mannitol adását és a beavatkozást csak ennek eredménytelensége esetén végzik el [5].

A kiterjedt lágyrészsérülések és törések esetén a korai rögzítés és a végtag hidegen tartása szükséges. A reperfúzió szerepére később térünk ki.

Crush szindróma a crush sérülés következtében jelentkező, a szervezet

egészt érintő szindróma. A kezelés elmulasztásának következménye heveny veseelégtelenség, illetve a sérült halála. A szindróma súlyossága a sérült izmok tömegével arányos, ennek értelmében bár közepesen súlyos sérüléseket okozhatnak a felső végtagok sérülései, a típusos súlyos és rendkívül súlyos esetekkel az alsó végtagok sérülése esetén találkozunk.

A *patofiziológia* ismert és a rabdomiolízis modellje alapján értelmezzük. A sérült végtag felszabadítása után az izomsejtek membránja elveszti a sejt védelmét biztosító képességét és átteresztővé válik.

Ezt követően a folyadék szabadon léphet ki a sejtekből, ami az érintett végtagok ödémájáért felelős. Másrészt következményes hipovolémia és sokk is fellép, mivel a folyadék elsősorban az intravazális térből kerül a végtagokba.

A károsodott sejtek bomlástermékei (kálium, foszfor, mioglobín) bekerülve a vérbe veszélyt jelentenek a szervezetre, az első órákban a kálium szerepe a meghatározó, amely halálhoz vezető szív működési zavarokat okozhat.

A hipovolémia, acidózis és mioglobínémia heveny veseelégtelenséget okozhat, amely a szétesési termékek kiválasztásának zavarához vezet és a hiperkalémia veszélyét tovább fokozza. Két alapvető tényező játszik szerepet: a vizelet pH > 6,5 protektív hatású a mioglobinnal szemben, továbbá a diurézis önmagában is vese-protektív hatással bír. Ennek értelmében alapvető cél 300 ml/óra feletti vizeletmennyiség biztosítása, 6,5-nél magasabb vizelet pH biztosítása

mellett, amely nagymennyiségű bikarbonáttal és krisztalloiddal, továbbá mannitollal érhető el [34].

A reperfüzió jelensége (a tartós isémiát követően újra megjelenő vérkeringés szövetkárosító hatása) ugyancsak fontos tényező. Számos faktor szerepét teszik felelőssé a reperfüzió káros hatásában, azonban döntő szerepet a *szabad gyökök*, a kalcium izmokban történő nagyfokú felszaporodása és a neutrofil leukociták reperfundált erekben észlelhető infiltrációja játszik. A jelenség jól ismert a szív, belek, vese és tüdő esetében. Hosszantartó isémiás periódus után súlyos károsodás jelentkezik a vázizomzatban is, amely részben az isémiás, részben a reperfüziós szakaszban következik be. A hosszantartó isémia ugyan maga is irreverzibilis károsodást okoz bizonyos idő elteltével, azonban a mikrovaszkuláris károsodások legnagyobb része nem az isémia, hanem a reperfüzió időszaka alatt következik be.

A szabad gyökök szerepe. A kutatások sora bizonyította, hogy a reaktív oxigén metabolitok játsszák a fő szerepet a mikrovaszkuláris károsodás létrejöttében. Szabadgyök képződést gátló szerek gátolják, molekuláris oxigén bevitelle fokozza, szabad gyök "scavengerek" (szuperoxid dizmutáz, kataláz és mannitol) a reperfüziós szakasz elején alkalmazva gátolják az izomnekrózis kiterjedését. Hipoxiás vér reperfüziós károsító hatása mérsékeltebb, csak az ezt követő oxigenizált vér növeli szignifikáns mértékben a permeabilitást és perifériás ellenállást. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az isémiás és ezt követő reper-

fúziós károsodást a szabad gyökök károsító hatása váltja ki.

A szabadgyökök legfontosabb biológiai forrásai a xantin oxidáz, mitokondriumok, aktivált leukociták, prosztaglandin szintetáz és catecholamin autooxidáció. Ezek közül a történések középpontjában a xantin oxidáz áll: [25, 32, 33]. Ennek mechanizmusa: Xantin dehidrogenáz-isémia → xantin oxidáz (elektron akceptorként oxigént használ fel) → szuperoxid és hidrogénperoxid képződik. Fiziológiás körülmények között a xantin dehidrogenáz nikotin-adenin-dinukleotidat használ elektron akceptorként (nem tud elektronokat juttatni a molekuláris oxigénnek).

A reperfüzió alatt képződő szabad gyökök a reperfüzió során megtámadják a sejt membrán foszfolipid rétegének telítetlen zsírsavait, amely az úgynevezett lipidperoxidációhoz vezet. Ez utóbbi a membrán fragmentációját, súlyos strukturális és funkcionális károsodást okozza, amely a sejt duzzadásához, intersticiális ödémához, majd a sejt halálához, nekrozisához vezet [29, 43].

A kalcium szerepe. Isémia során sejt nátrium tartalma növekszik, kálium tartalma csökken. Mivel a reperfüzió során kalcium áramlik a sejtekbe, a nátrium-kalcium csere központi szereppel bír. A nátrium-kalcium csere acidotikus körülmények között csökken, alkalikus körülmények között fokozódik, így isémia alatt csökkent, a reperfüzió alatt fokozódik. A reoxigenizáció alatt létrejövő kalcium beáramlás károsíthatja a mitokondriumokat és hozzájárul a sérüléshez, károsodott

gyógyuláshoz és hozzájárul az izom-nekrózishoz. Ez bonyolult metabolikus folyamat végeredménye [36].

A leukociták szerepe. Az isémia során a kapillárisokban tartózkodó leukociták a fal duzzadása miatt nem tudnak távozni és a reperfúzió során is ott maradnak. A szabad gyökök és a telítetlen zsírsavak közötti reakció kemotaktikus ingert jelent, amely elősegíti a granulociták adhézióját és aktiválódását. E kemotaktív anyagok képződésének megadadályozása és szintjének csökkenése csökkenti a reperfúziós károsodás mértékét [1, 27, 30, 31].

Klinikai következtetések

Az isémia és reperfúzió okozta mikrovaszkuláris károsodás okozta permeabilitás fokozódás központi helyet foglal el a szövetkárosodás patogenezisében. A reperfúzió során fellépő intersticiális ödéma a mikrovaszkuláris permeabilitás fokozódás következménye. Mivel az izmok többsége faszciával határolt, az ödéma az intersticiális nyomás növekedéséhez, kompressziós nekrozishoz, az idegek nyomási sérüléséhez és rhabdomyolízishez vezet. Az itt felsorolt tényezők felszámolása időben elvégzett faszciotómiával, a nekrotikus szövet eltávolításával és speciális esetekben a sérült végtag amputációjával érhető el. A már említettekkel összhangban a reaktív oxigén metabolitok nagy szerepet játszanak a vázizmok ischaemia és reperfúzió által kiváltott mikrovaszkuláris és parenchimás károsodásában.

Ezt a jelenséget „oxigén paradoxonnak” nevezzük [7]. Mivel az isémiás izomszövet reperfúzió nélkül elpusz-

tul, stratégiánk arra irányul, hogy minél több izom- és veseszövetet tudjunk megmenteni az isémia és reperfúzió okozta károsodás csökkentésével.

A kutatási eredmények azt mutatják, hogy a szabad gyök „scavengerek” kedvezően tudják befolyásolni az isémiás vázizomzat és egyéb szervek reperfúzió okozta károsodását. Azonban az is egyértelműen kiderült, hogy e kedvező hatás csak akkor érhető el, ha alkalmazásuk még a nyomás alá került izmok dekompresziója előtt illetve nem sokkal utána történt, mivel az isémiás sejtek irreverzibilis károsodását csak így előzhetjük meg [36].

A korábban leírtakból az is kiderül, hogy a reoxigenizáció és reperfúzió során észlelhető intracelluláris kalcium túlsúly károsítja a sejtfunkciókat és hozzájárul az isémiát követő izomkárosodáshoz. Ezt a jelenséget nevezzük „kalcium paradoxonnak” [7]. A kóros intracelluláris nátrium szintért és a következményes kalcium szint emelkedésért a Na-K és Na-Ca csere zavara a felelős, tehát a nátrium által elősegített kalcium bejutásának gátlása várhatóan csökkenti az intracelluláris kalcium szintet és elősegíti a normális funkcionális és anyagcsere állapot visszatérését.

A kálium megtakarító diuretikum amilorid csökkenti az intracelluláris nátrium koncentrációját és számos szövetben gátolja a Na-H és Na-Ca cserét [19, 39, 44]. Funkcionális és anyagcsere hatása az intracelluláris Ca beáramlás gátlásával arányos, nagy mértékben javítja a kontraktilitást és normális anyagcsere állapot vissza-

Súlyossági fok	A sérülés kiterjedése	Időtartam	Keringési zavar	Veseelégtelenség
Első	nem kiterjedt	4 óra	átmeneti	minimális
Második	nem kiterjedt	6 óra	átmeneti	mérsékelt
Harmadik	1 vagy 2 felső és alsó végtag	6 óra	közepes	súlyos
Negyedik	nagyon kiterjedt	8 óra	súlyos	súlyos

I. táblázat: A crush szindróma osztályozása

	Csúcs szérum CK (U/L)	
	<75000	>75000
Betegszám	136	54
Veseelégtelenség (%)	48 (35.3)	51 (94.4) ^a
Haláleset (%)	6 (4.4)	9 (16.7) ^a
a=p< 0,05		

II. táblázat: Szérum CK, mint prognosztikai index [35]

térését a posztisemiás reperfüzió időszakában és így véd a kalcium paradoxon ellen.

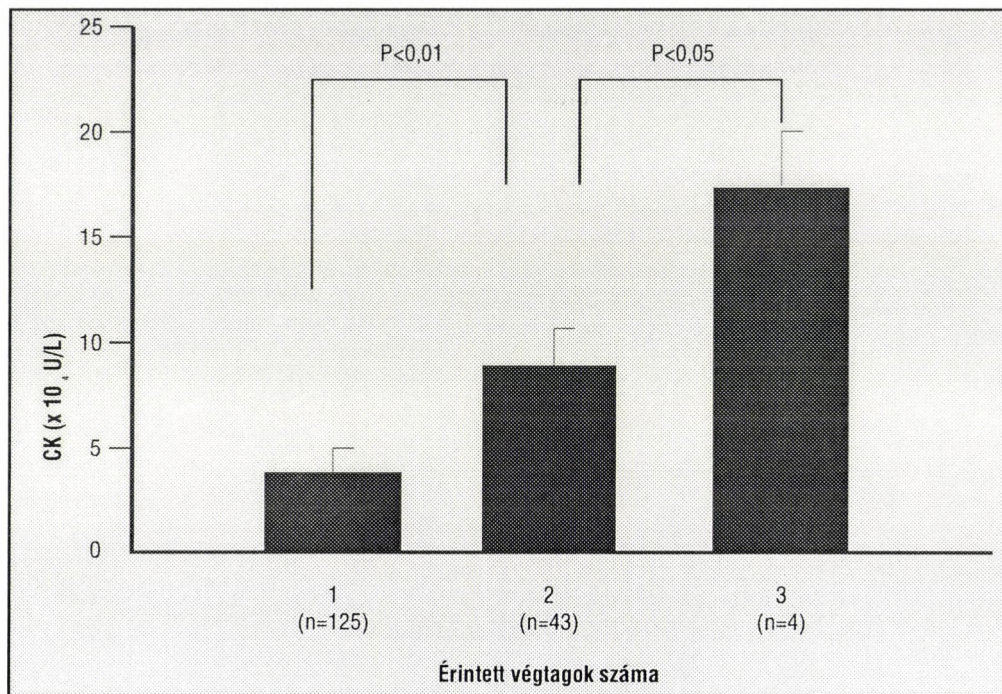
Az amilorid analóg benzamil ez irányú hatása még kifejezettebb, mivel nagyobb mértékben képes blokkolni a Na-Ca cserét [38]. Eredményes alkalmazásuk feltétele azonban a reperfüzió előtti vagy közvetlen a reperfüzió kezdete utáni alkalmazás és egyidejű nagymennyiségű folyadék bevitele az intracelluláris folyadékcsökkenés megelőzése céljából [2, 37]. A mannitol vese-protéktív hatása rabdomiolízis során közismert és ez diuretikus hatásával magyarázható: valamennyi vesekárosító anyag (mint a ferrihematin és urát) felhígul és eltávozik a részlegesen elzáródott tubulusokon keresztül [17, 21]. Gátolja továbbá a nátrium reab-

szorbciónját és így csökkentve az oxigén igényt lehetőséget ad a ferrihematin által okozott anyagcsere károsodás túlélésére. Ugyanakkor a szabad gyökök hatásos "scavengere" lévén az oxigénparadoxon ellen is hatékony [23, 31].

Osztályozás

A kórkép súlyosságága a behatás időtartamától és az érintett végtagok számától függ (I., II. táblázat). Prognosztikailag legjobb paraméternek a szérum kreatinin foszfokináze (Ck) értéket tartják (1. ábra).

Az elmúlt 9 év során számoltak be az irodalomban a pseudocrush szindrómának („kínzás által kiváltott rabdomioretosis”) nevezett entitásról, amely lágyrész-sérülést követően jelentkező veseelégtelenség. Dél-Afrikában utcai



1. ábra: A csúcs CK koncentráció és a sérült végtagok száma [35]

zavargások során írták le az ütlegelést elszenvedetteken, majd Izraelben bandaháborúk áldozatain crush szindrómához hasonló kórképet, ahol a kiváltó ok a tartós ütlegelést (tomp trauma) követő kiterjedt izomsérülések során a sérült izmokból kiszabadult mioglobinnel okozta mioglobinuria vesekárosító hatása. Minden esetben hangsúlyozták a folyadékmegvonás (szomjaztatás) szerepét és a kórkép észlelésekor diagnosztikus értékűnek tartott alacsony szérumbikarbonát szintet (alacsonyabb, mint 17 mmol/L). Egyéb fontos paraméterek: szérumbikarbonát, foszfor, kálium, albumin és kreatinin foszfor-kináz [6, 18].

Ellátási problémák tömeges sérültáramlás viszonyai között

A crush szindróma ellátási problé-

máinak kérdésében tömeges sérültáramlás viszonyai között tájékozódási pontokat jelentenek az utolsó 25 év földrengései során szerzett tapasztalatok. 1976-ban Tangshan: 242 769 halott, 164 851 sérült. A crush szindróma aránya 2-5 % [41].

1989-ben Észak-Olaszországban 19 crush szindrómát diagnosztizáltak.

1988-ban Örményországban 25 ezer halott, 32,5 ezer sérült, 600 crush szindrómás beteget láttak el [42].

Az utolsó jelentős és tudományosan feldolgozott földrengés Japánban volt 1995. január 15-én Hanshin-Awajiban (Kobe tartomány): 92 000 ház omlott össze, 5 500 halott és 41 000 sérült szerepelt az áldozatok listáján. A halottak többsége megfulladt vagy a leomló épületek nyomták össze őket.

Kiugróan magas volt a crush szindrómák száma: 372 [35, 35a]. A tapasztalatokat az alábbiakban foglaljuk össze [5, 15, 24, 34, 35, 35a, 42].

A) Szervezés

1) Kritikus állapotban lévő betegek elszállítása a megfelelő centrumba.

A crush szindrómában szenvedő sérültek nem osztályozhatók a szokásos AIS score-ok alapján, mert ezeket

a tárgyalt entitásra még nem dolgozták ki. Az újabb adatok megerősítették, hogy a vezető halálokokat a keringési elégtelenség és hiperkalémia jelentették és a halál 5 napon belül bekövetkezett. Ugyanakkor a legsúlyosabb eseteket is sikeresen kezelték megfelelő háttérrel rendelkező kórházban.

Legfontosabb az idejében (még a sértült kiszabadítása előtt, elkezdett ér-

1) A végtag kiszabadításakor azonnali i. v. sóoldat elkezdése 1 liter/óra sebességgel; a teljes kiszabadítás 4-6 órát vehet igénybe; ha a beteg kiszabadult arteriális vérnyomás, centrális vénás nyomás és vizeletmennyiség monitorozása szükséges.

2) A kiszabadítás után az i. v. infúziós kezelés 500 ml szalina és 500 ml 5%-os glukóz váltott adásából áll 1 liter/óra sebességgel.

3) A beteg kórházi kezelését követően minden második vagy harmadik palack glukózoldatba 50 maeq/liter nátriumbicarbonát adása történik abból a célból, hogy a vizelet pH 6.5 fölött maradjon (a szokásos bicarbonát igény 200-300 maeq/liter az első napon).

4) A vizeletürítést 20% mannit oldat adandó 4 óra alatt 1-2 gr/kg mennyiségben.

5) Legalább napi 8 liter vizeletürítést kell elérni, amely általában 12 liter napi infúziós mennyiséget jelent; a 4 liter pozitív egyensúly hozzájárul az ödémához (főleg a végtagokban), de ezt a veszélyt vállalni kell.

6) A 8 liter napi vizeletmennyiség biztosításához szükséges mannitol mennyiség elérheti a napi 200 grammot; a vér ozmoralitást 55 mOsm/kg szinten kell tartani.

7) Ha a bicarbonát adás metabolikus alkalozist hoz létre (artériás vér pH 7.45 fölött) 500 mg acetazolamid i.v. adása szükséges bolusban; ezt addig kell folytatni, amíg a vizeletből a mioglobin eltűnik, általában a 3. napon.

8) Ha a beteg anuriás és 200 mg mannitol + 120 mg Furosemid adásával nincs vizeletürítés, Dopamin 1-2 µg/min/kg adását ajánlja néhány szervező („vesedózis”).

9) Mannitolt nem adhatunk bizonyított anuria esetén.

10) 200g napi dózis felett az i. v. mannitol akut veseelégtelenséget okoz.

11) Idős betegek esetében óvatosabb folyadékbevitel és mannitol helyett Furosemid adása szükséges.

III. táblázat: Javasolt folyadékterápia fiatal felnőttek esetében a kimentés során [5]

lyes folyadékterápia. *Better* a következő protokollt ajánlja: lásd. *III. táblázat* [5].

Az életmentő beavatkozások közül a nagymennyiségű folyadékterápia és az adekvát hemodialízis áll a közép-pontban. A kobe-i földrengés során az alapvető fontosságú víz-elektromos-telekommunikációs- és gázfűtés ellátás a legtöbb orvosi ellátó helyen a földrengés napján használhatatlannak bizonyult és ezek 40%-a még egy héttel később is a romok alatt volt. Ezek alapján egyértelműnek tartják, hogy azokat a sérülteket, akiknél a crush szindróma kritériumai megállapíthatók, olyan gyorsan kell az érintett területről kiszállítani, amilyen gyorsan csak lehet.

2) Speciális kórházak felállítása szükséges a katasztrófa helyszínének közelében.

3) Mobil csoportok kiküldése szükséges a katasztrófa centrumába.

4) Az első időszakban legfontosabb a flexibilitás modern információs rendszerek felhasználásával.

5) Jól felkészített és gyakorlott "teamek" szervezése szükséges, hogy ezeket katasztrófa helyzetben a katasztrófa helyszínére küldhessük.

B) A szervezés szakaszai

1) Ön- és kölcsönös segély: 1-2 nap. Érdemes megfigyelni a különbséget: ez az időszak egyéb (például reaktor-balesetek esetében) katasztrófák során néhány órát nem haladhatja meg.

2) Szervezett segély és életmentés: 2-13 nap. Jellemzői:

a) nemzetközi segítség,

b) speciális problémák: elpusztult infrastruktúra, szállítási problémák (nagy távolságok alkalmatlan járművekkel, az utak egy része elpusztult, a többi túlzsúfolt), nyelvi nehézségek.

c) alapvető fontosságú a korszerű helyi és országos katasztrófaelhárító rendszer, amely összehangolja az orvosi és számos nem orvosi jellegű katasztrófaelhárító szervezet tevékenységét [35 a].

d) tömeges katasztrófa körülményei között a sérültek felkutatásához és kimentéséhez a következők szükségesek: logisztikai és irányító egység, kommunikációs egység, technikai támogató egység (különböző berendezések, légszákok, figyelő- és lehallgató berendezések, flexibilis optikai eszközök, távirányított kamerák, stb.) felkutató egység betanított kutyákkal, mentőcsapat, orvosi szolgálat [5].

3) Rehabilitáció: 14 nap után.

C) Gyógyításban résztvevő, nem sebészeti típusú specialisták

Nefrológus, intenzív terápia, kardiológus, dietetikus, funkcionális diagnosztika, fizioterápia, pszichiáter, neurológus és a harmadik szakaszban: fizikai, pszichológiai és szociális rehabilitáció.

Az eddigiekből kiderül (és ez tükröződik az előbbi felsorolásból), hogy a crush sérülés sebészeti betegség, míg a crush szindróma nem sebészeti betegség és az ellátás biztosításához a non-invazív szakmák széles körű együttműködése szükséges.

D) Extrakorporális dialízis az osztályozás alapján

A súlyos esetek kezelésében az extrakorporális dialízis nélkülözhetetlen, azonban katasztrófa helyzetben az erők ésszerű felhasználása céljából helye pontosan meghatározott.

Első súlyossági fok: mérsékelt toxémia máj- és veseelégtelenség nélkül. Nagy mennyiségű folyadék (10-13 liter krisztalloid naponta), bikarbonát, allopurinol, mannitol, amilorid szuperoxid-diszmutáz, profilaktikus antibiotikum, NOS inhibitorok, hiperbarikus O₂ kezelés kardiovaszkuláris szerek.

Második súlyossági fok: kifejezett toxémia máj- és veseelégtelenség nélkül. Bázisterápia + plazmacsere + hemoenteroszorbcio: megelőzhető az akut veseelégtelenség!

Harmadik súlyossági fok: máj- és veseelégtelenség. Komplex kezelés meghatározott sorrendben: hemofiltráció, hemodiafiltráció, ultrafiltráció az adott helyzetnek megfelelő indikáció alapján.

Negyedik súlyossági fok: sok szervre kiterjedő elégtelenség (MOF). Detoxikációval kell kezdeni a kezelést! Plazmacsere nem javasolt. Szorbcio + hemodiafiltráció, hemodialízis + hemabszorpcio. A detoxikációt bázisterápia követi.

IRODALOM

- [1] Bagge, U., Amundson, B., Laurituen, C.: White blood cell deformability and plugging of skeletal muscle capillaries in hemorrhagic shock. *Acta Physiol. Scand.* 1980, 108:159-63.
- [2] Bersohn, M.M., Philipson, K.D., Fukushima,

J.Y.: Sodium-calcium exchange and sarcolemmal enzymes in ischemic rabbit hearts. *Am. J. Physiol.* 1982, 242: C288-C295.

- [3] Better, O.S.: Traumatic rhabdomyolysis ("crush syndrome") - updated 1989. *Isr. J. Med. Sci.* 1989, 25: 69-72.
- [4] Better, O.S., Stein, J.H.: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N. Engl. J. Med.* 1990, 332: 825-829.
- [5] Better, O.S.: Rescue and salvage of casualties suffering from the crush syndrome after mass disaster. 1999. *Milit. Med.* 164: 366-369.
- [6] Bloom, A.I., Zamir, G., Muggia, M. et al: Torture rhabdomyorhexis-a pseudo-crush syndrome. *J. Trauma.* 1995, 38: 252-54.
- [7] Braunwald, E., Kloner, R.A.: Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J. Clin. Invest.* 1985, 76: 1713-9.
- [8] Bywaters, E.G.L.: 50 years of the crush syndrome. *BMJ.*, 1990, 301: 1412-1415.
- [9] Bywaters, E.G.L., Beal, D.: Crush injuries and renal function. *BMJ.*, 1941, 427-432.
- [10] Bywaters, E.G.L., Delory, G.E., Rimington, C., Smiles, J.: Myohaemoglobin in the urine of air raid casualties with crushing injury. *Biochem J.* 1941, 35: 1164-1168.
- [11] Bywaters, E.G.L., Popjak, G.: Experimental crushing injury. *Surg. Gynecol, Obstet.*, 1942, 75:612-627.
- [12] Nywaters, E.G.L.: Ischemic muscle necrosis. *JAMA.* 1944, 124: 1103-1109.
- [13] Bywaters, A.G.L., Stead JK: The production of renal failure following injection of solutions containing myohaemoglobin. *Q.J. Exp. Physiol.* ,1944, 33: 53-70.
- [14] Bywaters, E.G.L.: Hydronephrosis: Histological resemblances to the changes in the crush syndrome kidney. *J. Pathol. Bacteriol.* 1945, 57:
- [15] Bywaters, E.G.L.: 50 years on: The crush syndrome. *BMJ.*, 1990, 301: 1412-1415.
- [16] Collins, A.J.: Kidney dialysis treatment of victims of the Armenian earthquake. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320: 1291-1292.

- [17] Curry, S.C., Chang, D., Connor, D.: Drug- and toxin-induced rhabdomyolysis. *Ann. Emerg. Med.* 1989, 18: 1068-84.
- [18] David, J.J., Muckart, F.R., Moodley, M.: Prediction of acute renal failure following soft-tissue injury using the venous bicarbonate concentration. *The Journal of Trauma*, 1992, 33: 813-17.
- [19] Dennis, S.C., Coetzee, W.A., Cragoe, E.J. Jr, Opie, L.H.: Effects of proton buffering and of amiloride derivatives on reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts: possible evidence for an arrhythmogenic role of Na⁺-H⁺ exchange. *Circ. Res.*, 1990, 66: 1156-9.
- [20] Eknoyan, G.: Acute renal failure in the armenian earthquake. *Renal Failure*, 1992, 14: 241-244.
- [21] Eneas, J.F., Schoenfeld, P.Y., Humphreys, M.H.: The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. *Arch. Intern. Med.*, 1979, 139: 801-5.
- [22] Frankenthl, L.: Über Verschüttungen. *Virchows Arch.*, 1916, 222: 332.
- [23] Freeman, B.A., Crapo, J.D.: Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.*, 1982, 47: 412-26.
- [24] Gabow, P.A., Kaehmy, W.D., Kelleher, S.P.: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine*, 1982, 141-152.
- [25] vanGilst W.H.: Protection of the myocardium against postischemic reperfusion damage. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1989, 14:Suppl. 9: S49-S54.
- [26] Honda, N.: Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Kidney Int.*, 1983, 23: 888-98.
- [27] Jolly, S.R., Kane, W.J., Bailie, M.B., Abrams, G.D., Lucchesi, B.R.: Canine myocardial reperfusion injury: its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ. Res.*, 1984, 54: 277-85.
- [28] Kayser, E.F.O.: Von Schjerning's Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg. Leipzig, 1922.
- [29] Korthuis, R.J., Granger, D.N., Townsley, M.I., Taylor, A.E.: The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ. Res.*, 1985, 57: 599-609.
- [30] Korthuis, R.J., Grisham, M.B., Granger, D.N.: Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 1988, 254: H823-H827.
- [31] Lee, K.R., Cronenwett, J.L., Schlafer, M., Corpron, C., Zelenock, G.B.: Effect of superoxide dismutase plus catalase plus catalase on Ca_v⁺ transport in ischemic and reperfused skeletal muscle. *J. Surg. Res.*, 1987, 42: 24-32.
- [32] Linas, S.L., Whittenberg, D., Repine, J.E.: Role of xanthine oxidase in ischemia/reperfusion injury. *Am. J. Physiol.*, 1990, 258: F711-F716.
- [33] McCord, J.M.: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312: 159-63.
- [34] Michaelson, M. D.: Crush Syndrome. *World J. Surg.*, 1992, 16: 899-903.
- [35] Oda, Jun, Tanaka Hiroshi, Yoshioka Toshiharu, Iwai Atsushi, et al: Analysis of 372 Patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *The Journal of Trauma*, 1997, 42: 470-76.
- [35/a] Tanaka H., Oda J., Iwai A. et al: Morbidity and mortality of hospitalized patients after the 1995 Hanshin-Awaji earthquake. *Am. J. Emerg.*, 1999, 17: 186-91.
- [36] M. Odeh, M. D.: The role of reperfusion induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N. Eng. J. Med.*, 1991, 324: 1417-22.
- [37] Philipson, K.D., Bersohn, M.M., Hishimoto, A.Z.: Effects of pH on Na⁺-Ca_v⁺ exchange in canine cardiac sarcolemmal vesicles. *Circ. Res.*, 1982, 50:287-93.
- [38] Pierce, G.N., Maddafard, T.G., Kroeger, E.A., Cragoe, E.J.: Protection by benzamil against dysfunction and damage in rat myocardium after calcium depletion and repletion. *Am. J. Physiol.*, 1990, 258: 17-23.
- [39] Regan, T.J., Broisman, L., Haider, B., Eaddy, C., Oldewurtel, H.A.: Dissociation of myocardial sodium and potassium alterations in mild versus severe ischemia. *Am. J. Physiol.*, 1980, 238: 575-580.

- [40] *Shaw, A.D., Sjolín, S.U., Mcqueen, M.M.*: Crush syndrome following unconsciousness: Need for urgent orthopaedic referral. *BMJ.*, 1994, 309: 857-859.
- [41] *Sheng, C.Y.*: Medical support in the Tangshan earth-quake: A review of the management of mass casualties an certain major injuries. *J. Trauma*, 1987, 27: 1130-1136.
- [42] *Vojenno-Med. Zs.* 1989, ápr.: 11-14., júl.: 20-24., aug.: 21-24., 24-27., nov.: 24-28., dec.: 19-20., 1990, febr.: 24-26., ápr.: 25-31., 32-37., 41-43., 44-45., szept.: 1-2., 7-9., 9-11., aug.: 64-65., 68-70., 76-77., 77-78., dec.: 15-16., 1991, jan.: 33-36., 36-38., ápr.: 14-16., szept.: 54-57. oldalak.
- [43] *Walker, P.M., Lindsay, T.F., Labbe, R., Mickle, D.A., Romaschin, A.D.*: Salvage of skeletal muscle with free radical scavengers. *J. Vasc. Surg.*, 1987, 5: 68-75.
- [44] *Weiss, R.G., Lakatta, E.G., Gerstenblith, G.*: Effects of amiloride on metabolism and contractility during reoxygenation in perfused rat hearts. *Circ. Res.* 1990, 66: 1012-22.

Col. (ret.) L. Liptay M.D.

Current concept of pathogenesis and treatment of crush-syndrome

Following the determination of rhabdomyolysis, crush injury and crush syndrome author summarizes their

pathophysiology and makes a sharp distinction between crush injury (which demands surgical intervention) and crush syndrome (which demands variety of non-invasive specialists). Author describes clinical picture, diagnostic and therapeutical principles of crush injury, makes advantages and disadvantages of problem of fasciotomy known. He points to the need of starting conservative treatment promptly after the partial extrication of the patient to prevent crush syndrome. After looking over the mechanism of development of crush syndrome he discusses the question of reperfusion with "oxygen paradoxon" and the question of "calcium paradoxon" and their great practical importance during early therapeutical intervention. Finally he discusses the problems of great number of patients suffered from crush syndrome following earthquake and the indications of extracorporal hemodialysis in this type of disaster.

*Dr. Liptay László ny.o.ezds.
1553 Budapest, Pf. 1.*

HVK Egészségügyi Csoportfőnökség

A Magyar Közegészségügyi - Járványvédelmi Felderítő és Elemző Csoport Albániában

**Dr. Szolnoki László orvosezredes,
Dr. Lakatos Gabriella orvosőrnagy**

*Kulcsszavak: egészségvédelem, megelőzés, egészségügyi felderítés,
mobil laboratórium*

Magyarország, mint a NATO tagja, az ALLIED HARBOUR humanitárius műveletben részvételével demonstrálta szándékát és képességét a többnemzetiségű együttműködésre.

Az AFOR kötelékében tevékenykedő magyar Közegészségügyi-Járványvédelmi Felderítő és Elemző Csoport az egészségügyi biztosítás kiemelt területén, az egészségvédelem területén végzett eredményesen fontos feladatokat, jelentős mértékben hozzájárulva a többnemzetiségű AFOR kontingens, valamint a menekültek és a befogadó Albánia lakossága egészségének védelme érdekében végzett tevékenység sikeréhez.

Az országgyűlés határozata alapján Magyarország tevékeny részt vállalt a NATO menekültek megsegítését célzó „ALLIED HARBOUR” humanitárius műveletében. A többnemzetiségű AFOR erők részeként a Magyar Közegészségügyi-Járványvédelmi Felderítő és Elemző Csoport 1999. április 28-tól augusztus 14-ig működött Albániában [1]. Az ország teljesítőképeségével arányos magyar katonai szervezet részvétele az ALLIED HARBOUR humanitárius műveletben egyben demonstrálta, hogy Magyarország a NATO tagságból eredő, vállalt kötelezettségeit teljesíteni tudja.

Hasonló feladatokra felkészített mobil egészségügyi egységek, alegységek a korábbi években is megtalál-

hatók voltak a katonai-egészségügyi szolgálat szervezetében. Azok felszerelése, anyagi készletei az idők folyamán azonban előregedtek, használati idejük lejárt, frissítésük pedig gazdasági okokból nem volt megoldható.

A Magyar Honvédségnél az elmúlt 10 évben bekövetkezett változások indokoltá tették, hogy átalakítsuk, az új szövetségi rendszer követelményéhez igazítsuk a mobil egészségügyi szervezetek struktúráját és felszerelését [7]. Ez a folyamat már megkezdődött, az AFOR-ban való részvétel azonban felgyorsította az egészségvédelmi feladatokra megalakítandó szervezetek struktúrája és várható alkalmazása terén az átalakuló elmélet gyakorlati alapokra helyezését. Ennek meg-

felelően 1999 tavaszán egy új mobil egészségügyi szervezetet alakítottunk meg – a Közegészségügyi Járványvédelmi Felderítő és Elemző Csoportot (KJFECS) [2].

Nemes cél érdekében lett megalakítva a csoport, és ennek megfelelően jelentős feladatok álltak előtte.

A közegészségügyi-járványvédelmi tevékenység a béke-teremtő és békefenntartó műveletek egészségügyi biztosításának is kiemelt fontosságú területe. A katonai erő személyi állománya, a lakosság, a menekültek egészségének megóvása, a járványos megbetegedések megelőzése, elterjedésének megakadályozása jelentős mértékben meghatározza a katonai erő alkalmazásának eredményességét [4]. A Magyar Köztársaság, a Magyar Honvédség ezen a területen vállalt a többnemzetiségű rendszerben fő felelősként meghatározó feladatokat, különös tekintettel arra, hogy Albániában az egészségügyi infrastruktúra nem volt felkészülve arra, hogy akár a területen tevékenykedő békefenntartó erők, akár az oda érkező menekültek miatt megnövekedett szükségleteknek meg tudjon felelni.

Az előzetes elemzések alapján a magyar csoportot a következő feladatokra kellett felkészíteni:

- mintavételezéssel egybekötött helyszíni közegészségügyi-járványügyi vizsgálatok végzése, a fertőző betegek felkutatása;

- a begyűjtött minták mikrobiológiai, illetve higiénés laboratóriumi vizsgálata;

- az adatok epidemiológiai elem-

zése, ez alapján javaslatlétel járványvédelmi intézkedések meghozatalára (pl. járványügyi megfigyelés, szigorított járványügyi megfigyelés és zárlat, fertőtlenítések);

- a parancsnokok részére javaslatlétel a személyi állomány egészségesebb munka- és életkörülményeinek kialakítására;

- együttműködés más nemzetek egészségügyi ellátó erőivel (azok tevékenységeinek közegészségügyi-járványügyi támogatása, az epidemiológiai adatok összegző elemzése).

A Közegészségügyi-Járványvédelmi Felderítő és Elemző Csoport megalakítása

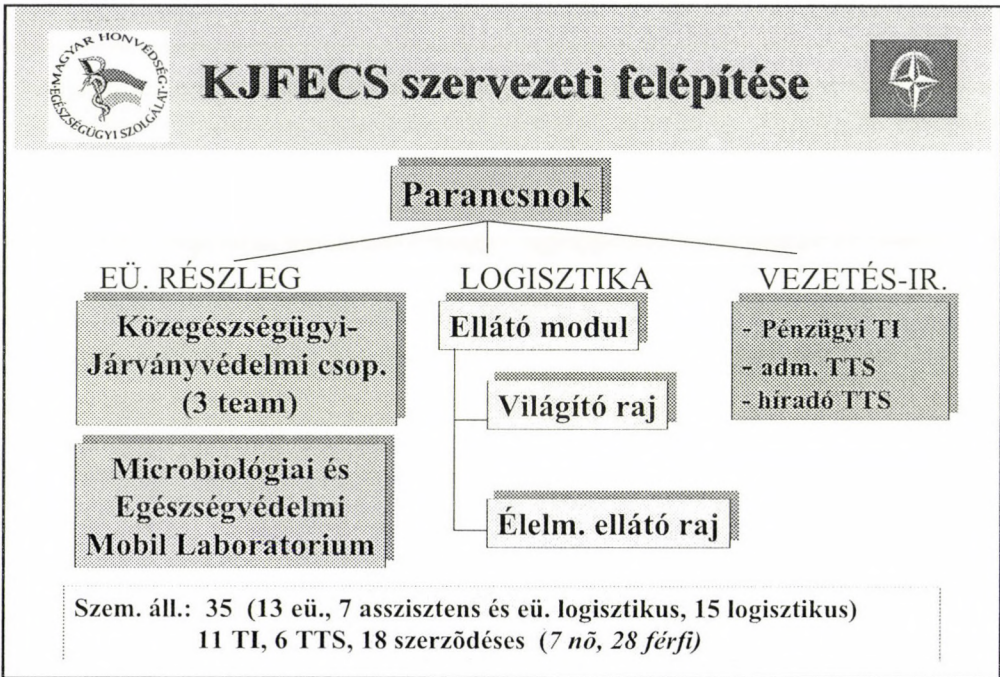
A KJFECS személyi állománya önkéntes jelentkezés alapján az MH Egészségvédelmi Intézettől, illetve a nem egészségügyi szakállomány vonatkozásában a Magyar Honvédség csapataitól került ki [2].

A csoport felszerelése úgy lett kialakítva, hogy akár légi, közúti szállítással, illetve vízi úton, valamint azok kombinációjával eljuttatható legyen az alkalmazás helyszínére (I. táblázat). (1999 tavaszán légiszállítás szervezésére került sor, amelyben a Magyar Honvédség szállító repülőgépei mellett együttműködött a Belga Királyi Légierő is.)

A csoport 35 főből állt, közöttük:

- 7 orvos, 1 állatorvos, akik személyenként több szakvizsgálóval is rendelkeztek (katonai és katasztrófa-orvostan, közegészségtan-járványtan, mikrobiológia), így munkájuk során egymást helyettesíthették,

- 3 közegészségügyi-járványügyi



1. ábra: A KJFECS szervezeti felépítése

felügyelő, akik a tábori körülmények közötti, illetve terepen végzendő tevékenységre is fel voltak készítve,

– 24 fő tiszthelyettes – laboratóriumi asszisztensek, valamint egészségügyi szaktechnikai-kezelői és általános logisztikai kiszolgáló személyzet.

Funkcionálisan a csoport három részre tagozódott (1. ábra):

I. Parancsnokság:

- parancsnok,
- pénzügyi tiszt,
- híradó tiszthelyettes,
- ügykezelő - gépiró.

II. Egészségügyi szervezetek

– Közegészségügyi-járványvédelmi részleg, melyet a mintavételezést és a helyszíni vizsgálatokat végző operatív csoportok alkották,

– Mikrobiológiai és Egészségvédelmi Mobil Laboratórium (MEML), amely konténerekben (2 db KF-2), illetve a hozzájuk kapcsolódó oldalsátrakban volt elhelyezve, és a KJFECS fő funkcionális részlegeként az egészségvédelmi tevékenység művelési területen működő, egyedülálló laborhátterét biztosította.

III. Logisztikai részleg, amelynek szervezetét élelmezési ellátó raj és világító raj alkották

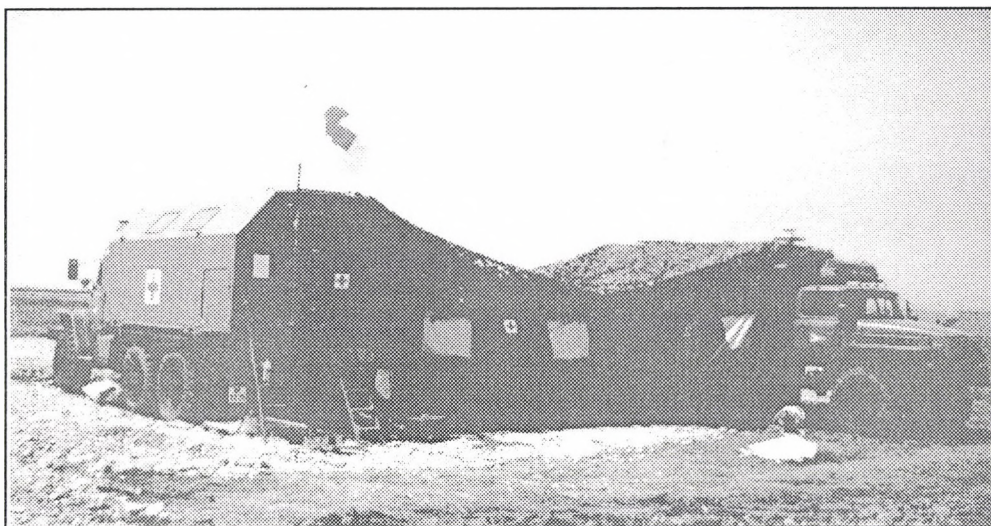
A Mikrobiológiai és Egészségvédelmi Mobil Laboratórium működése

A laboratóriumi vizsgálatok a Mikrobiológiai és Egészségvédelmi Mobil Laboratóriumban történtek.

A laboratórium fő részei: a Magyar Honvédségnél rendszeresített Egészségvédelmi Laboratórium (EL) kon-

Eü. szaktechnika Megnevezés		Egyéb technikai eszköz Megnevezés	(db)
Egészségvédelmi Laboratórium- konténer (EL)	1 klt	tj. szgk.	3
Demineralizáló - sterilizáló berendezés (DSB)	1 klt	0,5 t tgg.	1
ELISA munkaállomás	1	5 t konténerszáll. tgg	2
Fürdető - fertőtlenítő berendezés	1	5-6 t tj tgg.	3
		vízszáll. Ufo	2
		üza. száll. Ufo	2
		16-20 /KW/3* 400 áf. ufo	1
		TÁVISZ	1
		INMARSAT műholdas távközlési készlet	1
		Számítógép	3

I. táblázat: A KJFECS főbb technikai eszközei



2. ábra: MEML fényképe

téner, mely jól vizsgázott egy 1986. évi magyarországi dizentéria járvány idején is, és a szintén konténerbe épített Demineralizáló-Sterilizáló Berendezés (DSB). A két gépjárművön fixált kon-

téner közé került felállításra két egymással szembe fordított oldalsátor, melyek közül az EL felé eső a vizsgálati anyagok átvételére és az elkészített táptalajok, illetve immunsavók

hűtőtárolására szolgált, a másik a táptalaj-konyhának és a desztilláló berendezésnek adott helyet.

Az EL konténer műszaki adatai:

méret: 5080 x 2505 x 2315 mm

összes

tömeg: 3785 kg

szállító jármű: URAL 375 D

áramforrás: HAD-4-0/230
típusú 4 kW-os
aggregátor

Feladatai:

– közegészségügyi, járványügyi, laboratóriumi vizsgálatok végzése, kórokozók gyors kimutatása,

– járványgócba települve ellenőrzéseket végezni és biztosítani a szükséges laborvizsgálatokat,

– terepfelderítés, fertőtlenítés hatékonyságának ellenőrzése,

– antibiotikum érzékenységi vizsgálatok elvégzése,

– víz-, élelmiszer- és környezet-higiénés vizsgálatok végzése,

– víz, élelmiszer és levegő toxikológiai vizsgálatainak elvégzése.

Az oldalsátorban anyagátvétel, mintaelőkészítés, hűtőtárolás történt. Itt kapott helyet az ELISA vírusdiagnosztizáló készülék is, amely eredetileg nem tartozott a laboratórium alapfelszereléséhez. Beszerzésére és üzembe helyezésére a járványügyi felderítés adatai alapján került sor, melyek szerint Albániában a vektorokkal terjedő arbovírus fertőzések egy csoportja is endémiás. A legelterjedtebbek a krími-kongói haemorrhá-

giás láz, a közép-európai kullancs-encephalitis és a haemorrhágiás láz veseszindrómával. Minthogy az arbovírusok súlyos járványokat is okozhatnak, és némelyikük akár biológiai fegyverként is használható lenne, fel kellett készülni legalább az elemi szintű diagnosztizálásra.

A laboratórium az alábbi kórokozók identifikálására volt felkészítve [3].

1.) Baktériumok

a.) Enterális patogének

- *Escherichia coli* (E. coli 0157)
- *Vibrio cholerae*
- *Salmonella* A-DD group - *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*
- *Yersinia enterocolitica* 03,09
- *Yersinia pseudotuberculosis* I-V.
- *Francisella tularensis*
- *Proteus* OXK
- *Shigella dysenteriae*
Flexneri
sonnei
boydii
- *Pseudomonas* sp.
- *Providencia* sp.
- *Campylobacter* sp. Csak kifejezett kérésre!

b.) Légúti megbetegedések kórokozói

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus* sp.
- *Streptococcus* sp.
- *Neisseria* sp.
- *Haemophilus influenzae* B

c.) Egyéb kórokozók

- *Brucella* sp.
- *Borellia burgdorferi*
- *Pyogen baktériumok*
- *Clostridium* sp.

2.) Vírusok

- Rotavirus
- Adenovirus
- Hantavírusok
- EBV /Ebstein-Barr virus/
- B 19 Parvovirus
- TBE vírus
- Hepatitis A vírus
- Hepatitis B vírus
- HIV
- Morbilli vírus
- Mumps vírus
- Rubeola vírus
- Varicella vírus
- Mycoplasma pneumoniae
- Toxoplasma gondii

3.) Gombák

- *Candida* sp.
- *Dermatophytons*

3.) Paraziták

a.) Ektoparaziták

- *Sarcoptes scabiei*
- *Pediculus capitis*
- *Pediculus hominis*
- *Phthirus pubis*

b.) Endoparaziták

- *Echinococcus-granulosus* (hydatidosis),
multilocularis (alveococcosis)
- *Strongyloides stercoralis*
- *Trichuris* sp.
- *Ancylostoma duodenale*, *brasiliense*, *caninum*
- *Hymenolepis nana*
- *Taenia saginata*
- *Taenia soleum*
- *Taenia soleum cysticercus*
- *Trichinella spiralis*
- *Toxoplasma gondii*
- *Toxocara canis*
- *Enterobius vermicularis*

c.) Protozoonok

- *Entamoeba histolytica*
- *Iodamoeba büttchlii*
- *Balantidia coli*
- *Giardia lamblia*
- *Malaria - Plasmodium* sp.
- *Babesia microti*

Víz mikrobiológiai és kémiai vizsgálata

a.) Mikrobiológiai vizsgálat

- Összcsíraszám 20 °C és 37 °C fokon
- Enterális patogének: Coliform
Faecal coliform
Streptococcus faecalis
(Str. D group)
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella sp
Salmonella typhi
Vibrio cholerae

b.) Kémiai vizsgálatok

- ammónia /NH₄/
- nitrát /NO₃/
- nitrit /NO₂/
- vas
- mangán
- vízkeménység-meghatározás
- aktív szabad Cl
- pH

Élelmiszerhigiénés vizsgálatok

- Összcsíraszám
- *Salmonella* sp.
- *Staphylococcus aureus* (enterotoxin meghatározás). Ételmérgezés esetén!
- *Proteus* sp.
- *Bacillus cereus*
- *E. coli* sp., enterális megbetegedések esetén
- *Streptococcus faecalis* (Str. D group)
- *Clostridium perfringens*
- *Clostridium botulini* - ételmérgezés esetén

A KJFECS kapacitásának kvantitatív mutatói

A csoport – figyelembe véve a vonatkozó nemzetközi egyezményeket, NATO egészségügyi doktrínát (5) - 30 napos utánpótlás nélküli szakmai tevékenységre volt felkészítve. Tekintettel arra, hogy az élelmiszer és az üzemanyagellátás a helyszínen a spanyol táborban biztosított volt, e téren 14 napra elegendő induló készlettel rendelkezett a csoport. Az anyagi készletek utánpótlását a szükség szerint – általában 3-4 hetente – szervezett légi szállítás útján volt lehetőség Magyarországról biztosítani.

A KJFCS működése során a következő napi teljesítményre volt képes:

- naponta 10 teljes mikrobiológiai vizsgálat (20 ismeretlen kórokozó, valamint antibiotikum rezisztencia meghatározása) biológiai-, víz- és élelmiszer-minták esetében,

vagy

- 60 mikrobiológiai szűrővizsgálati teszt baktériumhordozók, illetve fertőzött személyek kiszűrése céljából, előzőleg meghatározott kórokozó által előidézett, ismert járvány esetén,

- naponta 50 vízminta kémiai vizsgálata (ammónia, nitrát, nitrit, vas, mangán, Ca és Mg-ok aktív szabad Cl, pH),

- naponta 30 vízminta mikrobiológiai vizsgálata,

- naponta 20 élelmiszer minta higiénés vizsgálata,

- légszennyezettségi vizsgálatok.

A csoport tevékenységének főbb mutatói

Albániában a laboratórium két helyszínen működött. Hamallajban - ahol 7 hetet üzemelt – vizsgálati anyagai alapvetően 3 helyről gyűltek össze. A legtöbb minta a spanyolok ROLE-2 típusú tábori kórházból érkezett, amelynek 60%-a a spanyol menekülttáborból, 40%-a pedig a környező falvakból a kórházba érkező albán lakosságtól származott. Az ellátási körzetbe tartozott az ENSZ Menekültügyi Főbiztosság (UNHCR) által létesített és üzemeltetett Samaritan's Purse (amerikai tábor) és a Norwegian Aid (norvég tábor, továbbá az albán kormány által felügyelt polgári szervezet – a Crystal Club – menekülttábora. A minták fennmaradó részét a csapatok epidemiológiai csoportjai szállították be a laboratóriumba. Ezek a csoportok a környező falvak albán lakosságának mintáit is gyűjtötték, néhány alkalommal a közép-albániai Peqin városban lévő norvég-dán humanitárius szervezet táborából is szállítottak be anyagokat.

Az AFOR Főparancsnoksága szervezésében, akik helikoptert bocsátottak erre a célra rendelkezésre, egész Albánia területéről gyűjtöttek és elemeztek vízmintákat.

A durresi AFOR Főparancsnokságra történő áttelepülés után – 8 hét – a működés utolsó négy hetében a vizsgálati anyagok részben a helyben települt NATO alakulatok (amerikai, brit, német, olasz) katonáitól, részben a szomszédos olasz és holland/Belga Táborig Kórházak betegeitől származtak.

KJFECS tevékenysége		1999. április - 28. és augusztus 18. között			
1. Közeg-,járványvédelmi biztosítás		65 000 fő			
2. Microbiológiai laborvizsgálatok és megelőző intézkedések					
Ivóvíz vizsg.	165	127 / 38	Bacter. vizsg.	418	367 / 51
Élelmiszer v.	10	10 / 0	Virol. vizsg.	62	62 / 0
Rágcsálóirt.	5	5 / 0	Parazit. vizsg.	61	61 / 0
Rovarirt.	25	15 / 10	Mycol. vizsg.	15	15 / 0
Egyéb		26	6 / 20		

3. ábra: A KJFECS tevékenysége 1999. április 28. és aug. 18. között [1]



4. ábra A KJFECS személyi állománya

A mikrobiológiai és epidemiológiai adatok feldolgozása során a CDC (Center Disease Control) EPI INFO v.6.02 epidemiológiai szoftverét és az annak segítségével általuk létrehozott adatbázist használták. Az elemzések eredményeként, amikor az szükségessé vált, speciális preventív rendszabályok bevezetésére kerülhetett sor, mint például fertőtlenítés, fertőzött személyek elkülönítése, vakcináció, kemoprofilaxis. Ezen feladatokon túlmenően a csoport szakemberei dolgoztak ki az albán katonaegészségügyi szolgálat részére egy vektor kontroll programot.

Az egészségvédelem, ezen belül kiemelten a környezeti ártalmak megelőzése csak jól felkészült szakemberekkel, az egész egészségügyi biztosítási rendszer összehangolt működésével valósítható meg. A magyar szakemberek bizonyították, hogy a KJFECS alkalmas volt a többnemzetiségű egészségügyi biztosítási rendszer hiányt pótló elemeként funkcionálni az ALLIED HARBOUR humanitárius műveletben.

IRODALOM

[1] *Svéd L.*: Magyar katona-egészségügy a jelenkor válságaiban (Előadás a Katonaorvoslás - történeti Konferencián, 2000. 04. 13.)

[2] *Szolnoki L.*: Lessons learned from deployment of Hungarian Preventive Medical Team in AFOR (Előadás az 5. COMEDS PFP Egészségügyi Konferencián - Tallin 2000. jún. 14-16.)

[3] *Dóri Cs.*: Enterális fertőzések epidemiológiája és mikrobiológiai jellemzői az AFOR műveletek során (Előadás a Migráció és utazás-egészségügy I. Magyarországi Kongresszusán, 2000. márc. 03-04.)

[4] A NATO egészségügyi politikája és irányelvei – MC 326/1 – Egészségügyi Csoportfőnökség kiadványa, Budapest, 1999.

[5] Allied Joint Medical Support Doctrine (AJP 4.10) 1999. Brüsszel

[6] ACE 85-8 Directives, 1989, Brüsszel

[7] *Svéd L., Solnoki L.*: Változások A Magyar honvédség egészségügyi ellátórendszerében a NATO elvek tükrében. 1998., (50) 1: 5-36.

[8] MEDIC – adatbázis. 1998. March AFMIC - DI 1810-215-98

*Fényképek: Dr. Kopcsó István o.alez.
Dr. Békési Livia o.örgy.*

A szerzők köszönetüket fejezik ki Dr. Faludi Gábor o. ezredesnek ezen cikk elkészítéséhez nyújtott értékes tanácsaiért

**Col. L. Szolnoki M.D.M.C.,
Maj Gabriella Lakatos M.D.M.C.**

Hungarian Preventive Medical Team in Albania

In correspondence with decision of Hungarian Parliament in the spring of 1999 the Hungarian Preventive Military Medical Team carried out a mission in the ALLIED HARBOUR humanitarian NATO operation in Albania as part of multinational AFOR contingent. From medical viewpoint, crucial aspect of operation was: more emphasis on environmental hazards leading to increased need for preventive medicine based on accurate health information.

The mission of Hungarian Preventive Medical Team was:

- to perform intensive epidemiological field investigation among the civil population, on territory of refugee camps and at the troops of participating NATO countries;

- to control infectious diseases and prevent the outbreaks of epidemics;

- to give recommendations (anti-epidemic measures) for civil and military authorities;

- to assist military commanders in organization of healthier life conditions.

The main functional division of the Team – the Microbiological and Health-protection Mobile Laboratory – was placed in containers, which were developed in Hungary. The laboratory was equipped mainly with Hungarian-made instruments for conventional microbiological and hygienic work. This equipment was completed with ELISA workstation and different biochemical and serological tests, as needed.

By participation in the NATO humanitarian operation Hungary, as a member of NATO, demonstrated his intention and ability for multinational cooperation. Hungary is ready and able to contribute to a multinational system of medical support.

*Dr. Szolnoki László o.ezds.
1885 Budapest, Pf. 25.*

*MH Egészségvédelmi Intézet,
Zrínyi Miklós Nemzetvédelmi Egyetem**

A toxinok, mint biológiai harcanyagok

**Dr. Faludi Gábor orvosezredes,
Dr. Békési Livia orvosőrnagy,
Barabás Károly őrnagy,
Prof. Dr. Halász László mérnökezetredes*, D.Sc.**

*Kulcsszavak: biológiai harcanyagok, toxinok, ABV (NBC) védelem,
vegyi és biológiai fegyver, proliferáció.*

A szerzők áttekintik a vegyi és biológiai harcanyagok jelentéstartalmának változását, korábban jellemző különválásuk fokozatos megszűnését. Ismertetik a biológiai harcanyagok osztályozását, ezen belül a toxinokat, betöltött szerepüket, felosztásukat és alkalmazásuk feltételeit, lehetőségeit. Összefoglalják néhány jelentősebb toxinharcanyaggal kapcsolatos ismereteket, és bevezetik a témával ismerkedni kívánó olvasót, szaktiszteket, akiknek feladatuk lehet a tömegpusztító fegyverek elleni védelem területein.

A biológiai fegyverekkel kapcsolatos szorongások az elmúlt években drámai módon növekedni látszanak. Hosszú évek közönye után a média és párhuzamosan a lakosság érdeklődése is fokozódik a tudósok által egyre hangosabban megfogalmazott és növekvő aggodalmakat tükröző állásfoglalásai kapcsán, amelyek a tömegpusztító fegyverek (és az előállításukhoz szükséges technológiák) nemzetközi méretű elterjedéséről - proliferációról, a biológiai és toxinfegyver tilalmi egyezmény (Biological and Toxin Weapon Convention: BTWC) megsértéseiről, vagy a vegyi és bioterrorizmus [17] egyes kérdéseiről hangzanak el [1, 10]. A biológiai fegyverek szerepének felértékelődéséről és alkalmazásának egyre

növekvő kockázatáról már több összefoglaló munka is megjelent [11, 18]. A harmadik évezred a biotechnológiai ipar látványos növekedésével köszöntött be és sosem látott fejlődést hozott és ígér az élettudományok minden területén. Eredményei megjelennek a mindennapokban, a géntechnológiai eljárások alkalmazásával előállított élelmiszerektől, egyes ipari alapanyagok gyártástól kezdve, a környezetvédelmen át az oltóanyagok termeléséig. Az orvostudományban új szakterület született meg, a molekuláris medicina, amely széles területeket ölel fel, és szédítő távlatokat nyit meg a gyógyítás és a megelőzés előtt, a génterápia vagy a DNS vakcinák [6] megjelenésével.

A molekuláris orvosi-biológiai ismeretek exponenciális növekedése, és következményesen a biotechnológiai ipar robbanásszerű fejlődése, szükségyszerű kihívást jelent a hadtudomány számára is több szempontból:

- Először, tisztán elméleti megfontolások alapján: a különböző határterületek társtudományai által elért eredményeinek, a vonatkozó mértékben, tükröződnie kell a hadtudományban is.
- Másodszor, gyakorlati szempontok miatt, példaként említhető az etnikai fegyverek megalkotásának – lehetőségének problémája, amely az emberi genom feltárására irányuló program (Human Genom Project: HUGO) eredményeinek, „másodlagos következményeinek” köszönhetik létezését.
- Végezetül, a korszerű ismereteknek bele kell épülnie a parancsnoki állomány és a szaktisztek, a vegyvédelmi- és az egészségügyi (orvos) tisztek, oktatásába, kiképzésébe is, hogy a személyi állomány harcképességének megóvását célzó döntések a megfelelő informáltság birtokában születhessenek meg.

Magyarország csatlakozása 1999-ben a NATO szövetségi rendszeréhez, de már korábbi részvétele a Békepartnerségben (Pfp), sokat segített a tömegpusztító fegyverek elleni védelem kérdéseinek újra gondolásában. A kétpólusú világ széthullásának eufóriája a tömegpusztító fegyverek méltán óhajtott alkonyának álmait erősítette fel, és a szak-

emberek köteles óvatossága (paranoiája?) ellenére, majd tíz év kellett az álláspontok lassú megváltozásáig, feledve Róma egyik örök igazságát: Ha békét akarsz, készülj a háborúra! [Si vis pacem, para bellum!].

A tömegpusztító fegyverek, ezen belül a biológiai fegyver és az ellene való katonai és egészségügyi védelem kérdéseinek NATO elvek szerinti kezelése, beleértve a szükséges infrastruktúra költségigényes fejlesztését is, bizonyos elemeiben már megkezdődött, például az új egészségügyi biztosítási doktrína kidolgozásával [23], vagy a katonai szabványosítási tevékenység lassacskán kibontakozó eredményeivel, mindazonáltal a terület még nagyon sok tennivalót rejt magában a különböző szakszolgálatok számára a közelebbi és a távolabbi jövőben.

A vegyi és biológiai fegyverek elkülönülése

A tömegpusztító fegyverek, születésük pillanatától didaktikusan jól elkülönültek egymástól harcanyagaik eredete, és a csapást követő hatáskiváltás ideje és sok más jellemzőjük tekintetében.

Az I. világháborúban megjelenő vegyi harcanyagok mesterségesen előállított ipari szerves (pl.: klórgáz), vagy szerves (pl.: mustár) mérgező vegyületek voltak, amelyeknek jellemző toxikus hatásai az expozíciót elszenvedett személy anyagcseréjére helyileg (hólyagképződés) és/vagy általánosan (pl.: az oxigénszállítás bénítása a cián esetében) és viszonylag rövid időn belül érvényesültek.

A biológiai harcanyagok az előbbiekkel ellentétben, a természetben előforduló élő kórokozó mikroorganizmusok (taxonómiai hovatartozástól függetlenül) voltak, amelyek speciális hatásukat, az általuk okozott kórképet, esetleg járványt – az emberi, állati vagy növényi szervezetekben – jellegzetes lappangási időt követően (lépfene, takonykór) fejtették ki. A két fegyverfajta tradicionális különállását segítette a kezdetekben, hogy különböztek egymástól abban is, hogy a sérültek ellátásának egészségügyi biztosítási elveinek kidolgozásához szükséges orvosi háttérismereteket más-más diszciplína szolgáltatta. A vegyi fegyverek elleni speciális védelemhez a toxikológia, a biológiai fegyverek ellen a mikrobiológia, infektológia és epidemiológia szolgáltatja a szakismereteket a katonaegészségügy és vegyvédelem, mint a hadtudomány-ágak sikeres alkalmazásához.

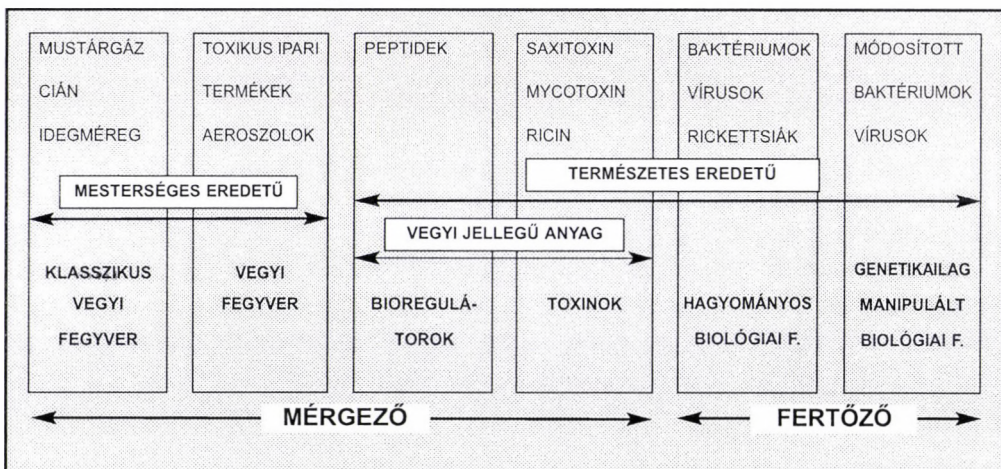
Ebbe az eredeti felosztásba később, a definíciót kissé módosítva kerültek be a toxinok: a mikroorganizmusok

vagy többsejtű állati vagy növényi szervezetek által termelt mérgező hatású anyagok.

Mivel a két tömegpusztító fegyver elkülönítésében a kulcsszó a természetes eredet volt, így a biológiai harcanyagok köre gyarapodhatott egy újabb, bár kissé „idegenszerű” kategóriával. A toxinok megjelenése a biológiai harcanyagok között az elmúlt XX. század közepére tehető, és a még fellelhető nyílt katonai szakirodalmi források szerint is, az „alkalmazásuk elméletileg nem zárható ki, de gyakorlatilag nem valószínű” minősítést kapta [9] akkoriban. Ismertetésük annyira alárendelt jelentőségűnek látszott, vagy olyan titkos volt, hogy az idézett forrásokban mellőzhetőnek bizonyultak [8].

A vegyi és biológiai harcanyagok ágenseinek mai felosztása (1. ábra)

A vegyi és biológiai harcanyagok megadott aktuális felosztása (1. ábra) összegzi a többször átértékelt gyakorlati tapasztalatokat és a tudományos fejlődés eredményeit [4].



1. ábra: A vegyi és biológiai fegyverek ágenseinek felosztása

A korábbi béke és háború ellentét-páron alapuló katonai gondolkodást napjainkra felváltotta a modern vál-ságkezelés elvein alapuló, differen-ciáltabb közelítés, amely a katonai tevékenységek új dimenzióit is fel-öleli, mint a békehadműveletek, katasztrófavédelem és humanitárius hadműveletek különféle formáinak kölcsönhatása az ABV fegyverek el-leni védelemmel (a nukleáris fegyve-rek ebben a dolgotban említésre nem kerülnek).

Ezen szempontok alapján született meg a mérgező vegyi és gyógyszeri-pari intermedierek és alap és hulladék anyagok katonai célú alkalmazásán alapuló új harcanyag-kategória, a-mely a tradicionális vegyi arzenált je-lentősen kibővíti és újrafogalmazza úgy, hogy a vegyi fegyver tilalmi egyezmény nem hatályos a szán-dékos vegyi veszélyhelyzet létre-hozására alkalmas toxikus ipari anya-gok kategóriájára.

A biológiai harcanyagok tradicionális ágenseinek folyamatosan növekvő száma (jelenleg mintegy negyven) mellett megjelent a genetikailag mó-dosított szerkezetű kórokozók új kategóriája, amely biológiai fegyver gyártására alkalmas kórokozók egyre hosszabb listáinak az értékét nagy-mértékben lecsökkentette. Az új bio-lógiai harcanyagok mozaikszerű ge-netikai struktúrája új követelmé-nyeket támaszt a klinikai és mikrobi-ológiai diagnosztika irányába is. Fel kell készülni olyan kórokozók eset-leges előfordulására, amely genetikai anyagát tekintve 60–70%-ban ártal-matlan, mindennaposan az emberi

bélflórában élő baktérium, a fenn-maradó 30 - 40% ismeretlen eredetű, idegen genetikai anyag, amely számos más kórokozó különböző DNS-eiből mesterségesen összeállított gének válogatása, és a módosított ágens klinikai hatását tekintve elegendően képes – a szemléletesség kedvéért – a kolerát a diftériával és ellenáll az is-mert antibiotikumok legtöbbjének is. Az irodalomban sokszor említett orosz szuperpestis feltehetőleg ha-sonló módosítások eredményeként került kialakításra.

A biológiai fegyver céljára alkalmas potenciális ágenseket tartalmazó listás felsorolások jelentőségére má-sodik megrendítő csapást a nap-jainkra egyre nagyobb hangsúlyt kapó bioterrorizmus mérte, amely sajátos akcióhoz, a korábbiaktól különböző, sajátos céljait jól kie-légíteni képes kórokozói egy más patogén készlet tagjaiból kerültek ki, és eltérnek a gyártási, tárolási és al-kalmazási stabilitási feltételek alap-ján a reguláris hadseregek számára kiválasztott (1. táblázat) és legopti-málisabbnak tartott biológiai harc-anyag ágenseitől [12., 21].

Az 1. ábrából egyben jól megítélhető az a jelentős szemléletmódosulás is, amely a kezdetekben egymástól markánsan elkülönült két tömeg-pusztító fegyver megítélésében bekö-vetkezett, és a vegyi és biológiai fegy-vereket inkább egy közös funk-cionális egységbe vonja össze.

A vegyi és biológiai harcanyagok spektrumát véglegesen a bioregulá-torok és peptidek kapcsolják össze egyetlen egységbe, amelyben az

A biológiai fegyver gyártására elsődlegesen alkalmas kórokozók szűkített listája*Baktériumok*

- Bacillus anthracis* (anthrax)
- Yersinia pestis* (pestis)
- Francisella tularensis* (tularemia)
- Brucella species* (brucellózis)
- Coxiella burnetii* (Q- láz)

Vírusok

- Variola vírus (himlő)
- Ló-encephalitis vírusok (keleti, nyugati, venezuelai)
- Arenavírus, bunyavírus, filovírus, flavivírus (haemorrhagiás láz)

Toxinok

- Staphylococcus enterotoxin B*
- Ricin
- Botulinum toxin
- Trichothecene mycotoxin
- Saxitoxin

(Textbook of Military Medicine nyomán, 1997.)

I. táblázat: A biológiai hadviselés lehetséges ágensei

elmúlt néhány tíz év kórélettani, immunológiai és ideglettani, stb. kutatásai öltenek testet. A bioregulátor fehérjék és peptidek az élő emberi szervezet működésének, belső tereinek állandóságát szabályozó anyagok, amelyek az idegrendszer, a hormon háztartás, az immunrendszer (immuno-neuro-humorális szisztéma) működését szabályozzák, és állandó módosító finom hangolását végzik.

A bioregulátorok által szabályozott életfunkciók harmonikus összhangjának erőszakos külső megbontása átmeneti enyhébb vagy súlyosabb betegségeket, a harcképesség elvesz-

tését okozhatja. Megjelenését tekintve, a csapás kiváltását követően hatásuk a csapatok személyi állományánál az emberi viselkedés normáinak megbomlásától, az anyagcsere rendellenességeken, az elviselhetetlen fájdalmakon, az alvás-ébrenlét súlyos zavarain át a halálos kimenetelű vérnyomás kiugrások bekövetkezéséig is terjedhet.

A vegyi és biológiai tömegpusztító fegyvereket elválasztó különbségeket feloldó-összekötő kapocs a közös emberi anyagcsere, amelynek radikális felborítására, kényes egyensúlyi állapotainak megzavarására szolgálhatnak akár a mesterséges előállítású

Mikrobiológiai ágensek	Toxinok	Kémiai ágensek
Természetes eredet Könnyen, nagy mennyiségben állítható elő	Természetes eredet Nehezen és kis terjedelemben állítható elő	Mesterségesen szintetizált Nagymértékű ipari termeléssel előállítható
Nem illékony	Nem illékony Sok magas toxicitású anyag	Nagy illékonyságú Kevésbé toxikus, mint sok toxin
Ép bőrön való áthatoló képesség alacsony vagy semmi	Ép bőrön való áthatoló képesség alacsony vagy semmi	Bőrön való áthatoló képesség magas
Íz és szagmentes	Íz és szagmentes	Érzékelhető jellegzetes íz és szag
Komplex hatásmechanizmus	Eltérő hatásmechanizmuson alapuló toxicitás	Néhány meghatározott hatásmechanizmus
Jó antigének	Általában jó antigének	Gyenge antigének
Domináns kijuttatási mód: aeroszol útján	Domináns kijuttatási mód: aeroszol útján	Kijuttatás: köd, csepp, aeroszol
Önszokszorozó képességgel rendelkezik	Önszokszorozó képességgel nem rendelkezik	Önszokszorozó képességgel nem rendelkezik

II. táblázat: *A vegyi és biológiai harcanyagok (toxinok) összehasonlító táblázata*

vegyi harcanyagok, akár a természetes eredetű toxikus anyagok, vagy az élő szervezetek. A biológiai harcanyagok főbb csoportjainak a mikrobiológiai, toxin és vegyi harcanyagok ágenseinek összehasonlítását, különbségeikkel és hasonlóságaikkal a II. táblázat mutatja be.

A szerzők jelen dolgozatukban a bemutatott paletta egy szűkebb részterületére kívánnak összpontosítani: a toxinok szerepét, helyét, katonai jelentőségét kívánják áttekinteni.

A toxinok meghatározása, felosztása

A NATO definíció szerint: Az élő állatok, növények vagy mikroorganizmusok által termelt, vagy azokból előállított mérgező hatású vegyületeket toxinoknak nevezzük [13].

A toxinok feloszthatóak:

- kémiai tulajdonságaik,
- toxicitásuk,
- eredetük,
- hatásmechanizmusuk alapján.

Kémiai tulajdonságaik szerint lehetnek nagy (botulinusz toxin), vagy alacsony molekulásúlyú (SEB) protein (peptid) toxinok, amelyeket napjainkban a molekuláris biológiai (génsebészeti) módszerekkel is meg lehet termeltetni [20], vagy az alacsony molekulásúlyú bonyolult vízoldékony (saxitoxin, egyes mikotoxinok), illetve lipid-oldékony (aconitin) szerves vegyületek, amelyek némelyikét a klasszikus szerves kémiai szintézis alkalmazásával is elvben lehetséges előállítani. A toxinokat

Ágens	LD50 (u/kg)	Molekulásúly	Forrás
Botulinum toxin	0.001	150,000	Baktérium
Shiga toxin	0.002	55,000	Baktérium
Tetanus toxin	0.002	150,000	Baktérium
Abrin	0.04	65,000	Növény
Diphtheria toxin	0.10	62,000	Baktérium
Maitotoxin	0.10	3,400	Tengeri alga (dinoflagelláta)
Palytoxin	0.15	2,700	Tengeri lágy korál
Ciguatoxin	0.40	1,000	Hal
Textilotoxin	0.60	80,000	Tengeri alga (dinoflagelláta)
C. perfringens toxinok	0.1-5.0	35,000-40,000	Baktérium
Batrachotoxin	2.0	539	Nyilméreg béka
Ricin	3.0	64,000	Növényi, ricinusbab
-Conotoxin	5.0	1,500	Puhatestű (csiga)
Taipoxin	5.0	46,000	Kígyóméreg
Tetrodotoxin	8.0	319	Hal
-Tityustoxin	9.0	8,000	Skorpió
Saxitoxin	10.0 (inhaláció; 2.0)	299	Tengeri alga (dinoflagelláta)
VX	15.0	267	Szintetikus vegyi harcanyag
SEB (Rhesus/aeroszol)	27.0 (ED50 pg)	28,494	Baktérium
Anatoxin-A (s)	50.0	500	Alga
Microcystin	50.0	994	
Soman (GD)	64.0	182	Kémiai ágens
Sarin (GB)	100.0	140	Kémiai ágens
Aconitin	100.0	647	Növény (Sisakvirág)
T - 2 toxin	1,210.0	466	Mycotoxin

(Textbook of Military Medicine 1997.)

III. táblázat: A toxinok és vegyi harcanyagok tulajdonságainak összehasonlító táblázata

nagy mennyiségben biotechnológiai úton, pl.: fermentorokban (több ezer literes erjesztő tartályokban) állítják elő.

Közös meghatározó tulajdonságuk, hogy a jellemző toxicitásuk az emberre (állatra, növényre) kifejezett, bár e tekintetben a határok meglehetősen tágak tekinthetőek. A toxinok általában a vegyi harcanyagok toxicitását meghaladják. (III. táblázat).

Az egyes toxinokra jellemző toxicitási adatok katonai jelentőségét mutatja, hogy a toxicitás és az azonos feltételek mellett, aeroszol alkalmazásával vég-

rehajtott hatásos biológiai csapás kiváltásához szükséges anyagmennyiség között fordított arányosság áll fenn. A botulinusz toxinból nyolcvan kilogramm egyenértékű 8 tonna ricin-nel, vagy saxitoxinnal, vagy 800 tonna trichotecennel (T-2 mikotoxinnal). A toxicitás erősségének mértéke határt szab a katonai felhasználás tekintetében, hiszen a csapás kiváltására kijuttatott anyagmennyiség nem növelhető korlátlanul.

A toxinok eredetiük szerint

Az eredet szerinti csoportosított 395

Forrás	Legmagasabb toxicitás	Magas toxicitás	Közepes toxicitás	Összesen
A toxinok száma az összes kategóriában				
Baktérium	17	12	>20	>49
Növény		5	>31	>36
Gomba			>26	>26
Tengeri élőlények		>46	>65	>111
Kígyó		8	>116	>124
Alga		2	>20	>22
Rovar			>22	>22
Kétéltűek			>5	>5
Összesen	17	>73	>305	>395

(Textbook of Military Medicine 1997.)

IV. táblázat: A toxinok eredet és erősség szerinti megoszlása

toxin adatait az egyes anyagok toxicitásának a figyelembevételével a IV. táblázat foglalja össze.

Mikrobiális (baktérium, mikroszkópikus gomba) toxinok

A mikroorganizmusok által termelt toxinokat korábban két nagy csoportra, az endo és exotoxinok csoportjaira osztották. Az elpusztuló Gram-negatív kórokozók sejtfalának felszabaduló anyagai az endotoxinok. Jelentőségük kitüntetett a fertőzések okozta lázreakció, vagy a toxikus sokk kialakulása szempontjából. Sokrétű hatásmechanizmusát és szerkezetét a fertőző folyamatok toxikológiájában, vagy a természetes ellenálló képesség fennállásában egyre tisztábban ismerik, és nagy erővel folyik kutatásuk [2].

Az exotoxinok, a mikroorganizmusok által a környezetükbe kiválasztott mérgező anyagcseretermékek, amelyek képesek megszakítani vagy

hiperstimulálni a megtámadott szervezet sejtjeinek alapvető életfunkcióit. Bizonyos bakteriális toxinok visszafordíthatatlan sejtmembrán károsító hatással rendelkeznek, a sejtben folyó fehérjeszintézist blokkolják, vagy saját enzimaktivitásuk révén károsítják a sejt citoplazmáját, aktiválják, sőt túlstimulálják a többsejtű szervezet immunválaszát. A különféle bakteriális exotoxinok egyre részletesebben megismert patomechanizmusainak a szemléltetését táblázatba foglalva (V. táblázat) ismertetjük [22].

Az algák, a kék-zöld algák és a dinoflagelláták toxinjai

Az algavirágzás indukálta halpusztulás, fürdőzők bőrnek allergiás jelenségei egyre gyakrabban tapasztalható a nyári hétköznapi Balaton életében. A tengerek és a világ különböző édesvízeiben élő algák (fotoszintézist folytató növényi jellegű szervezetek) a toxinok rendkívül sokféle

Mikroorganizmus/toxin	Hatás	Célpont	Betegség
Membrán károsítók			
<i>Aeromonas hydrophila</i> / aerolysin	Kilyukasztja a sejtmembránt	Glycophorin	Hasmenés
<i>Clostridium perfringens</i> / perfringolysin O	Kilyukasztja a sejtmembránt	Cholesterol	Gázugangréna
<i>Escherichia coli</i> / haemolysin	Kilyukasztja a sejtmembránt	Plazma membrán	Húgyúti infekció
<i>Listeria monocytogenes</i> / listeriolysin O	Kilyukasztja a sejtmembránt	Cholesterol	Ételfertőzés
<i>Staphylococcus aureus</i> / α -toxin	Kilyukasztja a sejtmembránt	Plazma membrán	Tályog
<i>Streptococcus pneumoniae</i> /pneumolysin	Kilyukasztja a sejtmembránt	Cholesterol	Pneumonia
<i>Streptococcus pyogenes</i> /streptolysin O	Kilyukasztja a sejtmembránt	Cholesterol	Torokfájás
Fehérjeszintézis gátlók			
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> /diphtheria toxin	ADP - ribosyl-transzferáz	Elongációs faktor 2	Diphtheria
<i>E. coli</i> /Shigella dysenteriae/Shiga toxinok	N-glycosidáz	28S rRNS	Haemolitikus urémiás szindr.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> /exotoxin A	ADP - ribosyl-transzferáz	Elongációs faktor 2	Pneumonia
Másodlagos messenger aktiválás			
<i>Bacillus anthracis</i> /oedema faktor	Adenylát-cikláz	ATP	Anthrax
<i>Bordetella pertussis</i> /dermonecrotic toxin	Deamidáz	Rho G-protein	Rhinitis
pertussis toxin	ADP - ribosyl-transzferáz	G-protein	Pertussis
<i>Clostridium botulinum</i> /C2 toxin	ADP - ribosyl-transzferáz	G-aktin monomer	Botulizmus
<i>C. botulinum</i> /C3 toxin	ADP - ribosyl-transzferáz	Rho G-protein	Botulizmus
<i>Clostridium difficile</i> toxin A toxin B	Glukozil-transzferáz	Rho G-protein	Hasmenés
<i>Vibrio cholerae</i> /cholera toxin	ADP - ribosyl-transzferáz	G-protein	Cholera
Immunválasz aktiváló			
<i>S. aureus</i> /enterotoxinok	Szuperantigén	TCR és MHC II	Ételmérgezés
exfoliatív toxinok	Szuperantigén	TCR és MHC II	Forrázott bőrszindr.
toxikus-shock toxin	Szuperantigén	TCR és MHC II	Toxikus shock szindr.
<i>S. pyogenes</i> /pyrogenic exotoxinok	Szuperantigén	TCR és MHC II	Skarlát
Proteázok			
<i>B. anthracis</i> /letális faktor	Metalloproteáz	MAPKK	Anthrax
<i>C. botulinum</i> /neurotoxin A-G	Zn-metalloproteáz	VAMP	Botulizmus
<i>Clostridium tetani</i> /tetanus toxin	Zn-metalloproteáz	VAMP	Tetanus
<p>Rövidítések: TCR: T-sejt receptor, MHC II: major hisztokompatibilitási antigén, MAPKK: mitogén aktivált protein kináz kináz, VAMP: vezikula-társult membrán protein</p> <p>(Emerging Infectious Diseases 1999. 5.2.:C.K. Schmitt, C. Meysick, A.D. O'Brien táblázata nyomán)</p>			

V. táblázat: A bakteriális toxinok jellemzői

fajtáját termelik és jó néhány közülük rendkívül toxikus, amely az elfogyasztott vízzel a halak és más melegvérű állatok pusztulását eredményezi. Kémiailag rendkívül sokféle vegyület típusról van szó, amelyek az egyszerű ammóniától a bonyolult poliszacharidokig és polipeptidekig terjednek.

A kék-zöld algák (cyano-baktériumok), a baktériumokhoz rendszerint rendkívül közelálló, ősi szervezetek [3]. Ebben a csoportban található legtöbb faj édesvízi, de néhány mérges tengeri faj is ismeretes. Legismertebb toxinjaik az Anatoxin A, és a microcystin.

A dino-flagelláták obligát tengeri szervezetek, amelynek két faja az Egyesült Államokban gyakorta a főszereplője a súlyos, halálos kimenetelű tengeri kagyló fogyasztását követő ételmérgezéseknek. A bénulásos tengerikagyló (paralytic shellfish poisoning) ételmérgezést a saxitoxin okozza, amely egyike a legmérgezőbb algatoxinoknak, a tetrodotoxin és maitotoxin mellett. Az Amerikai Egyesült Államokban ez a betegség gyakran előfordul, súlyos kimenetelű, nemritkán tömeges ételmérgezéseket okoz.

Mikotoxinok

A XII. században Batu kán első hadjárata nyugatra kudarcba fulladt, mert a hatalmas sereg elől a takarmányt elrejtették, felélték. A nomád sereg lovainak etetéséhez a viskók többéves penészes zsúpfödeleit használták, amelynek a következménye tömeges ló elhullás lett. A mongol

sereg pedig, elvesztette mozgékony-ságát... A következmény akkor a hadjárat leállítására és kényszerű elhagyására lett [7].

A mikotoxinok mikroszkópos gombák és penészek termelte mérgező anyagok. Számos fajtájuk az ember által is felhasználásra kerül, és közismert, mint a penicillin. Számos káros fajtája azonban évente nagy veszteségeket, állati elhullásokat okoz, de gyakran az embert, egészségét is veszélyezteti. A legismertebb katonai célra is használatos mikotoxin a „sárga eső” egyik alkotórésze a trichotecen (T2), amelyet a *Fusarium* és *Stachybotrys* fajok termelik. A mikotoxinok kártétele hazánkban is előfordul, de a trópusi klímán az általuk okozott mezőgazdasági (főleg raktározási) veszteség igen jelentős [24]. Az iraki B fegyver programba is bevonásra került egy rendkívül erős, rákkeltő és májkárosító hatású mikotoxin, az aflatoxin, melyet az *Aspergillus flavus* termel. Az aflatoxin nem is annyira akut toxicitásával, hanem súlyos, késő kihatásaival, mutagén és karcinogén képességével tűnik ki. Hatásai alapján nagy a pánikkeltő képessége, így megfelelő lehet biológiai fegyver előállításának céljára.

A mikotoxinok egyik közös jellemzője a könnyű megtermelhetőség. A trichotecen egyedülálló tulajdonságával, az önálló bőrkárosító hatásával, szinte kivételes a biológiai harcanyagok egész családjában, nemcsak a toxinok között. A tremorgen az idegrendszerre ható inkapacitív mikotoxin, *Aspergillus* és *Penicillium* fajok

termelik, remegést és zaj és érintési ingerek iránt túlérzékenységet okoz, a mozgás koordináció zavarásával okoz betegséget, pl. a birkákban és marhákban. A mikroszkópikus gombák toxinjai mellett a teljesség kedvéért meg kell említeni a nagytestű ún. kalapos gombák toxinjait is, azonban ezek jelentősége inkább egészségügyi-közegészségügyi szempontból jelentős, a hadi alkalmazás szempontjából talán kevésbé fontosak.

Növényi mérgek

A mérgező növények kiemelkednek fajgazdagságukkal, kémiai és patogenitásbeli sokrétűségükkel (alkaloidák, toxalbuminok stb.) és környezeti hatásokkal szemben tapasztalható viszonylagos ellenálló képességükkel. Harcanyagként a ricinus bab hatóanyaga a ricin említendő meg. A ricinusolaj mezőgazdasági monokultúrákban a világ számos országában termelt ipari kenőanyag (a II. világháború idejétől a 60-as évekig) volt, a repülőgépmotorokhoz állították elő, amelyet a ricinus terméséből szolgáló babból préseltek ki. Jól ismert gyógyászati célú felhasználása mennyiségileg szinte jelentéktelen. A visszamaradt nagy tömegben képződő melléktermék szárazanyagból nagy mennyiségben egyszerűen és könnyen kinyerhető a letális biológiai harcanyag, a glikoprotein természetű fehérje, a ricin.

Állati mérgek

A tengeri és szárazföldi állatok rovarok, korallak, halak, kétéltűek és hüllők által termelt mérgező anyagok, régen ismert és a természeti népek ál-

tal széleskörűen felhasznált anyagok (pl.: nyílmérgek). A batrachotoxint egy kolumbiai békafaj, a palytoxint a lágy korál, a saxitoxint a tengeri kagyló, a conotoxint egy ragadozó tengeri csiga-féle, a tetrodotoxint a japánok által az év bizonyos szakában kedvenc csemegének fogyasztott fugu hal termeli. A különféle komplex összetételű és fajfüggő kígyóméreg elegyek is sokrétűségeikkel és hatásmechanizmusaik sokféleségeivel tűnnek ki, elemzéseik kézikönyveket töltenek meg.

A toxinok hatásai

Élettani hatásaik alapján a toxinok két fő csoportba sorolhatóak. Lehetnek neurotoxikus (idegbénítő) hatású anyagok, pl.: saxitoxin, botulinusz toxin, amelyek az idegingerület átvitelét béníthatják pre- és/vagy poszt-szinaptikusan, vagy béníthatják a nátrium-, kálium-, vagy kalcium-csatornák működését, blokkolják a különféle más ionok aktív transzportját (ionoforok) a sejtmembránon keresztül.

Másik fő csoportjuk tagjai citotoxikus hatást fejtenek ki (pl.: microcystin, ricin, kígyómérgek). Toxikus hatásuk, vagy enzimaktivitásuk révén destruktív hatásúak, roncsolják a sejtek membránjait, károsítják az eukarióta sejtek anyagcsere folyamatait, bénítják a sejtlégzést vagy leállítják a fehérjeszintézist.

A toxinok a magasabbrendű többsejtű szervezetek szervrendszerre gyakorolt szervi specificitásában is különböznek egymástól: a neurotoxikus idegrendszeri specificitása mel-

Toxin és a toxikus hatás kialakulásának ideje	Egér LD ₅₀ (µg/kg)	A mérég típusa
<i>Nagyon gyors: 5 perc</i>		
Anatoxin	170 - 250	Halálos, bénító neurotoxin
Conotoxin	3 - 6	Halálos (csiga) idegmérég
Palytoxin	0,08	Halálos idegmérég
<i>Gyors: 5 perc - 1 óra</i>		
Diphtheria toxin	0,03	Halálos bakteriális exotoxin
Batrachotoxin	0,1 - 2	Halálos béka neurotoxin
Ricin (injektálva)	0,1 - 3,7	Halálos cytotoxin
Taipoxin	2	Halálos bénító kígyómérég
Saxitoxin	5 - 12 (orálisan)	
1 (aerosol)	Halálos idegmérég (kagyló)	
Tetrodotoxin	8 (injektálva)	
30 (orálisan)	Halálos idegmérég (fugu hal)	
Alpha-latrotoxin	10	Halálos pók idegmérég
Notexin	20	Halálos kígyó idegmérég
Beta-bungarotoxin	20	Halálos kígyó idegmérég
Cobrotoxin	75	Halálos kígyó idegmérég
Microcystin (FDF)	50 - 100	Halálos sejtmérég (alga)
<i>Késői: 1 - 12 óra</i>		
Ricin (aerosol, dermális, orális)	3,0 (orálisan)	Halálos növényi sejtmérég
Staphylococcus enterotoxin B	20 (injektálva)	
200 (aerosol)	Inkapacitív bakteriális exotoxin	
Botulinum (orálisan)	0,0003 - 0,01	Halálos bakteriális neurotoxin
T-2 (dermális, aerosol, orális)	50 - 240 (aerosol)	Inkapacitív / halálos sejtmérég (mycotoxin)
<i>Nagyon késői: 12 óra</i>		
Tetanus toxin (injektálva)	0,0025 (humán)	Halálos bakteriális neurotoxin

(USA FM 3-9. nyomán)

VI. táblázat: Néhány toxin letalitása a tünetek kifejlődésének időbeni megoszlása szerint

lett, ismerünk elsődlegesen a tápcsatornára ható ún. enterotoxinokat, a véralvadás zavarát, az erek permeabilitását okozó haemorrhágiás toxinokat, valamint máj- és vesekárosító tulajdonságú (hepato- és nefrotoxinok), illetve bőr- és nyálkahártya károsító vegyületeket.

Az expozíciót követően kialakuló hatások ideje szerint csoportosított toxinok eredet szerinti összesítését,

más jellemzőikkel együtt, a VI. táblázat ismerteti.

A toxikus anyagok gazdag repertoárjából (állati, növényi és mikrobiológiai eredetű toxinok százai ismertek) a biológiai harcanyagok előállítására alkalmas toxinok száma jóval korlátozottabb, alig éri el az ötöt (I. táblázat), bár a biotechnológiai ipar fejlődése a módszerek bővülésével folyamatosan növeli a fegyvergyár-

Ágens	Metodika	Antigén befogás (capture)	Immunoassay	
			IgG	IgM
Aflatoxin	Tömegspektrometria			
Alpha toxin	ELISA	x		
Botulinum toxin	egér neutralizáció	x (A toxin)		
Ricin	ELISA	x	x	
Saxitoxin	Bioassay		x	
SEA toxin				
SEB toxin	ELISA	x		
Tetrodotoxin	Bioassay		x	x
* Toxin gén kimutatási próba		(USAMRIID: Medical Management of Biological Casualties 1998. nyomán)		

VII. táblázat: A toxinok laboratóriumi identifikálása

tásba potenciálisan bevonható mérgező anyagok számát.

Az ideális toxin fegyver

Melyek az ideális toxin fegyverrel szemben támasztott követelmények? Az a toxikus anyag rendelkezhet katonai jelentőséggel, amely kielégíti a biológiai harcanyagokkal szemben támasztott általános követelményeket:

- A cél-populáció (emberi, állati, növényi) legyen a hatóanyagra általánosan fogékony.
- Legyen a kiválasztott ágens erősen virulens (betegítő képes), fertőző, vagy toxikus.
- A tömegtermelés számára könnyen hozzáférhető (ricin), gazdaságos, vagy könnyen és nagy mennyiségben előállítható (T2) legyen.
- A harcanyag legyen stabil: a gyártástól a bevetésig tartó tárolás során ne legyen nagy az inaktiválódási veszteség, sem a biológiai harc eszközközök töltése során, sem a haditechnikai felhasználása (kilö-

vés, kiszórás) következtében.

- A kijuttatást követően sokáig őrizze meg aktivitását a környezetben: pl.: az aeroszol a levegőben ne veszítse el aktivitását az UV sugárzás hatására, a nedves aeroszol a kiszáradástól, vagy a szabotázs anyag a vízben a klórozás és a természetes flóra hatására, élelmiszerekben a pH hatására, vagy a hőkezelés miatt.
- A harcanyag könnyen alkalmazható legyen: vagyis legyen meg az a képessége, hogy a belégzés révén a levegő közvetítésével a tüdőn keresztül, a tápcsatornába az ételből, vízből jól felszívódva, bőrön keresztül rovarcsípéssel, vagy saját bőr aktivitása segítségével jusson a szervezet belső tereibe, és ott idézze elő az elvárt inkapacitív (harcképességet csökkentő) vagy letális kimenetelű (halálos) hatást.

A kiválasztás szempontjait befolyásolják a biológiai csapás tervezett céljának méretei: taktikai vagy stratégiai célzattal, szabotázs, vagy egyedi

célpont elleni merénylet végrehajtása céljából kerül sor az alkalmazásra. A biológiai csapástól várható veszteségek meghatározó mértékben függenek a személyi állomány egyéni és kollektív védettségétől is. A biológiai csapást követő veszteség számvetéseket a legvalószínűbb kórokozók vonatkozásában a NATO Amed P8, (STANAG 2476) [15] kézikönyve adja meg, amelyben a matematikai modellezés eredményeit is felhasználták a számvetések elkészítéséhez.

A veszteségeket növeli a bizonytalanul paraméterezhető, de bizonyosan bekövetkező, lélektani hatás is: a pánik kialakulása. A tömegpusztító fegyver alkalmazását követő pánik jelenségeinek megelőzésére, legyőzésére csak a személyi állomány magas színvonalú kiképzettsége és begyakorlottsága képes esélyt biztosítani.

A felsorolt válogatási szempontok azonban csak egy jól szervezett reguláris hadsereg mögött álló biológiai hadiiparra érvényes kritériumok. A gazdaságossági, stb. szempontokat a pillanatnyi hatalmi érdekek módosíthatják, amint ez a Szovjetunió, Irak, vagy Dél-Afrika esetében is tapasztalható volt. A vegyi és bioterrorizmus más prioritásokat követ, amint az Aum Shinrikyo, vagy az oregoni salátabárok esetei mutatták.

Ugyanakkor a vizsgált szempontok lehetőséget jelentenek a védekezés (a csapatok harcképességének megőrzése) fő súlyponti irányainak meghatározásában, a vegyvédelmi specifikus védelmi intézkedések (feldehárítás, korai riasztás, egyéni és kol-

lektív védőeszközök biztosítása, mintavételezés, mentesítés), valamint a várható egészségügyi biztosítási feladatok meghatározásában.

Az alkalmazás szempontjából fontos a legvalószínűbb néhány toxinharcanyag okozta megbetegedés ismerete.

Botulinusz toxin

A *Clostridium botulinum* 7 neurotoxinja (A-G), a ma ismert legerősebb toxinok közé tartoznak. A csapatok elleni alkalmazása aeroszol formájában a legvalószínűbb, de szabotázs során is elképzelhető a felhasználása. A 150 kD molekulatömegű toxin 15 000-szer mérgezőbb a VX-nél, és 100 000-szer mérgezőbb a Sarinnál.

Vannak feltételezések, hogy a II. világháborúban *Heydrich* ellen a cseh hazafiak által végrehajtott merénylet során a botulinusz toxin a gyakorlatban is felhasználásra került, de ebben a kérdésben a vélemények nem egységesek.

A toxin a neuromuscularis összeköttetést bénítja azzal, hogy a presziptikus idegvégződéseken kötődik és meggátolja az acetilkolin felszabadulását.

A toxin okozta betegség ételmérgezések formájában ismert már az 1700-as évektől, de a betegség kóroktana 1896-ban tisztázódott. A légutakon át a szervezetbe jutva 18–36 órán belül hasonló kórképet okoz. Tünetei: kettős látás, beszéd- és nyelészavar, fénymreved pupillák, ptózis, szájszárazság. A toxin hatására szimmetrikus leszálló bulbáris paralízis alakul ki, általános izomgyengeséggel, amely a légzőizmok bénulásá-

val a teljes légzési elégtelenségig fokozódhat.

Ételmérgezésben gyakoriak a hasi panaszok is: a hányás, hasmenés, és a vizeelési nehézség. A klinikai diagnózis laboratóriumi állatoltással és immunológiai módszerekkel lehetséges. A betegek kezelésében a trivalentis antitoxin (A, B, E) alkalmazható. A beteg mentesítése már szappannal és vízzel eredményesen elvégezhető, a toxin a bőrön át nem szívódik fel. Megelőzés elvi lehetősége a csapatok immunizálása a toxinból előállított, formalinnal inaktivált toxoidból készített védőoltással.

Ricin

A ricin már a XIX. század óta ismert mérgező anyag. A 66 kD molekulatömegű, két polipeptid szálból álló fehérje, amely a riboszómák inaktiválása révén, a megtámadott sejtben a fehérje szintézist bénítja meg. Napjainkban a rosszindulatú tumorok terápiájában fűznek e tulajdonsága alapján, felhasználásához nagy reményeket. Személy elleni támadás során, politikai terroakcióban, a gyakorlatban is sikeresen alkalmazták G. Markov emigráns ellenzéki bolgár újságíró ellen, 1978-ban, speciális esernyő-fegyverből kilőtt speciális lövedékben.

Az intoxikáció tünetei függenek az expozíció módjától (tápcsatornán, bőrön vagy a légutakon keresztül jutott a szervezetbe), és a dózis nagyságától. A tünetek az aeroszol expozíciót követően 12–24 órával kezdődnek. Gyengeség, láz, köhögés és tüdőödéma alakul ki, amelyet légzés elégte-

lenség követ. A halál 36–72 órán belül, hypoxaemia következtében áll be, súlyos légúti fertőzéshez megtévesztően hasonló kórképet okozva. Kezelése tüneti szerekre korlátozódik. Megelőzésre specifikus lehetőség nincs, az egyetlen lehetőség a légzésvédelem a gázálarc használatával. Elvben a passzív immunterápia, az inhaláció után 4–8 órán belül, eredményesen alkalmazható. A mentesítés során a legegyszerűbb módszerek is elegendőek. Laboratóriumi diagnosztikája savópárból, ELISA, vagy más immunszerológiai módszer felhasználásával lehetséges.

SEB

A koaguláz pozitív *Staphylococcus aureus* hőálló enterotoxinjai világszerte gyakorta állnak az ételfertőzések hátterében. A 23-29 kD molekula tömegű ún. szuperantigén tulajdonságú immunotoxin, az immunrendszer erőteljes aktiválója. Elsősorban inkapacitív harcanyagként jön az alkalmazása számításba a letális és harcképtelenséget okozó széles (néhány nagyságrendű) dóziskülönbség következtében. Tünetei: az expozíciót 3-12 órát követően hirtelen láz, fejfájás, hidegrázás, izomfájdalmak és száraz köhögés lép fel, mellette hányinger, hányás és hasmenés is észlelhető, retroster-nális fájdalommal. A betegség 4-5 napig is elhúzódhat, a teljes felgyógyuláshoz, a harcképesség visszanyeréséig két hétre is szükség lehet. A gyógykezelés során az antitoxinok adagolása eredményes lehet. A megelőzés céljára kísérleti vakcinák állnak kifejlesztés alatt.

Trichotecen /T2/

A trichotecen alacsony molekulásúlyú 250-500 D gyűrűs vegyület, amelyet bőr és nyálkahártya károsító hatása kiemel a többi toxinok közül. Általános, a csontvelőre gyakorolt aplasztikus hatása miatt, a DNS replikációjának károsító képessége alapján radiomimetikus anyagként is számon tartják. A mikroszkópos gombák számos faja termeli a T2 száznál több kémiaiag eltérő módosulatát, amelyek a környezeti ártalmakkal szemben extrém módon (hő, UV sugárzás) ellenállóak. A II. világháború után a Szovjetúnióban, súlyos Alimentáris Toxikus Alukia (ATA) esetekkel is járó, tárolási hibák során penészekkel szennyeződött lisztből készített kenyér fogyasztását követő ételmérgezések kórokozója volt. A hetvenes évektől vannak adatok a "sárga eső" katonai felhasználásról Laosz, Kambodzsa, majd Afganisztán területéről.

A mérgezés helyi tünetei percek-órákon belül kialakulnak: a bőr fájdalmas irritációja, kivörösödés, viszketés, hólyagképződés, amit nekrozis követ. Súlyos mérgezés esetében hányás, hasmenés is társul a bőrtünetekhez. A légutak és a tápcsatorna nyálkahártya irritációja miatt orrgarat fájdalom, tüszögés, köhögés, nehézlégzés, és mindkét szemén - kötőhártya-gyulladás alakul ki. A csontvelő depressziója másodlagos fertőzések előtt nyit kaput. A túlélők között gyakoriak a fájdalmas fekélyek és a tápcsatorna vérzései.

Specifikus antidotum, hatékony megelőző szer jelenleg nem ismert. A tüneti kezelés mellett a légzés- és bőr-

védelem, vagy az expozíciót követő 4 órán belül végrehajtott fertőtlenítőszeres (5% hypo-oldattal végzett) mentesítés biztosíthatja a csapatok harcképességének megőrzését.

A védekezés lehetőségei a toxinokkal szemben

A biológiai fegyverek elleni védelem lehetséges elemei néhány időbeni fázishoz köthetőek. A katonai megelőző intézkedések egyik leghatékonyabb eleme, hogy pontos, megbízható felderítési adatok álljanak a védelem megszervezőinek rendelkezésére.

Ha egy harcanyag kijuttatása a harcterületre már megtörtént, a toxin vagy kórokozó tartalmú aeroszol felhő detektálása, az egységek elhelyezési körletébe érkezésének korai prognosztizálása és a csapatok korai riasztása létfontosságú feladat. A lézeres infravörös korai nagytávolságú riasztási rendszer hatékony előrejelzési távolságát 100 km-re becsülik, a rövid távolságú UV és lézer indukálta fluoreszcencián alapuló riasztó rendszer 5 km-en belül érzékeli a magas szerves anyagot tartalmazó felhő érkezését. A légkör természetes részét képező, a természetesen jelenlevő aeroszeszton (lebegő szerves anyagok: pollenek, mikrobák, por és füstszemcsék), a mérések megbízhatóságát képesek megzavarni, az eredmények kiértékelése nagy gyakorlatot igényel.

A célterületre kijuttatott toxinok pontos azonosítása - az identifikáció - a sérültek ellátásában, a terápia meghatározásában és a várható következmények prognosztizálásában is na-

ÁGENS	ORR TAMPON	HAEMOKULTÚRA	VÁLADÉK	SAVÓK	SZÉKLET	VIZELET	EGYÉB
Clostridium toxin	+		Sérült szövetek	+	+	-	
SEB toxin	+	-	-	+	+	+	tüdő szövet
Ricin toxin	+	-	-	+			lép, tüdő, veseszövet
(USAMRIID: Medical Management of Biological Casualties 1998. nyomán)							

VIII. táblázat: A mintavételezési eljárások a toxinok laboratóriumi diagnosztikájában

gyon fontos feladat. Az elmúlt évtizedek alatt, nemcsak a kutatásban és a gyártásban, de a diagnosztikai tevékenység területén is nagy fejlődés következett be. Elvben ma már rendelkezésre állhatnak azok a különféle korszerű diagnosztikai módszerek, amelyek szakszerűen végrehajtott mintavételi eljárások esetén, képesek viszonylag gyorsan és pontosan meghatározni a biológiai harcanyag mi-
benlétét.

A VII. táblázat által szemléltetett lehetőségek kihasználása azonban függ a laboratóriumi eljárások begyakorlottságától, a szakemberek felkészültségétől, és a mintavételezés, valamint a vizsgálatok között eltelt idő tartamától is. A vegyi és egészségügyi felderítés során végrehajtott környezeti mintavételezés során a követendő szakmai eljárások rendjét a NATO SIBCA kézikönyve foglalja össze [14].

Néhány toxin esetében a kimutatásához szükséges orvosi mintavételezés lehetőségeit a VIII. táblázat mutatja be.

A gyakorlati diagnosztika szempontjából kiemelt jelentősége az orr-garat

tamponnal végzett törléses mintavételnek van, amelyet minden friss beteg esetében célszerű elvégezni.

A szerológiai diagnosztikus vizsgálatok során, a protein toxinok esetében, csak a toxin expozíciót követő kb. 14. nap után lehet pozitív vizsgálati eredményre számítani, ami letális dózisú mérgezések esetében kevésbé használhatónak minősül. A biológiai harcanyagok ágenseinek identifikálási adataira a tábori és békeellátásnak saját, speciális infrastruktúrális (eszközös, biztonsági és szaképitészeti) és logisztikai szükségletei vannak, amely részben az MH megelőző orvosi biztosítási rendszerébe (korábban közegészségügyi-járványügyi biztosítási rendszerről beszéltünk) van integrálva [19].

A korszerű hadseregek számára élet-szükségletként jelentkező biztonságos diagnosztikai tevékenység, kizárólag a béke időszakban is jól működő, komoly intézeti háttérrel rendelkező, speciális laboratóriumtól várható el. Az ilyen laboratóriumok létezése alkotó eleme a nemzeti biztonságpolitika megvalósulásának.

A sérültek ellátásának hatékony eljá-

rásai, a biológiai és/vagy vegyi harcanyagokkal szennyezett terepszakaszon folytatott tevékenység szabályai, meghaladják a dolgozat kereteit, hasonlóan a hatékony víztisztítási és kezelési eljárások ismertetéséhez, vagy a szükséges zárt ételkészítés előállítás technológiák leírásához.

A csapatok személyi állománya védelmében kulcselem az egyéni és kollektív védőeszközök (légzés és bőrvédő eszközök) és a mentesítés lehetőségeinek a biztosítása. A biológiai harcanyagok többségénél már a testfelület legegyszerűbb, szappanosvízes lemosása is, csíra apasztó jellegénél fogva, vagy az ép bőr természetes barrier funkcióinak a megsegítésével, hatásos eszköz lehet. A mentesítés során az adalékanyagok, a klórszármazékok, detergenssek, stb. használata legtöbb esetben biztosíthatja az egészség fenntartását, a humán erőforrások védelmét, a katona harcképességének megőrzését, egyben a hadműveleti célok sikeres elérését.

Összefoglalás

A toxinok használata a biológiai hadviselés egyik kevésbé ismert területe. Jelentőségük a korszerű háború során sem halványodik el, a biológiai ismeretek felgyülemelése egyesek szerint egyenesen a genomika korát nyitja meg, amely eddigi eredményeiben és várható hatásaiban az atomfizika és nukleáris ipar drámai-tragikus kialakulásával állítható párhuzamba. Nyilvánvaló, hogy a hadviselés területein is meg kell jelenjenek a hatásai az emberi tudás explozív kiterjedésének, ahogyan ez a törté-

nelem során eddig is mindig megtörtént.

IRODALOM

- [1] *Alibek, K.: Handelman S.: Biohálal. Ármédia. 2000, Budapest.*
- [2] *Bertók L.: Természetes ellenálló képesség: epesavak és endotoxinok szerepe. Scientia Kiadó. 1997, Budapest.*
- [3] *Czirók É.: Klinikai és Járványügyi Bakteriologia. Budapest. 1999, Melánia.*
- [4] *Dando, M., Pearson, G.S., Tóth T.: Verification of the Biological and Toxin Weapons Convention. NATO ASI Series. 2000. Kluwer Academic Publishers, Netherlands.*
- [5] *Eitzen, E., Pavlin, J., Cieslak, T., Christopher, G., Culpepper, R.: Medical management of biological casualties. 3. kiadás. 1998, Fort Detrick.*
- [6] *Kopper L., Marcsek Z., Kovalovszky I.: Molekuláris medicina. Medicina Könyvkiadó Rt., 1997, Budapest.*
- [7] *Kovács F.: Mykotoxinok a táplálékláncban. MTA. Budapest, 1998.*
- [8] *Parragh, Szabó, Geck, Madaras: A vegyi és biológiai fegyver. Zrínyi, 1964. Budapest.*
- [9] *Ráska K.: A biológiai háború elleni védekezés egészségügyi kérdései. Medicina Könyvkiadó, 1959, Budapest.*
- [10] *Science for Peace. Vol. 6.: First Forum of the International Scientific Panel on the Possible Consequences of the Misuse of Biological sciences. UNESCO 2000.*
- [11] *Tálas P.: A tömegpusztító fegyverek létéből és elterjedéséből adódó veszélyek, Védelmi Tanulmányok, No. 6. HM SV-KI., Budapest, 1995.*
- [12] *Zajtchuk, R., Bellamy, R.F. (szerk.): Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Textbook of Military Medicine part I. 1997, USA.*
- [13] *NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC Defensive Operations (AmedP-*

- 6(B)) 1996.(STANAG 2500).
- [14] NATO AC/225-LG7 SIBCA Handbook for Sampling and Identification of Biological and Chemical Agents. 1999.
- [15] NATO Medical Planning Guide of NBC battle Casualties Biological, Amed. P-8(A).1999. (STANAG 2476).
- [16] USA FM 3-9 Potential Military Chemical, Biological Agents and Compounds. Headquarter Department of Army, 1990, Washington.
- [17] Bioterrorism Alleging US of Anthrax and Iterim Guidlines for Management-US. 1998. Morbidity and Mortality Weekly Report. 48: 69-74.
- [18] *Faludi G.*: A biológiai fegyver jelentőségének megváltozása. *Honvédorvos*. 1998, 50 (1): 37-69.
- [19] *Faludi G.*: A katonai megelőző orvostani biztosítás a Magyar Honvédség megújuló egészségügyi biztosítási rendszerében. *Honvédorvos*. /megjelenés alatt /.
- [20] *Frankel, A., Roberts, H., Afrin, L., Vesesly, J., Willingham, M.*: Expression of ricin B chain in *Spodoptera frugiperda*. *J.Biochem*, 1994, 303: 787-794.
- [21] *Kortepeter, M.G., Parker, G.W.*: Potencial Biological Weapons Threats. *Emerging Infectious Diseases*. 1999, 5 (4): 523-527.
- [22] *Schmitt, C.K., Meysick, K.C., O'Brien, A.D.*: Bacterial Toxins: Friends or Foes? *Emerging Infectious Diseases*1999, 5 (2): 224-234,
- [23] *Svéd L., Szolnoki L.*: Változások a Magyar Honvédség egészségügyi ellátó rendszerében a NATO elvek tükrében. *Honvédorvos* 1998, 50 (1): 5-37.
- [24] *Varga Ildikó, Matyasovszky Katalin, Sohár Judit*: Élelmiszerek mikotoxin szennyezettségének jelentősége, adatok a hazai szintekről. *Egészségtudomány*. 2000, XLIV: 225-241.

**Col. G. Faludi M.D.M.C.,
Maj. Livia Békési M.D.M.C.,
Maj. K. Barabás,
Col. L. Halász D.Sc., eng. habil.**

Toxins, agents of mass destructive weapons

The authors summarized the fresh classification of agents of chemical and biological weapons. A short introduction was given about the possible use of toxins among the others of mass destructive weapons, summing up the classification of toxins by their origin, effects and applications during the military or other operations (bioterrorism). A short actual draft was written about some possible agents, as botulinus toxin, SEB, ricin and T2, for the orientation of the members of chemical defence and medical service.

*Dr. Faludi Gábor o.ezds.
1555 Budapest, Pf. 68.*

Az allergiás nátha növekvő gyakorisága Magyarországon a katonai szolgálatra bevonulók körében 1995-től 1999-ig

**Dr. Medveczki Zoltán orvosőrnagy,
Dr. Kollár Dezső orvosezredes**

Kulcsszavak: Allergiás nátha, katonai sorozás, katonai alkalmasság, prevalencia

Magyarországon az allergiás náthában szenvedő betegek száma növekszik. A rhinitis előfordulása tömeges, tünetei kínzóak, következtében romlik a munkateljesítmény, katonáknál a szolgálat képesség. A sorozott fiatalok nyolc százaléka szenved a betegségtől. 1995 óta a betegek száma megháromszorozódott. A katonai szolgálatra alkalmatlanok száma is évről évre növekszik, a katonaeorvosoknak egyre több gondot okoz a probléma orvoslása.

A fejlett országokban az allergiás megbetegedések száma növekszik. Ezt a feltételezést hazai és egyéb Európából származó, valamint ten-gerentúli statisztikai adatok is megerősítik [5]. Jóllehet e betegséget sokan jelentéktelennek tartják, a rhinitis előfordulása tömeges, tünetei kínzóak, következtében romlik a munkateljesítmény, katonáknál a szolgálat képesség és általában az életminőség.

Tizenkilenc megyei és a budapesti sorozóközpont adatai alapján a sorozott fiatalok nyolc százaléka szenved allergiás náthában. 1995. óta a betegek száma megháromszorozódott. A katonai szolgálatra alkalmatlanok száma is évről évre növekszik, a katonaeorvosoknak egyre több gondot okoz a probléma orvoslása.

Az allergiás betegségek különböző klinikai tüneteket okozhatnak, többek között allergiás rhinitis formájában je-

lentkezhetnek. A rhinitis az orr és a melléküregek nyálkahártyájának gyulladós reakciója, amelyet orrdugulás, orrfolyás, tüszögés és viszketés jellemez. E tünetek közül legalább kettőnek esetleg többnek napokon át, naponta legalább egy órán át fenn kell állnia, hogy a „rhinitis” diagnózist felállíthassuk [8].

A szénanátha előfordulására vonatkozó becslések az egyes országokban gyermekeknél 0,5–28 %, míg a felnőtteknél 0,5–15 % között mozognak [15]. Az allergiás nátha előfordulása iskolás gyermekek körében Magyarországon 8% [2, 10]. Feltételezve, hogy a betegek egy része nem fordul orvoshoz, a szénanátha gyakorisága gyermekkorban legalább 10%-ra becsülhető [17], egyes források szerint serdülő és fiatal felnőttkorban a 20 %-ot is elérheti [12]. Az allergia elsősorú népbetegséggé vált. Ezzel

Ország	Vizsgált korosztály	Vizsgált évek	Prevalencia	Forrás
USA	18-21	1924 és 1969	22%	Hagy és Seltipane, 1976
Svájc	15	1926 és 1985	10%	Wültrich, 1986
Skócia	8-13	1964 és 1989	9%	Ninah és Russel, 1992
Svédország	16	1971 és 1981	4%	Aberg, 1989

I. táblázat: A szénanátha gyakorisága az idő függvényében

kapcsolatban az utóbbi tíz évben megnövekedett az allergia kutatás. A gyógyszerfogyasztás alapján becsült morbiditási adatok is alátámasztják az allergiás betegek számának növekedését Magyarországon. Különböző országokban végzett tanulmányok sora bizonyítja az allergiás nátha prevalenciájának növekedését (I. táblázat).

1971- ben ötvenötezer svéd hadköteles fiatal 4,4 %-a volt allergiás, 1981-ben 8,4 %-uk. Ez közel kétszeres emelkedés. Az 1992-es adatok szerint a sorozottak 14,6 %-a szénanáthás [4].

Svájcban a 15 éves korosztályt vizsgálták. 1926-ban 0,82 %, míg 1985-ben 10,82 % volt allergiás. Ez 10 %-os prevalencia növekedés. 1992-ben már 13,5%-k szenvedett allergiás náthában.

A prevalencia növekedés oka nem tisztázott, de úgy tűnik, van egy egész sor olyan hatás, amely miatt az egymást követő nemzedékeknel nagyobb az atópia kifejlődésének valószínűsége és így megnő a szénanátha kockázata. Nincs bizonyíték arra, hogy a háttérben a lakosság genotípusának változása állna. A legelterjedtebb magyarázatok az okot azokban a környezeti hatásokban keresik, amelyeknek az egyén élete korai szakaszában ki van téve. Valószínűleg a fertőzések, a légszennyezettség és érendi változások kombinációja váltja ki a negatív hatást. Ezen és más tényezők hatása még további vizsgálatokat igényel.

A rhinitis allergica kockázati tényezői (II. táblázat).

Rizikófaktorok	Rizikófaktorok hatása a szénanátha kialakulásában
Életkor	Fiatal felnőtteknél legmagasabb a prevalencia
Nem	Fiatal férfiaknál magasabb előfordulás, mint nőknél
Családi anamnézis	Szülők allergiás náthája növeli a rizikót
Család mérete	Minél több az idősebb testvér, annál kisebb a betegség valószínűsége
Születési hónap	Pollen szezonban születetteknél nő a rizikó
Születési hely	A szülőhely allergológiai helyzete meghatározóbb, mint a későbbi lakhely
Levegő pollenösszetétele	Városokban magasabb a kialakulás valószínűsége

II. táblázat: A szénanátha kockázati tényezői

Év	Ambuláns beteg	Nőbeteg	Férfi beteg	Ffi beteg 18-30 év között	A 18-30 év közötti ffi-ak az összes beteg %-ban
1995	920	180	740	400	54
1996	1040	390	650	420	65
1997	1250	500	750	450	60
1998	1320	502	818	491	60
1999	1400	508	892	584	65

III. táblázat: Allergiás náthában szenvedő betegek megoszlása kor és nem szerint ambulanciánkon

Életkor és nem

Tinédzserkorú és fiatal felnőtt férfiaknál a betegség előfordulása a leggyakoribb. Vizsgálataink azt mutatják, hogy az általunk kezelt férfi betegek körülbelül hatvan százaléka volt tizenhét és harminc év közötti (III. táblázat).

Családi anamnézis

A szénanátha előfordulásának ötven százalékában játszhat szerepet a genetikai tényező, ugyanakkor más tanulmányok a környezeti tényezők hatását hangsúlyozzák az élet korai szakaszában.

A család mérete

Nagycsaládban a később született gyermekek hamarabb átesnek a gyermekbetegségeken, ezáltal mintegy védettebbé válnak a szénanátha kifejlődése ellen.

Születési hónap

A születési hónap bizonyítottan fontos szerepet játszik a szénanátha kialakulásában. A provokáló ténye-

zőkkel való korai találkozás valószínűleg allergiás mechanizmuson fejt ki hatását [16].

Születési hely

A szénanátha előfordulási aránya szorosabb összefüggést mutat a szülőhely allergológiai helyzetével, mint a későbbi lakhely hatása.

Lakóhely

Vizsgálatok igazolják, hogy a szénanátha előfordulása gyakoribb a városokban, mint a ritkán lakott területeken. A demográfiai és az életviteli különbségek a város és a falu között legalább olyan fontos tényezőnek bizonyulnak, mint a levegőszennyezés.

Allergiás rhinitis

Az allergiás rhinitis az alábbi két kórképre osztható: szezonális rhinitis és perennialis rhinitis, melyet az évszaktól független allergének váltanak ki (IV. táblázat).

A szezonális rhinitist pollenek okozzák. A tavasszal fellépő tüneteket a

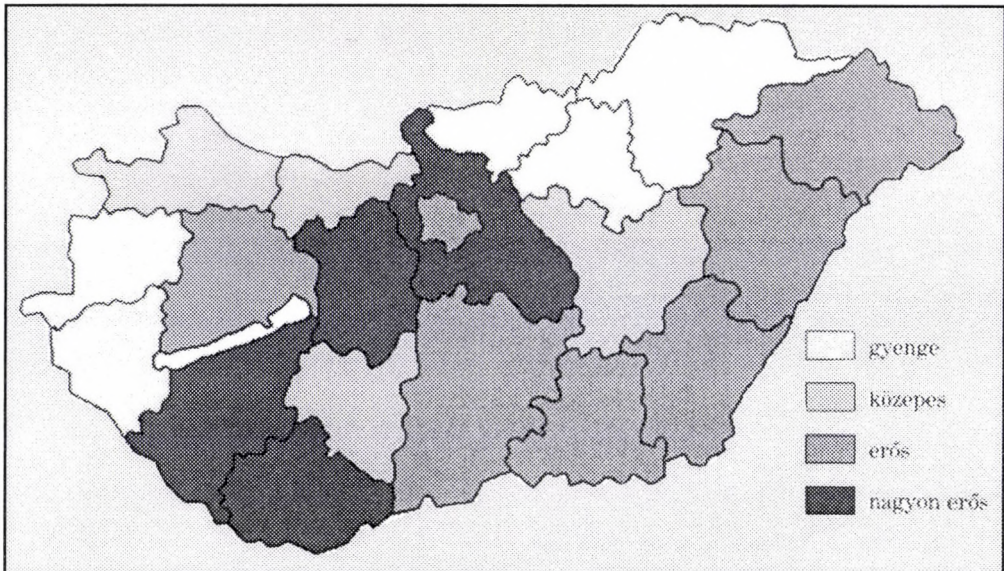
Szezonális rhinitis	Perennialis rhinitis
Évszakos ritmusban jelentkeznek, pollenek váltják ki	Háziporatka, penészgombák, állati szőr vagy más egész évben ható allergének váltják ki
Főbb tünetei: orrviszketés, tüsszögés, orrnyálkahártya duzzanat és hiperszekréció	Tünetei a szezonális rhinitiséhez hasonlóak, azonban általában nem jelentkeznek szempanaszok
Szemviszketés és könnyezés is előfordul	Kórismézése nehezebb

IV. táblázat: Az allergiás nátha felosztása

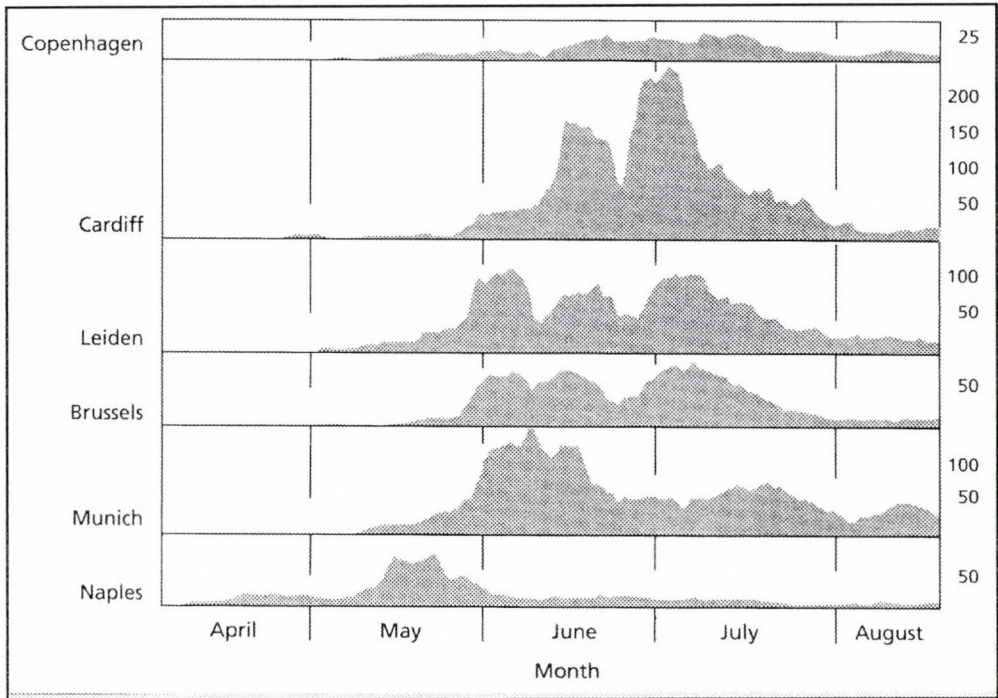
fák, a kora nyári tüneteket a pázsitfüvek, a késő nyári allergiákat főként a gyomnövények virágpóra váltja ki. Az aeroallergének típusa a földrajzi helyzettől és éghajlattól függ ugyan, de a pollenek a széllel igen nagy távolságra eljuthatnak.

Az utóbbi húsz évben, hazánkban különösen elterjedt a parlagfű. Mivel Magyarországon szinte mindenütt igen nagy számban fordul elő, augusztus-október hónapokban extrém

magas pollen koncentráció alakulhat ki, amely tömegesen okoz súlyos allergiás tüneteket. Térhódítását elősegítette immunrendszerünk egyensúlyának felborulása mellett a természetes környezet harmóniájának megbomlása, a helytelen mezőgazdasági gyakorlat, az elhanyagolt, gyomos területek kialakulása. Komoly erőfeszítések történnek a lakosság, a hatóságok, a sajtó részéről, hogy a parlagfű térhódítását visszaszorítsák (1. ábra).



1. ábra: A termőterületek parlagfű fertőzöttsége



2. ábra: Légúti allergiát kiváltó fő pollentípusok Európa fő mezőgazdasági területein (Amato D. et al, 1991)

A levegő pollenkoncentrációját Észak-Amerikában és Nyugat-Európában évtizedek óta mérik. Magyarországon 1990-ben állították fel az első pollenszámláló berendezést. A pollenkoncentrációkat a napilapokban, rádióban közlésezzik. A tünetek súlyossága és a szükséges antiallergikumok mennyisége egyértelműen összefügg a pollenkoncentrációval (2. és 3. ábra).

Perennialis allergiás rhinitis

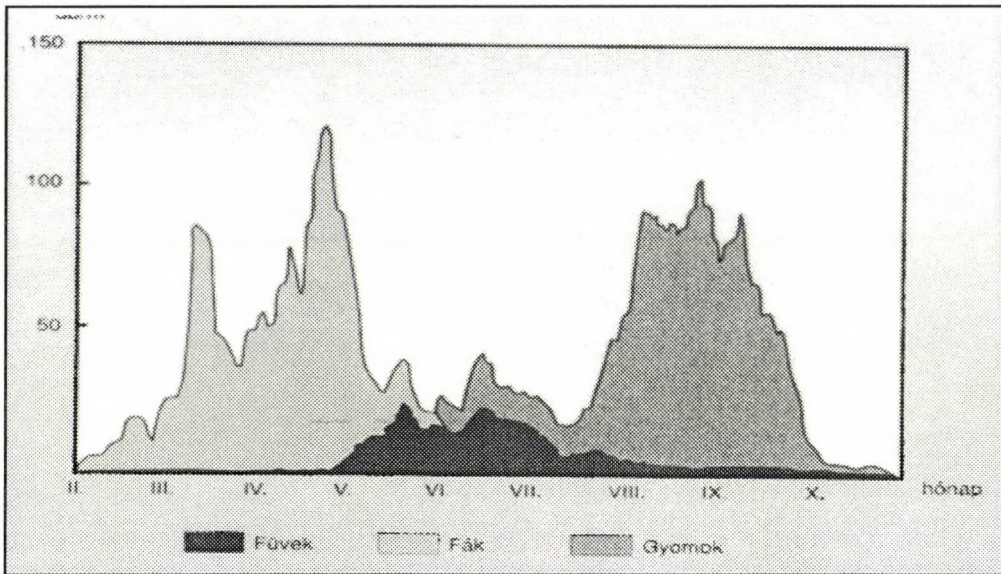
A folyamatosan, évszaktól függetlenül is fennálló rhinitis kiváltói leggyakrabban atkák, de házi és laboratóriumi állatok (4. és 5. ábra), valamint néhány gombaspóra is előidézhetik. A tünetek megegyeznek a szezonális allergiás rhinitis tüneteivel,

annyi különbséggel, hogy a perenniális náthákat ritkán kíséri allergiás conjunctivitis és domináló tünet az orrdugulás.

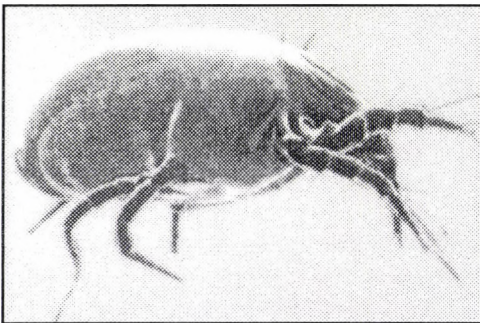
Az egész éven át fennálló rhinitis fokozatosan rontja a beteg életminőségét, úgy, mint fizikai terhelhetőségét, vitalitását, általános egészségi állapotát, alvászavart okoz, negatívan hat társadalmi tevékenységére is.

Az allergiás rhinitis kóréletana

Az allergiás rhinitis alapvető mechanizmusa az I. típusú (azonnali) allergiás reakció. Ennek során a szenzibilizálódott szervezettel érintkezésbe kerülő allergén túlérzékenységi reakciót okoz, elsősorban a hízósejtekből IgE közvetítésével meginduló hiszta-



3. ábra: Az allergének tetőzése Magyarországon (Járainé után)



4. ábra: Atka

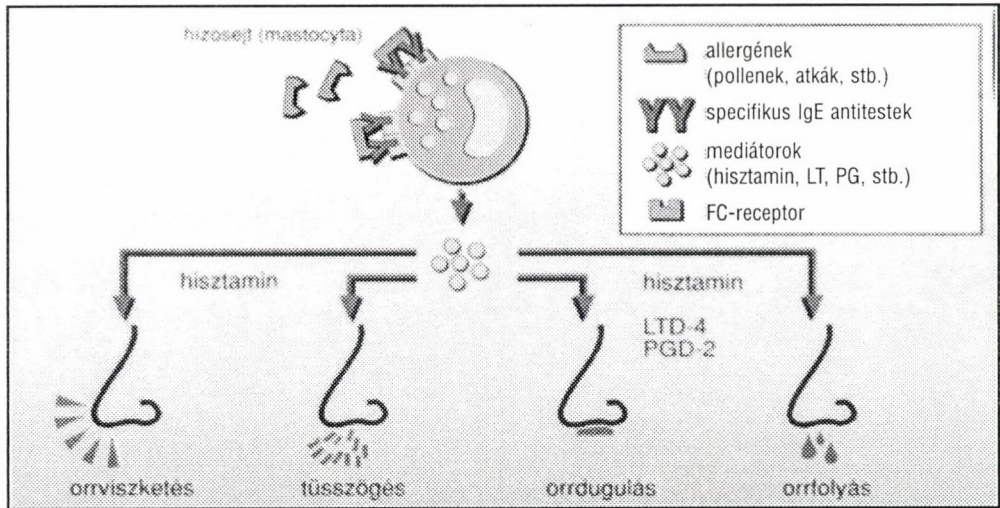


5. ábra: Macska

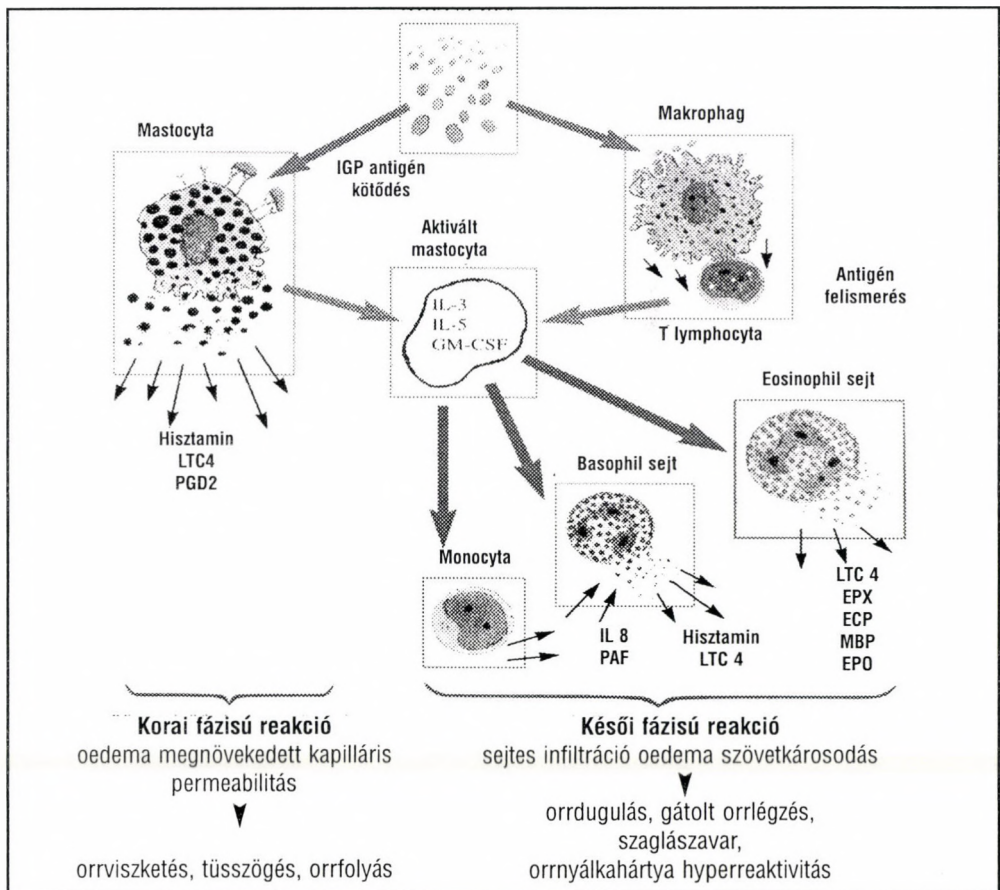
min és mediátorok felszabadulása révén. A hízósejtek hisztamint termelnek és raktároznak. Az allergiás betegek vérében a normálnál magasabb az IgE-titer, ezért nagyobb mennyiségben kötődnek IgE-antitestek a hízósejtek membránjához. Az IgE-antitestek a hozzájuk kötődő allergének hatására hisztamin és más mediátorok, pl. thrombocytá aktiváló faktor (PAF), prosztaglandinok és leukotriének felszabadulását váltják ki a hízósejtekből. A szabadra vált hiszt-

amin specifikus sejtreceptorokhoz (H1, H2 és H3) kötődik. Az allergiás reakciók kialakulásában különösen a H1-receptorok szerepe fontos.

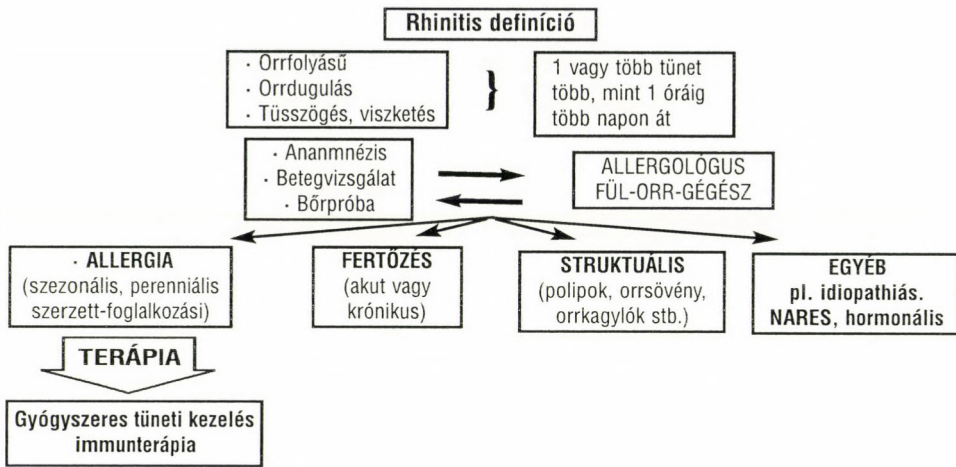
A receptorok aktiválódásakor allergiás panaszok (viszketés, tüszögés, ornyálkahártya-duzzanat és hiperszekekríció) jelentkeznek. Az allergiás reakció későbbi szakaszában a T-lymphocytákból felszabaduló lymphokinek makrofág- és mononukleáris sejt proliferációt váltanak ki (6. és 7. ábra).



6. ábra: Orrpanaszokat okozó I. típusú allergiás reakció



7. ábra: Az allergiás reakció korai és késői fázisa



8. ábra: A rhinitis diagnosztikája

Diagnosztika

A Központi Honvédkórház Allergológiai szakrendelésére a csapatorvosok, háziorvosok beutalásával kerülnek be zömmel a betegek, illetve fül-orr-gégészeti, pulmonológiai szakrendelésről a típusos panaszok alapján. A részletes anamnézis felvétele alapján az esetek többségében a diagnózis megbízhatóan felállítható (8. ábra).

A rhinitises betegek elkülönítő diagnosztikájában fül-orr-gégészeti és allergológiai együttműködés szükséges (V. táblázat).

Az orr-fül-gégészeti vizsgálat kiterjed anterior és posterior rhinoscopiára, indirekt laringoszkópiára. Az egyszerű rhinoscopiát endoszkópos vizsgálat is kiegészítheti. Az IgE-típusú allergiás betegségekben a kórelőzmény és a gondosan végzett és értékelt bőrpróba (prick teszt) képezi a diagnózis alapját. Az allergiás náthát okozó allergének ilyen módon azonosíthatók, további allergológiai vizsgálatokra rendszerint nincs szükség (VI. táblázat).

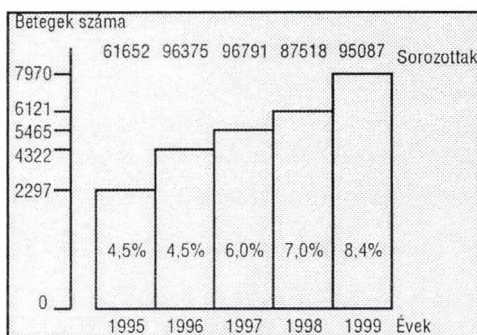
Minden esetben orrmelléküreg rtg-

Daganatok	Mechanikai faktorok	Granulómák
Jóindulatú Rosszindulatú	Septum deviatio Adenoid vegetatio Anat. variánsok az osteomeatalis compl.-ban	Wegener granulomatosis Tuberculosis
Orrpolipok	Orrkagyló hypertrophia	Sarcoidosis Malignus destructiv granuloma
Cerebrospinal rhinorrhoea	Idegentest Choanalis atresia	

V. táblázat: A rhinitis differenciál diagnosztikája

ALLERGIÁS RHINITIS	INFEKCIÓS RHINITIS	EGYÉB RHINITISEK
Szezonális perennialis	Akut Krónikus (specifikus, nonspecifikus)	Idiopathias Nem allergiás eosinophil rhinitis Foglalkozási Hormonális Gyógyszer indukálta Élelmiszer allergia okozta Atrophiás

VI. táblázat: A rhinitis felosztása



VII. táblázat:

Allergiás nátha betegség a hadköteles állomány körében 1995-1999 között

felvételt készítettünk. Amennyiben az ethmoidalis labyrinthusról, a laterális nazális fal állapotáról pontosabb képet szeretnénk kapni computer tomográfias vizsgálatot kérünk. Helyi érzéstelenítés után flexibilis fiberoscoppal az orrjáratok és melléküregek nyálkahártyája megtekinthető. A nasalis mucociliaris clearance és a nasalis csúcsáramlás mérését rutinszerűen nem alkalmazzuk. Az alsó légutak esetleges érintettsége esetén pulmonológiai szakvizsgálatot kérünk.

Tekintettel arra, hogy Magyarországon az allergiás megbetegedések száma növekszik – az ÁNTSz adatai

alapján 1999. augusztus-szeptember hónapokban négy-ötszázezer embert kezeltek allergiás nátha miatt az országban, ez a lakosság kb. öt százaléka – feldolgoztuk az elmúlt öt év adatait a Magyar Honvédségnél a szénanátha vonatkozásában. Tizenkilenc megyei és a fővárosi sorozóközpont adatait tekintettük át 1995-től 1999-ig. A vizsgált személyek életkora tizennyolc és harminc év között volt (VII. táblázat).

1995-ben a sorozáson megjelentek közül 4, 5 százalék tett említést szénanátháról, míg 1999-ben 8,4 százalék. Ez közel kétszeres növekedés öt év alatt.

Az allergiás rhinitis kezelése, a katonai alkalmasság elbírálása

Az allergiás rhinitis nem életveszélyes betegség ugyan, de tünetei kellemetlenek, a beteget a szolgálat ellátásában korlátozzák. A kezelés módját a betegség súlyossága, a tünetek fennállásának időtartama, az alsó légutak esetleges érintettsége határozza meg. A betegség kiváltói leggyakrabban inhalatív allergének, amelyek eltávolítása a beteg környezetéből ritkán valósítható meg.

Szezonális allergiás rhinitis**Enyhe vagy alkalmyszerűen fellépő tünetek esetén**

az allergén kerülése
nem sedatív antihistaminok a tünetek felléptekor, ill. alkalmyszerűen vagy folyamatosan antihistamin korán a pollenszezon kezdetén kezdve vagy DNCG orrba, szembe

Mérsékelt súlyos, főként rhinitises tünetek esetén

az allergén kerülése
a pollenszezon kezdete előtti lokális corticosteroid + antihistamin vagy DNCG szemcsepp

Mérsékelt súlyos, főképp conjunctivitiszes tünetek esetén

az allergén kerülése
folyamatosan adott nem sedatív antihistamin vagy nasalis lokális steroid + DNCG szemcsepp

Amennyiben a fenti gyógyszerkombinációk hatástalanok, akkor szisztémás corticosteroid kúra

VIII. táblázat: Szezonális allergiás rhinitis kezelése**Perennialis allergiás rhinitis**

az allergén kerülése

folyamatos lokális corticosteroid a panaszok intermittáló súlyosbodása esetén
nem sedatív antihistamin és vasoconstrictor orrcsepp is, vagy

folyamatosan nem sedatív antihistamin és a panaszok intermittáló súlyosbodása esetén lokális corticosteroid és vasoconstrictor orrcsepp

IX. táblázat: Perennialis allergiás rhinitis kezelése

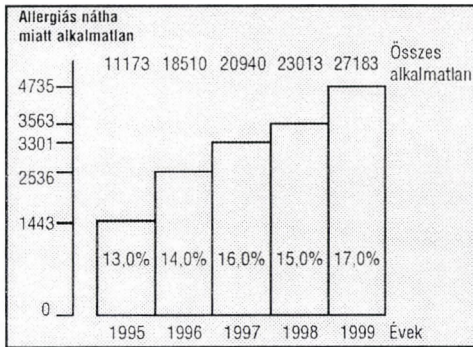
Az allergiás rhinitis kezelésének alapját a gyógyszeres terápia jelenti.

A rhinitis kezelésének lépcsőzetes felépítése (VII-IX. táblázat).

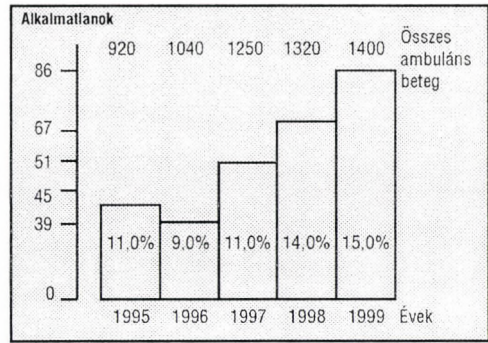
A sorozási adatok feldolgozása során kimutattuk, hogy az egészségügyi szempontból alkalmatlanok közül 1995-ben 13 százalék allergiás náthája miatt nem vonult be, 1999-re ez a szám elérte a 17 százalékot. Ez négy százalékos prevalencia növekedés (X.

táblázat).

A Központi Honvédkórház Allergológiai szakrendelésén 1995-ben 920 beteget vizsgáltunk. 740 férfi közül 400 beteg volt 18 és 30 év közötti. Katonai szolgálatra alkalmatlan volt 45 fő. Ez a vizsgált 18-30 év közötti betegek 11 százaléka. 1999-ben e korosztály 15 százaléka került leszerelésre súlyos, illetve közepesen súlyos allergiás nátha betegsége miatt (XI. táblázat).



X. táblázat: Katonai szolgálatra alkalmatlanok 1995-1999 között



XI. táblázat: Allergiás nátha miatt leszereltek 1995 és 1999 között

A katonai egészségügyi alkalmasság elbírálásánál a súlyos, illetve a közepesen súlyos fokú allergiás náthában szenvedő katonákat alkalmatlannak minősítjük a katonai szolgálatra. A súlyossági fokozatok szerinti felosztás a katonai egészségügyi szabályzatban található meg.

Eredményeink igazolják az allergiás nátha terjedését Magyarországon. Közepes és súlyos fokú esetekben a hadkötelesek a katonai szolgálatot nem tudják ellátni. A honvéd egészségügyben az allergológiával foglalkozó szakemberek számát növelni szükséges.

IRODALOM

- [1] Aberg, N.: Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin. Exp. Allergy* 1989, 19: 59-63.
- [2] Bittera I., Gyurkovits K.: A gyermekkori rhinitis allergica epidemiológiai és körtörténeti adatainak elemzése. *Gyermekgyógyászat*, 1990, 41: 401-407.
- [3] Böszörményi Nagy Gy., Herjavec Irén, Tóta Julianna: Allergiás rhinitis. UCB könyvtár, Budapest, 1996.
- [4] Broder, I., Higgins, M.W., Mathews, K.P., Keller, I.B.: Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community. *Allergy. Clin. Immunol.*, 1974, 54: 100-10.
- [5] Davies, R.: Rhinitis, Mechanisms and Management. In: Mackay I.: Royal Society of Medicine Services Limited, 1989.
- [6] Amato D. G., Spielsma, F., Bonini, S., eds.: Allergenic pollen and pollinosis in Europe. Oxford UK, Blackwell Scientific, 1994.
- [7] Farkas Ildikó, Fehér Z., Erdei Eszter, Magyar D.: Conquest of ragweed. *Allergológia Klinikai Immunológia*, 1999, 2: 104-109.
- [8] International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis Allergy, Suppl. 1994, 49.
- [9] Járainé Komlódi M., Medzihradszky Zs.: Budapesti Pollenallergia Kalauz, 1994.
- [10] Kadocsa E.: Az allergiás eredetű nátha prevalenciájának meghatározása Szegeden (1993). *Fül-Orr-Gégegyógyászat*, 1994, 39: 182-188.
- [11] Management Update in Rhinitis, Nasal Polyposis symposium report, Lisbon, Portugal. 1995, March 24-25.
- [12] Mezei Gy.: A rhinitis allergica gyermekkori vonatkozásai. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 1996, 1: 182-185

- [13] Mutius, E., Martinez, F.D., Fritsch, C., Nicolai, T., Reitner, P., Thiemann, H.H.: Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ.*, 1994, 308: 692-5.
- [14] Mygind, N.: Upper airway: structure, function and therapy. In: *Morin F, Dolovich M.B, Newhouse M.T, Newman S.P, eds. Aerosols in medicine: principles, diagnosis and therapy.* 2nd ed. Amsterdam, Elsevier Science. 1993, 1-26.
- [15] Sibbald, B., Rink, E.: Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax*, 1991, 59: 17-21.
- [16] Sibbald, B., Rink, E.: Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax*, 1991, 46: 895-901.
- [17] Uhereczky G.: Rhinitis Allergica. *Praxis*. 1995, 2: 23-27.
- [18] Wüthrich, B., Schnyder, V.W., Honauer, S.A., Heller, A.: Epidemiology of allergic rhinitis (pollinosis) in Switzerland. In: *European Academy of Allergology and Clinical Immunology.* Budapest, 1986, 10-7.

**Maj. Z. Medveczki M.D.M.C.,
Col. D. Kollár M.D.M.C.**

Analysis of allergic diseases among conscripts in the Hungarian Defence Forces on the base of the last 5 year experience

Cases of allergic rhinitis are steadily growing in Hungary. Large number of population is affected. This disease causes unpleasant symptoms that reduce service ability of individuals. Medical officers therefore face greater problems in treatment of this disease. Analyse of recruiting statistical data shows that 8 % of young adult men population is affected. Since 1995 number of patients tripled. Number of unfit for military service for this reason is also growing year by year.

*Dr. Medveczki Zoltán o.örgy.
1553 Budapest, Pf. 1.*

MH Egészségvédelmi Intézet Kóréletlani Kutató Osztály,
MH Központi Honvédkórház Traumatológiai Osztály*,
Országos Baleseti Intézet**,
Péterfy Sándor utcai Kórház, Traumatológiai Tanszék***

Mononukleáris sejtek citokin gén expressziójának vizsgálata multiplex traumában

Dr. Horkay Béla állatorvos-százados,

Dr. Nagy László*,

Dr. Fent János,

Dr. Pap Gábor**,

Dr. Mózes Tibor*** D.Sc.,

Dr. Fűrész József orvosezredes, Ph.D., egyetemi magántanár

Kulcsszavak: többszörös szöveti sérülés, multiplex trauma, in situ hibridizáció, gén expresszió, mRNS

A szerzők a specifikus immunrendszer működésében kulcsszerepet játszó T-helper limfocita alcsoportok (Th1/Th2) arányváltozásának szerepét tanulmányozták multiplex traumában. Balesetet szenvedett, többszörös szöveti sérülésen (multiplex trauma) átesett, betegeket (n=16) vizsgáltak a kórházba kerülés 1., 3., és 14. napján. A vizsgálatokat a T-helper limfocita előalakokra és alcsoportokra jellemző (T0A, T0B, Th1:IL-2, Th1:IFN- γ , T0B, Th2:IL-4, Th2:IL-10) citokin mRNS expresszió kimutatásával végezték. A beteg csoport citokin gén expressziós értékeit a kontroll csoport (n=7) medián értékeihez hasonlították. Eredményeik szerint a kórházi kezelés 1. napján az IL-10 mRNS értéke szignifikáns mértékben emelkedett, melyet a 3. napon az IL-2 gén expresszió szignifikáns emelkedése követett. A kórházi kezelés 3. napjára az IL-4 mRNS expresszió értéke is megemelkedett (20%), de a változás nem volt szignifikáns. Az IFN- γ mRNS expressziója egyik vizsgálati napon sem tért el lényeges mértékben a kontroll csoport mediánjától. A 14. napra valamennyi vizsgált citokin gén expressziója normalizálódott. Az a tény, hogy az IL-2 értékének növekedése az IFN- γ pozitív sejtek változatlan száma mellett következett be arra utal, hogy az IL-2 sejtek valószínűleg T0A, vagy T0B sejtek lehetnek. Az IL-10 pozitív sejtek jelentős emelkedése a Th2 sejtek számának növekedését jelezheti. Az IL-10 és IL-4 közötti eltérés jelzi, hogy a Th2 sejteken belül a citokin gén expresszió mértéke eltérő lehet.

A multiplex traumát követő sérülések után, a betegek egy jelentős részében a korszerű terápia – beleértve a profilaktikus antibiotikum kezelést is – ellenére szepszis, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) és/vagy MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) alakul ki, amelyek a betegség mortalitását jelentősen fokozzák [6, 12].

A szöveti sérülés során felszabaduló illetve keletkező mediátorok a gyulladásos folyamat amplifikációja mellett jelentős hatást gyakorolnak a specifikus immunitásban kulcsszerepet játszó limfociták működésére [2, 9].

A T-helper limfociták funkcionális szempontból két egymással, szerepében, antagonistá hatású szubpopulációra oszthatók. A Th1/Th2 alcsoport által képzett citokinek egyrészt egymás termelésére hatva befolyásolják a két alcsoport arányát. Másrészt, alapjában modulálják a gyulladásos reakció lefolyását, illetve az immunrendszer működését. Az IL-10 elnyomja a Th1 limfociták és a makrofágok citokin termelését, továbbá szupresszálja az antigénspecifikus és a naiv limfociták proliferációját. Erőteljesen szupresszálja a monociták és makrofágok HLA-DR expresszióját. Immunszupresszív hatása mellett az IL-10 stimulálja a B-limfociták proliferációját és az aktivált B-sejtek immunglobulin alosztály szerinti differenciáltságát [2, 4, 9, 17]. Az IL-2 gén expressziójában a szöveti sérülést követő első 24 órán belül erőteljes csökkenést mutattak ki [1]. Az IFN- γ , mint gyulladásos citokin fokozza, az MHC molekulák és a sejtfelszíni adhéziós faktorok expresszióját, az IL-

1, a TNF α és a kemokinek termelését. Az IL-4 az immunglobulin alosztályok IgE irányába történő izotípus váltását és a humorális immunválaszt szabályozza, a Th2 és B limfociták növekedési faktora, amely elnyomja a makrofágok antigén prezentációját.

Vizsgáltuk a betegség lezajlásának kinetikáját, mivel az irodalom szerint eddig még nem végeztek követéses vizsgálatot. Választ kerestünk arra a kérdésre is, hogy multiplex traumában miként változik az IL-10 és az IFN- γ gén expresszió egymáshoz viszonyított aránya. *In situ* hibridizációval (ISH) tanulmányoztuk az alcsoportokra jellemző, multiplex traumát követő citokin gén expressziót változásokat és a Th1/Th2 arány módosulását.

Anyagok és módszerek

Vizsgálati csoportok

16 középsúlyos multiplex traumát szenvedett beteget (12 férfi és 4 nő, átlag életkoruk: 43,5 év) vizsgáltunk a kórházba kerülés 1., 3., és 14. napján. A beválogatás feltétele volt a klinikai állapotot mutató score-k megállapítása (ISS>20, APACHE-II >9, <16). A kizárás kritériumai, miszerint a beteg nem kaphatott transzfúziót, gyulladást csökkentő kezelést és antibiotikum kezelést. Az égetteket szintén nem válogattuk be a beteg csoportba.

A kontroll csoportot 7 egészséges önkéntes donor (4 férfi, 3 nő, átlag-életkor:32,4 év) alkotta.

Vérminta

A vizsgálatokhoz a betegcsoportnál a centrális vénából, a kontroll cso-

Antisence próba oligonukleotid	Szekvencia
IL-2	5'>AgC TAA ATT TAG CAC TTC CTC CAg < 3'
IL-4	5'> AgC TgC TTg TgC CTg Tgg AAC TgC TgT gCAgTC gCA CCC Agg CAg CgA gTg TCCT < 3'
IL-10	5'> CAC CTg CTC CAC ggC CTT gCT CTT gTT TTC ACA ggg AAg AAA TCg ATg ACA gCgC < 3'
IFN- γ	5'> gAg TTC CAT TAT CCg CTA CAT CTg AAT gAC CTg CAT TAA AAT ATT TCT TAAgg < 3'

I. táblázat: Szintetikus oligonukleotidok bázissorrendje

portnál a kubitális vénából, steril vákuum csőbe (Greiner) vett, 10 ml, 3,8 g% Na-citráttal alvadásban gátolt vért használtunk.

Mononukleáris sejtek szeparálása

A mononukleáris sejteket (MNC) Ficoll-Paque (Pharmacia, Uppsala, Svédország) grádiensen (20°C-on 1000 g, 30 perc) szeparáltuk. A sejteket Parker médiumban (5-5 ml) kétszer mostuk, (10 perc, 400 g, 200°C. A sejtek viabilitásának meghatározása után a sejt számot 10⁵ sejt/ml-re állítottuk be.

Áramlási citometria

A sejt szeparálás eredményességét áramlási citometriával elemeztük. A betegek alvadásban gátolt teljes véreből és a szeparált mononukleáris sejtrétegből fixálás után, kettős ill. hármas festéssel a következő felületi markereket jelöltük CD45/14, CD2/19, CD3/16+56, CD4/8/3.

In situ hibridizáció (ISH) preparátum készítése

A sejtuszpenziók 50-50 ml-ét szilánózott tárgylemezre (Oncor Inc., Gaithersburg, USA) cseppentettük,

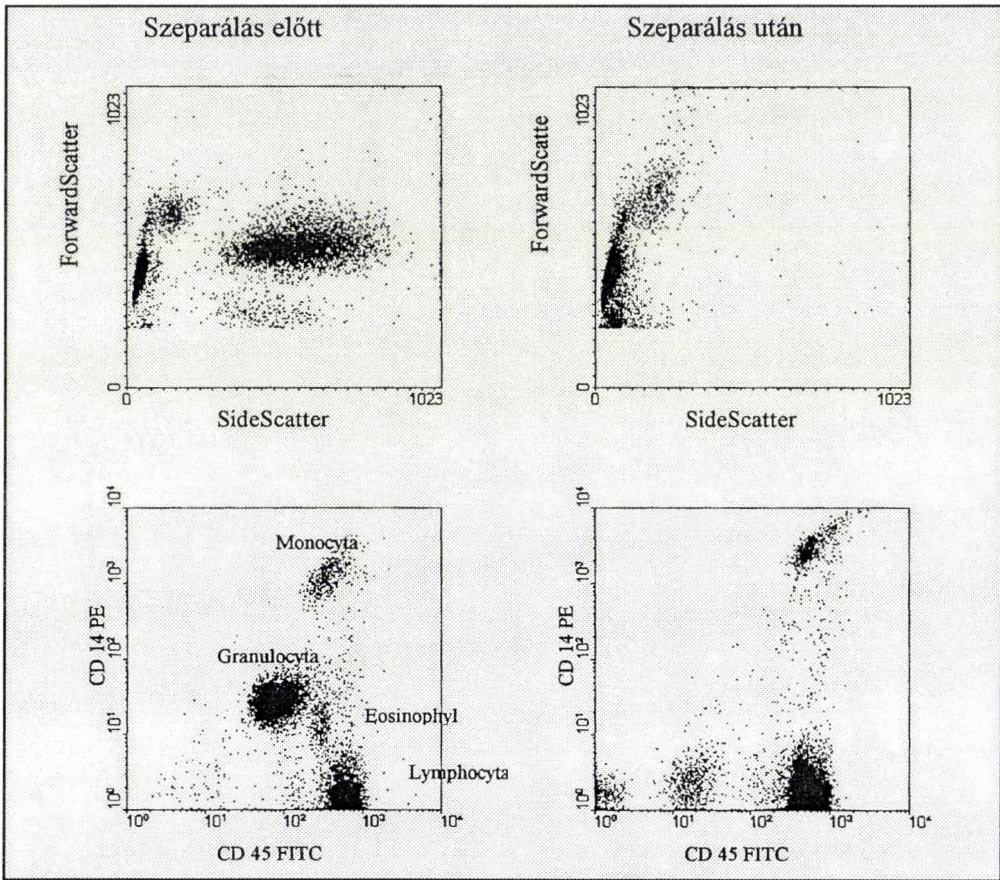
majd a sejteket a lemezek felületére szárítottuk (45°C, 15 perc) és puffertolt 4%-os formaldehiddel a felületre fixáltuk (20°C, 10 perc). A fixálást követően a sejteket 1-2 percig 0,1% pepszinnel (Sigma-Aldrich Kft, Budapest, Magyarország) 38°C-on emésztettük. Megismételtük a fixálást és a preparátumokat 50-75-96%-os alkoholsoron (Reanal, Budapest, Magyarország), 10 percen keresztül 20°C-on víztelenítettük.

ISH próbák

A szintetikus IFN γ , IL-4, IL-10 és IL-2 mRNS oligonukleotid próbák tervezését az Európai Molekuláris Biológiai Hálózat (EMBNET) felhasználásával végeztük. A próbák ellenőrzésekor mind a négy kiválasztott próbára (I. táblázat) 100%-os identitási eredményt kaptunk. A próbákat fotobiotinnal (Vector Laboratories, Inc., Bulingame, USA) „random primed” módon jelöltük.

In situ hibridizáció

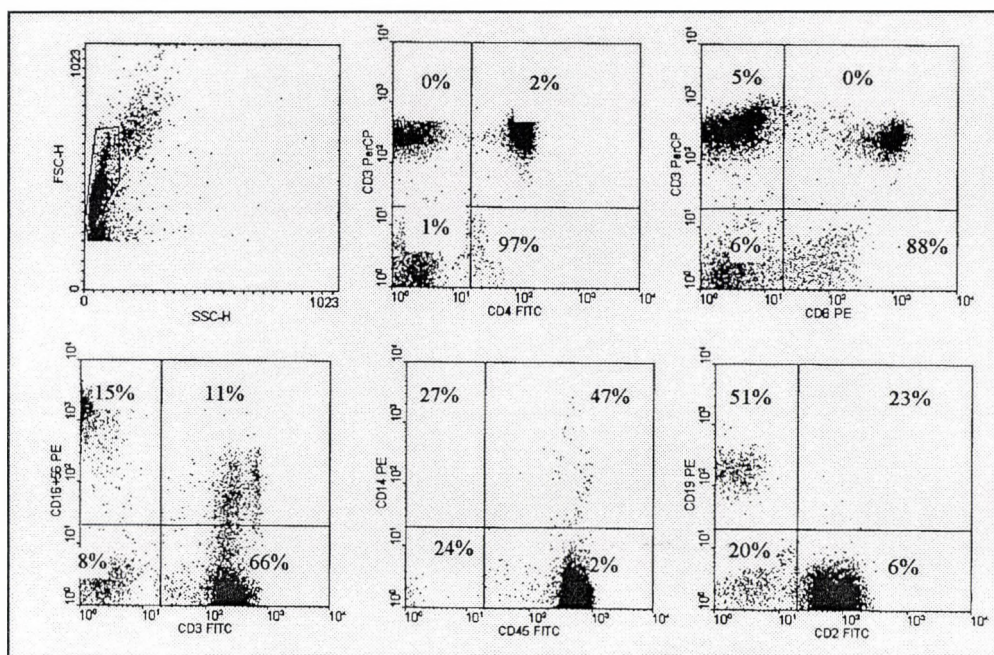
Felhasználás előtt a lemezeket PBS, pH: 7,4 pufferrel rehidráltuk. Az ISH készülék (Grant Boekel, Cambridge, Nagy-Britannia) nedves kamráit



1. ábra: A szeparálás eredményességét bemutató flow citometriás mérési eredmény

+37⁰C-ra melegítettük. A preparátumokra mértük a 8 ng/ml-re beállított próbák 20-20 nl munkahígítását. Minden mérésnél negatív kontrollt alkalmazunk, ahol a próba DNS helyett csak hibridizációs puffert (20xSSC, 100x Denhard's, 10 mg/ml lazac DNS) (Pharmacia, Uppsala, Svédország) használtunk. A hibridizáció (+40⁰C) 8 órán keresztül tartott, majd a rendszer visszatért szobahőre (+20⁰C). A lemezeket steril BN pufferben (0,1M Na-bicarbonát, 0,05% Nonidet P-40) (Vector Laboratories, Inc., Bulingame, U.S.A.), steril 2xSSC-ben és steril SSC+0,5% Triton-x ol-

datban 3-3 percig mostuk. Közben a gép kamráit visszaállítottuk +37⁰C-ra. Szobahőn történő szárítás után a lemezeket nedves kamrába helyeztük és minden minta felszínére 20-20 nl normál kecskeszérumot (HUMAN RT, Gödöllő, Magyarország) csepeztünk, amellyel 10 percig inkubáltuk a preparátumokat. A nem specifikus kötőhelyek lefedése után a lemezeket +37⁰C-os BN pufferrel mostuk, és száradás után visszahelyeztük a kamrákba. A következő lépésben 20-20 nl alkalikus foszfatázzal jelölt streptavidin oldatot (Vector Laboratories Inc., Bulingame, USA)



2. ábra: *Lymphocytá kapun belüli flow citometriás mérési eredmény*

cseppentettünk a preparátumokra. A $+37^{\circ}\text{C}$ -on zajló inkubáció 20 percig tartott. A reakció végén megismételtük a BN pufferes mosást. A kamrákba visszahelyezett lemezekre BCIP/NBT oldatot (Vector Laboratories Inc., Bulingame, USA) cseppentettük és a mintákat újabb 20 percig inkubáltuk. A reakcióidő eltelte után a készítményeket csapvízzel, majd desztillált vízzel mostuk. Ezután a preparátumokat 1%-os metilzölddel (Merck, Darmstadt, Németország) kontrasztfestettük (2 perc). A lemezeket kétszeres desztillált vízzel történő öblítés után megszáritottuk és mounting médiummal (Dako A/S, Koppenhága, Dánia) fedtük. Fénymikroszkóp (Olympus Optical CO, Hamburg, Németország) negyvenszeres objektív nagyításával meghatároztuk a formazán pozitív sejtek százalékos arányát.

Statistikai értékelés

A beteg csoport 1., 3., 14. napi eredményeinek mediánját hasonlítottuk a kontroll csoport citokin mRNS medián értékeihez. A statisztikai analízist *Mann-Whitney* teszttel végeztük.

Eredmények

Aramlási citometria

Az *in situ* hibridizációt megelőző sejtzisolálás révén a fehérvérsejt szuszpenzióból sikerült 93-95 % tisztaságú a mononukleáris sejtpopulációt elkülöníteni. A mononukleáris sejteken belül 4 %-ban monociták és 89 %-ban limfociták voltak kimutathatók. A limfocitáknak csak mintegy 5 %-a bizonyult B limfocitának. Az 1. és 2. ábra valamint a II. és III. táblázat egy reprezentatív mérési eredményét mutatja be.

	PERIFÉRIA %	SZEPARÁLT %
Lymphocita kapu	35	86
Monocyta kapu	4	4
Granulocyta kapu	56	0
Törmelék kapu	1	7

	PERIFÉRIA %	SZEPARÁLT %
Th%	46	47
Tc%	20	22
NK%	14	15
B%	6	5

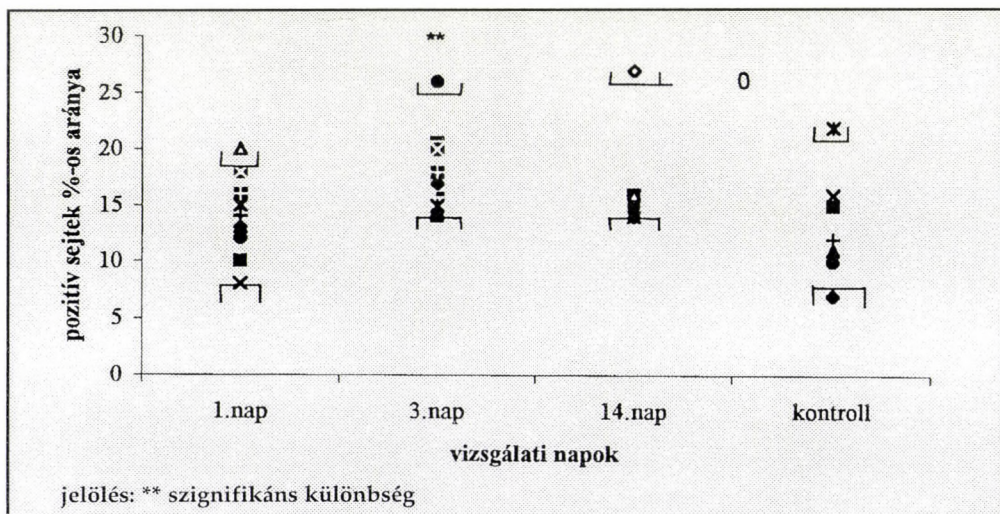
CD4/CD8 arány 2,25 ill. 2,14

II. táblázat:

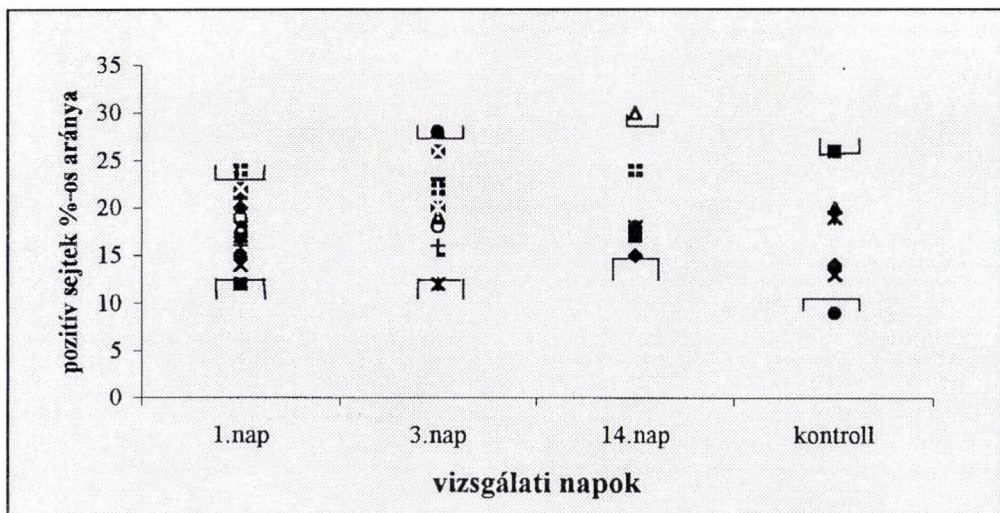
Flow citometriás mérési eredmények számszerű értékei

III. táblázat:

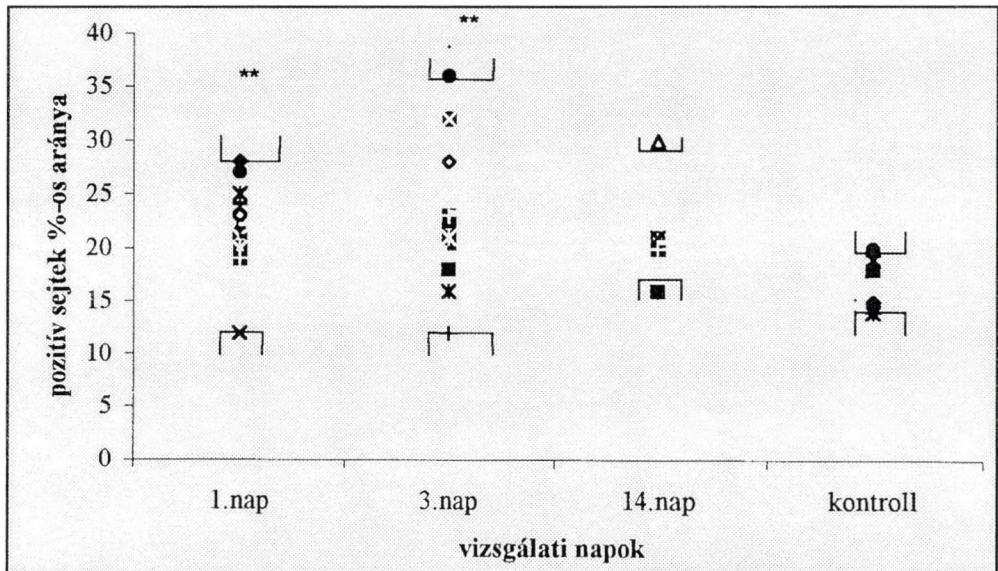
Lymphocyta kapun belüli változás



3. ábra: IL-2 mRNS expresszió multiplex traumában



4. ábra: IL-4 mRNS expresszió multiplex traumában



5. ábra: IL-10 mRNA expresszió multiplex traumában

ISH

Az IL-2 mRNA-re pozitív sejtek százalékos értékeit a 3. ábrán foglaltuk össze. Az azonos jelölések az azonos személyek adatait jelentik. A medián eredményeket összehasonlítva megállapítható, hogy a balesetet követő 1. napon az IL-2 gén expresszió medián értéke nem változott, de a 3. napra szignifikánsan ($p < 0,05$) megemelkedett ($18 \pm 3,3\%$ vs. $13 \pm 4,9\%$), a 14. napra pedig visszatért a kontroll csoport átlagához.

Az IL-4 mRNA expressziót vizsgálva megállapítható, hogy bár a medián értékek a kontrollhoz ($16,5\%$) viszonyítva kissé emelkedtek (18% , 20% illetve 18%), de a változás egyik vizsgálati napon sem volt szignifikáns (4. ábra).

Az IL-10 mRNA expressziót mutató sejtek %-os értékei a kontrollhoz (18%) viszonyítva már az első (22%) és a

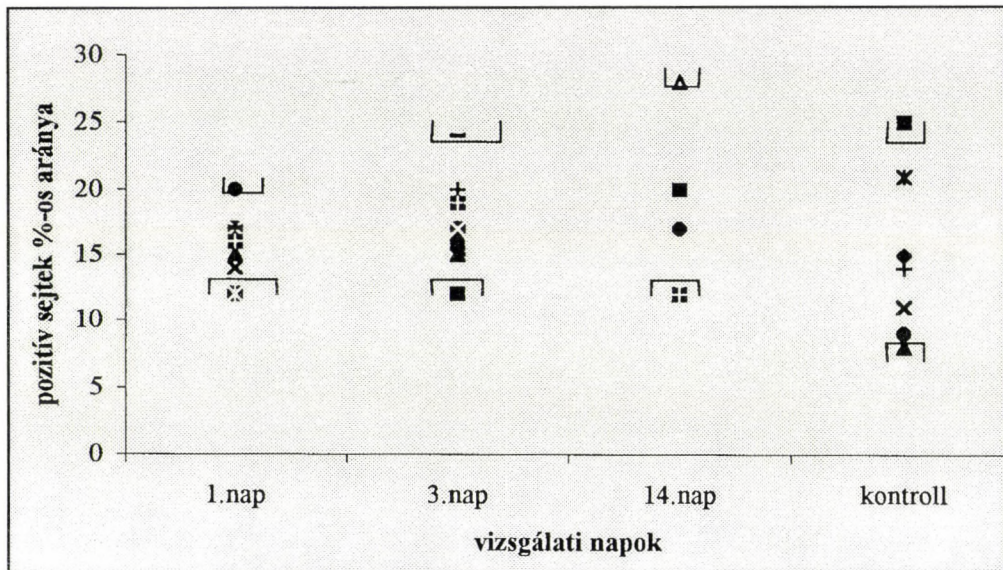
harmadik (22%) napon is szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb értékeket értek el. A 14. napra azonban a IL-10 mRNA expresszió csökkent (20%) és a szignifikáns különbség ($p = 0,07$) megszűnt (5. ábra).

Az IFN- γ gén expressziót mutató sejtek aránya a kontrollhoz (14%) viszonyítva az egyes vizsgálati napokon magasabbnak bizonyultak ($17-17-17\%$), de a különbség nem volt szignifikáns (6. ábra).

Értékelés

A súlyos szöveti sérülés során az aspecifikus immunrendszer aktiválódása és a specifikus immunrendszer zavara figyelhető meg. Az immunrendszer funkcionális zavara és a betegség szövődményei között számos szerző jelentős korrelációt mutatott ki [2, 3, 4, 9].

A specifikus immunitás szabályozásában döntő jelentőségű a T-helper se-



6. ábra: *IFN-gamma* mRNA expresszió multiplex traumában

itek érési dichotomiája. Ismertté vált ugyanis, hogy a keringésben és a szövetekben a T-helper sejtek, a döntő módon humorális immunválaszt reguláló Th2 és a döntő módon sejtes immunválaszt reguláló Th1 sejtekké alakulnak. A Th1 és Th2 sejtek a termelt citokinek típusa alapján viszonylag jól jellemezhetők. A Th1 irányba elkötelezett sejtekre az IFN- γ , IL-2 míg a Th2 irányba elkötelezett sejtekre az IL-10, IL-4 termelését tartják jellemzőnek [6, 9]

Jelen vizsgálatunk során a Th2 citokinek mRNA-ére pozitív sejtek %-os arányának megnövekedését tapasztaltuk. Érdekes, hogy az egyes Th2 citokin gének expressziója időben eltolódva jelentek meg. Az IL-10 gén expressziót mutató sejtek aránya már a balesetet követő 1. napon jelentősen megemelkedett. Az IL-10 mRNA pozitív sejtek aránya a 3. napon tovább-

ra is szignifikánsan emelkedett maradt. Az IL-10 az IFN- γ , az IL-1, az IL-2 az IL-6 és a TNF- α termelését jelentősen gátolja, így az IL-10 gén expresszió korai fokozódásának jelentős szerepe lehet a szöveti sérülést követő gyulladásos reakció szabályozásában. [6, 14, 15]. Ugyanakkor az IL-10 az IFN- γ termelés gátlásával jelentősen hozzájárul a Th2 sejt vonal túlsúlyának kialakulásához.

Az IL-10 mellett a Th2 sejtekre jellemző IL-4 gén expressziót mutató sejtek aránya a vizsgálat során csak enyhén emelkedett. Hasonló eredményt kaptak *L. Bromly* és munkatársai is [7], akik az IL-4 mRNA szintézisét a gyulladásos betegségekben szenvedő betegekben alacsony szintűnek találták.

A Th2 sejtekre egyaránt jellemző citokinek génjeinek eltérő expresszióját kétféleképpen is magyarázni lehet. Egyrészt ez az adat azt látszik

alátámasztani, hogy a Th2 sejtekre jellemző citokinek génjeinek expresszivitása kinetikájában eltér, másrésztől jelentheti azt, hogy a Th2 sejtek mellett nagyszámban jelenhetnek meg csak IL-10 gén expressziót mutató egyéb mononukleáris sejtek is.

Jelen vizsgálatunkkal az IFN- γ gén expressziót mutató sejtek arányában szignifikáns emelkedést nem tudunk kimutatni, ellentétben *W. Ertel* és munkatársai [10] vizsgálatával, akik multiplex traumát követően az IFN- γ mRNS expressziójának emelkedéséről számolnak be. A két eredmény közötti eltérést magyarázhatja, hogy *W. Ertel* és kollégái a citokinek mennyiségét, míg munkacsoportunk a mRNS pozitív sejtek százalékos arányát határozták meg. Hasonló lehet a magyarázata annak a különbségnek is amely az IL-4 és az IFN- γ potenciális antagonizmusát illeti. Vizsgálatunk alapján ugyanis az IL-4 (és az IL-10) pozitív sejtek arányának növekedését nem követte az IFN- γ gén expressziót mutató sejtek arányának csökkenése. *E. Abraham* és munkatársai [1] ugyanakkor flow citometriás technikát alkalmazva a két citokin gén expresszivitása között kísérleti állatokon a sérülés első napján erőteljes és kétirányú antagonizmust mutattak ki.

A citokin gének expressziója a harmadik napon volt a legmarkánsabb. Ezen eredmények jól korrelálnak azokkal a megfigyelésekkel [2, 3, 9, 11] amelyek szerint a 3–5. napra esik a szervezet válaszreakciójának teljessé válása.

A vizsgálat tizennegyedik napjára a vizsgált beteg csoport mRNS átlagértékei az IL-10 expressziót kivéve viszatértek a kontroll csoport medián értékeihez. Amely eredménnyel a betegek gyorsan javuló klinikai állapota összhangban volt.

Összegezve megállapíthatjuk, hogy a traumás szöveti sérülés az immunrendszer sejtjes eleminek korai, jelentős aktiválódását okozza. A mRNS expresszió változása a multiplex trauma klinikai lefolyásával párhuzamosan változott. A legnagyobb aktivációt az 1. és a 3. vizsgálati napon tudtuk kimutatni.

IRODALOM

- [1] *Abraham, E., et al.*: Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J. Immunol.*, 1989, 142: 899-906.
- [2] *Agulian, M. M. et al.*: Posttraumatic lymphocyte response: a comparison between peripheral blood T cells and tissue T cells. *J. Trauma*, 1998, 45: 14-18.
- [3] *Barak, V. et al.*: Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: The role of cytokines. *The Am. J. of Medicine*, 1998, 104: 40-47.
- [4] *Bitterman, H. et al.*: Acute release of cytokines is proportional to tissue injury induced by surgical trauma and shock in rats. *J. Clin. Immunol.*, 1991, 11: 184-192.
- [5] *Bone, R. C.*: Toward an epidemiology and natural history of SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) *JAMA*, 1992, 268: 3452-3455.
- [6] *Bone, R. C.*: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not

- know about cytokine regulation. *Crit. Care Med.*, 1996, 24: 163-172.
- [7] *Bronley, L. et al.*: Non-isotopic detection of mRNA for interleukin-4 in archival tissue. *J. Immun. Methods*, 1994, 167: 47-54
- [8] *Chang E. A. et al.*: Haemorrhage-induced alterations in function and cytokine production of T cells and T cell subpopulations. *Clin. Exp. Immunol.*, 1992, 90: 497-502.
- [9] *Cheadle G.C. et al.*: Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis. *J. Trauma*, 1993, 35: 844-849.
- [10] *Ertel W. et al.*: Interferon- γ attenuates hemorrhage-induced suppression of macrophage and splenocyte functions and decreases susceptibility to sepsis. *Surgery*, 1992, 177-186.
- [11] *Finch, R.G.*: Design of clinical trials in sepsis: problems and pitfalls. *Antimicrobial Chemotherapy*, 1998, 41, Suppl. A.: 95-102.
- [12] *Goris R. J., et al.*: Multiple organ failure. *Arch. Surg.*, 1985, 120: 1109-1115.
- [13] *Jaspert, B.*: Detection of intracellular mRNA by in situ hybridization with digoxigenin labeled cRNA probe. *Immunology Methods Manual*, 1997, Academic Press Ltd, 1238-1243.
- [14] *Marie C., et al.*: Cytokines and soluble cytokine receptors in pleural effusions from septic and nonseptic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156: 1515-1522.
- [15] *Ralph, P., et al.*: IL-10, T lymphocyte inhibitor of human blood cell production of IL-1 and tumor necrosis factor. *J. Immunol.*, 1992, 148: 808-814.
- [16] *Schmand, J.F. et al.*: Effects of trauma, duration of hypotension, and resuscitation regimen on cellular immunity after hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine*, 1994, 22: 1076-1083.
- [17] *Waydhas C. et al.*: Inflammatory mediators, infection, sepsis, and Multiple Organ Failure after severe trauma. *Arch. Surg.* 1992, 127: 460-467.

Capt. B. Horkay M.D.M.C.,
L. Nagy M.D.,
J. Fent M.D.,
G. Pap M.D.,
T. Mózes M.D., D.Sc.,
Col. J. Fűrész M.D.M.C., Ph.D.

Cytokine gene expression in mononuclear cells in multiplex trauma

The cytokine gene expression characteristic to the T-helper lymphocyte ratio in patients suffering from multiplex trauma was investigated on the 1th, 3rd and 14th days of admission. The patient group consisted of 12 men and 4 women. In situ hybridisation was performed with IL-2, IL-10, IL-4, INF- γ probes labelled with photobiotin. Averages and standard deviations were calculated by groups and by days of investigation. Data of the patient group were compared to the those of the control group (n=7). On the 1st days of hospitalisation the mRNA expressions of IL-10 was significantly higher (p<0.05) than that of the control group. The gene expression of IL-4 and IL-2 were not elevated on the 1st day, but IL-2 was significantly on the 3rd day after the admission (p<0.05) The average of INF- γ gene expression was above not significantly (p>0.05) the control levels, however it was not significantly elevated and decreased to control values by the 3rd day. On the 14th day no significant differences could be found in the gene expression of either cytokine. Changes found in the cytokine gene expression of T-lymphocytes during multiplex trauma emphasise a change in the ratio and also in the activity of front groups and subpopulations Th1/Th2.

Dr. Horkay Béla á.o. szds.
 1555 Budapest, Pf. 68.

MH Egészségvédelmi Intézet
Tudományos Könyvtár

**Az MH Egészségvédelmi Intézet Tudományos Könyvtár
1999. 07.01–12.31. között beszerzett könyvei**

Magyar nyelvű könyvek

- Általános és bioszervetlen kémia / szerk. *Gergely Pál*. - 3. kiad. - Bp.: Semmelweis, 1999.
- Az Alzheimer-kóros betegek gondozása: gyakorlati tanácsok / *Günter Kramer*. - Bp.: Medicina, 1999.
- Antibiotikum terápia '99 / szerk. *Ludwig Endre*. - Bp.: Medintel, 1999.
- Betegoktatás / *John Murtagh*. - Bp.: Medicina, 1999.
- Az életvégi döntések : kiszolgáltatottság : felelősség : hospice / *Blasszauer Béla*. - Bp.: MH Eü. Csf-ség, 1999.
- Gipsztechnika, ortézisek / szerk. *Cziffer Endre, Fröhlich Péter*. - Bp.: Modern Sérültellátásért Budapesten Alapítvány, 1999.
- Klinikai EKG alapismeretek / *Rohla Miklós, Glaser Franz*. - Bp.: Melánia, 1999.
- Klinikai és járványügyi bakteriológia : kézikönyv / főszerk. *Czirók Éva*. - Bp.: Melánia, 1999.
- A klinikai genetika alapjai / *Oláh Éva*. - Bp.: Medicina, 1999.
- A klinikai haemorrhologia alapjai / szerk. *Bernát Sándor Iván, Pongrácz Endre*. - Kornétás, 1999.
- Klinikai neuroanatómia pofonegyszerűen / *Stephen Goldberg*. - Bp.: Filmed, 1999.
- A magas vérnyomás és nem gyógyszeres kezelése / *Pados Gyula*. - Bp.: Medintel, 1998.
- Magyar nagylexikon Ff-Gyep 8. kötet / szerk. *Glatz Ferenc*. - Bp.: Magyar Nagylexikon K, 1998.
- Magyar nagylexikon Gyer-Iq 9. kötet / szerk. *Glatz Ferenc*. - Bp.: Magyar Nagylexikon K, 1999.
- MSD orvosi kézikönyv : diagnózis és terápia / főszerk. *Mark H. Beers, Robert Berkow*. - 2. kiad. - Bp.: Melánia, 1999.
- A rák komplex kezelése / *Dietrich Beyersdorff*. - Bp.: Medicina, 1999.
- Sebészet / szerk. *Gaál Csaba*. - 4. kiad. - Bp.: Medicina, 1999.
- Sebészet és traumatológia / *Kiss Lajos*. - Bp.: Medicina, 1998.
- Sejtbiológia / *Csaba György*. - 2. kiad. - Bp.: Medicina, 1996.
- Sürgősségi ellátás : amit az életmentésről tudni kell / *Dienes Zsolt*. - Bp.: Medicina, 1999.
- Szülésznői vademecum / *Nováky Rita, Rákócziné Kramer Ágnes*. - Bp.: Melánia, 1999.
- Tájékoztató a sterilizálásról / *Pechó Zoltán, Milassin Márta*. - Bp.: Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ, 1999.
- Tájékoztató az engedélyezett irtószerekről és az egészségügyi kártevők elleni védekezés szakmai irányelveiről / *Erdős Gyula, Koncz Ágnes*. - Bp.: Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ, 1999.

Külföldről beszerzett könyvek

- Advances and technical standards in neurosurgery. Vol. 25. / ed. *F. Cohadon et al.* - Wien: Springer, 1999.
- Endosseous implants for maxillofacial reconstruction / *Michael S. Block, John N. Kent.* - Philadelphia: Saunders, 1995.
- Hints on the preservation of health in armies and manual of instructions for military surgeons / *John Ordranax.* - Reprint. - San Francisco: Norman, 1990.
- The laboratory and the poisoned patient / *John Fenton.* - Washington: AACC Press, 1998.
- Military retirement : social, economic, and mental health dilemmas / *John S. McNeil, Pedro J. Lecca, Roosevelt Wright.* - New Jersey: Rowman and Allanheld, 1983.
- Medical aspects of chemical and biological warfare / ed. *Frederick R. Sidell, Ernest T. Takafuji, David R. Franz.* - Washington: Borden Institute Walter Reed Army Medical Center et al, 1997.
- Research on social work and disasters / ed. *Calvin L. Streeter, Susan A. Murty.* - New York: Haworth, 1996.
- The tao of immunology: a revolutionary new understanding of our body's defenses / *Marc Lappé.* - New York: Plenum Trade, 1997.
- Techniques in free radical research / *Catherine A. Rice-Evans, Anthony T. Diplock, Martyn C.R. Symons.* - Amsterdam: Elsevier, 1991.

Szerzőink figyelmébe!

Az utóbbi években Szerzőink, különböző szerkesztési elvek szerint összeállított formában küldik be közleményeiket.

Ezen belül külön problémát jelent a nem megfelelő minőségű, számítógépen elkészített ábrák és szövegek nem reprodukálható feldolgoása. Az egységes kivitelezés érdekében kérjük a közlemény összeállításakor az alábbiak figyelembe vételét:

Munkahely megnevezése,

A dolgozat címe,

Szerző(k) neve (katonai és tudományos fokozat megjelölésével),

Kulcsszavak (a közlemény lényeges fogalmait, új megállapításait tükrözze),

Összefoglalás (a dolgozat érdemi részének összefoglalása - magyar és angol nyelven),

Közlemény,

Irodalom (számozott, külön sorokban történő felsorolás, szerző(k) ABC sorrendben a folyóirat kötetszám, oldalszám feltüntetésével, illetve könyv idézésekor - évszám és a kiadó megnevezését is kérjük.

Ábrák és ábramagyarázatok külön lapon, (fénykép, röntgenfelvétel, stb.)

Táblázatok külön lapon, (nyomdai feldolgozásra alkalmas kivitelben).

A dolgozat végén kérjük feltüntetni az első szerző postai címét a különlenyomat küldés megkönnyítése céljából.

E szerkesztési elvek betartása mind az átfutási időt, mind a szerkesztési munkát meggyorsítja lapunk számára.

Kéziratokat a szerkesztőség címére kérjük 2 példányban és floppy is megküldeni.



