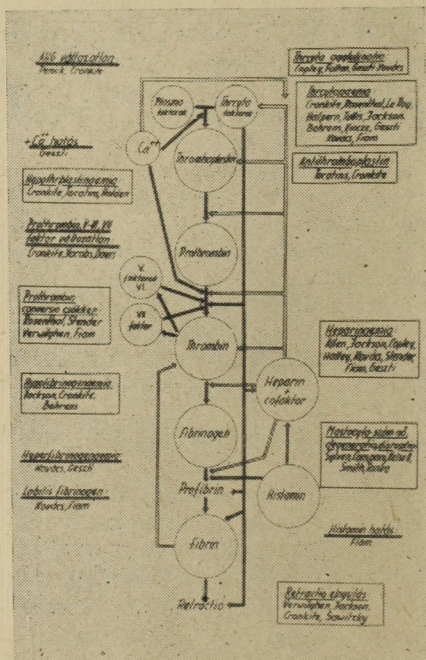


Adatok a postirradiációs korai véralvadászavar kialakulásához*

Írta: Fiam Béla dr. orvosalezredes, az orvostud. kandidátusa,
Magyari József dr. orvosszakos és Tanka Dezső dr.

Fernau-Schramek és Zarzycki 1913-ban történt közlése óta az ionizáló sugárzások alvadászavart okozó hatásával, az alvadási tényezők sugárzás okozta változásainak vizsgálatával igen sokan foglalkoztak, az észleléseket az 1. sz. ábrában foglaltuk össze.



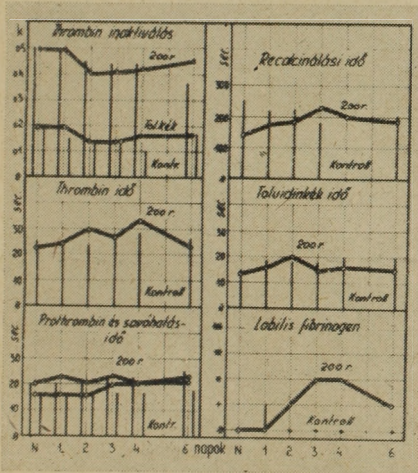
1. sz. ábra.
Magyarázat: — : activatio, - - - :
gátló tényezők, aláhúzva: a tényező-
gátlás, szögletes keretben: hiány, vagy
változatlanóság, vagy fokozódás.

Bár az alvadászavarban szerepet játszó tényezők száma — mint az ábrából is látszik — igen sok, az irodalomban az alvadás gátoltságát elsősorban a thrombocytopeniára, ennek alapján a csökkent vagy gátolt thromboplastin-képződésre, illetve prothrombin-felhasználásra vezetnek vissza, a heparinaemiának csak másodlagos jelentőséget tulajdonítanak.

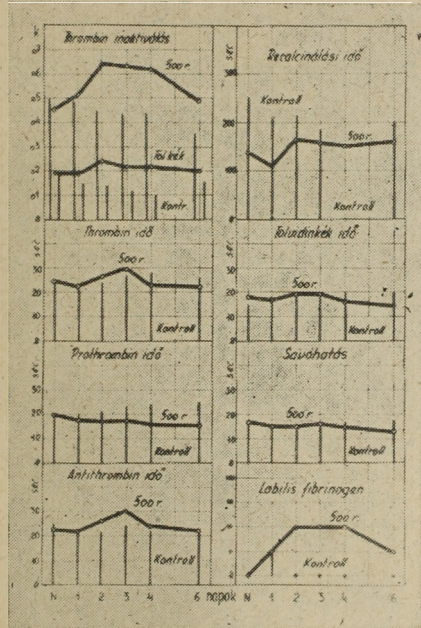
Halálos, vagy közel halálos dózisok esetében azonban az alvadászavar hamarabb jelentkezik, mint a vérelemek számának oly mértékű csökkenése,

* Az V. Honvédorvosi Tudományos Értekezleten (1961. okt. 28.) elhangzott előadás.

mely hypothromboplastinaemiát eredményezhetne, számbeli változatlanságuk mellett — bár ily irányú vizsgálatok nem történtek — lehetséges olyan functionális károsodás, mely a plasticus componens (4. thrombocyta factor) activitásának csökkenését eredményezi. Ennek a lehetőségnek túlzott jelentősége ellen szól az a megfigyelés (Allen, Jacobson, Cronkite), hogy e szakaszban (post radiationem 0—7 nap) toluidinkékkal, vagy protaminsulphattal az alvadást mind in vivo, mind in vitro gyorsítani tudták. E megfigyelések a korai heparin-liberatio szerepe mellett szólnak.



2. sz. ábra.



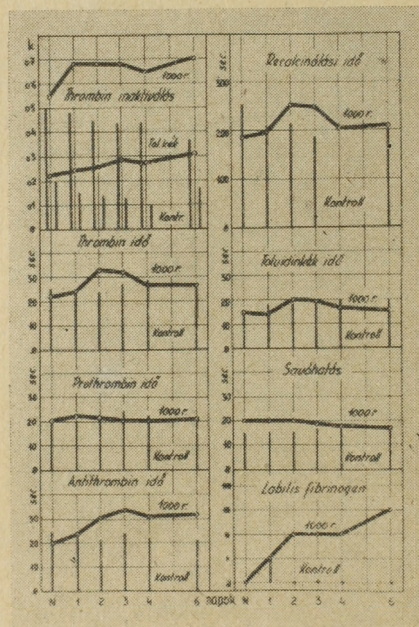
3. sz. ábra.

Magyarázat: az ábrákon oszlopprofikonnal a kontroll, vonalas grafikonnal a radiált állatok értékei vannak feltüntetve.

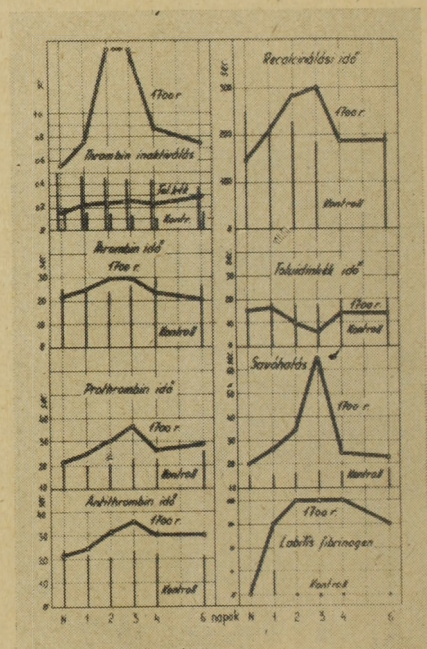
Ezek az ellentétes adatok vezettek bennünket a korai alvadászavar tényezőinek vizsgálatához, s eddigi munkánk eredményeit kívánjuk a következőkben összefoglalóan ismertetni. A vizsgálatokat 200, 500, 1000 és 1700 r. teljesen besugárzásnak kitett (Siemens „Stabilivolt” készülék, dorso-ventralis besugárzás, 50 cm focus, 0,5 mm Cu szűrő, 35—45 r/perc), vegyesnemű, hybrid, átlagban 2800 gr súlyú nyulakon végeztük. Egy-egy csoportba 10, vagy ennél több állat tartozott, az eredményeket az ábrákon átlagértékben tüntettük fel.

Mint az ábrákból is látható, kis sugárdózisok (2—500 r) nem változtatnak lényegében az alvadási képen, sőt mint ezt már Van der Velden 1912-ben megállapította, inkább fokozzák az alvadási képességet. Korai alvadászavar csak nagy dózisok (1000—1700 r) felvétele után lép fel, de ezek esetében gyorsan jelentkezik, s nyulak esetében a 4—6. napra már javuló tendenciát mutat. Ez időn belül a thrombin-inaktiválás felgyorsul, a thrombin-, antithrombin-, protrombin- és recalcinálási idő elnyúlik, a savó acceleráló hatása megszűnik, gátlásba megy át, s a toluidinkék az alkalmazott testekben normalisáló hatású.

Azokban a testekben, ahol a thrombint kívülről visszük be a rendszerbe (thrombin- és antithrombin idő), az elnyúlás csak antithrombin jelenlétével magyarázható. A prothrombin idő, a savóhatás és a recalcinálás endogen thrombin képződésén alapuló reactio, melyekben az elnyúlás egyaránt jelentheti mind a képződés zavarát, mind a már képződött thrombin neutralizálását. A vizsgálati időszakban a Ca szint változatlan, a thrombocytopenia nem jelentős (vagy nincs), az AHG és PTC szint változatlan, a Tocantins által leírt antithromboplastin képződés még kezdeti szakában van. Mint már mondtuk,



4. sz. ábra.



5. sz. ábra.

Magyarázat: az ábrákon oszlopgrafikkal a kontroll, vonalas grafikonnal a radiált állapotok értékei vannak feltüntetve.

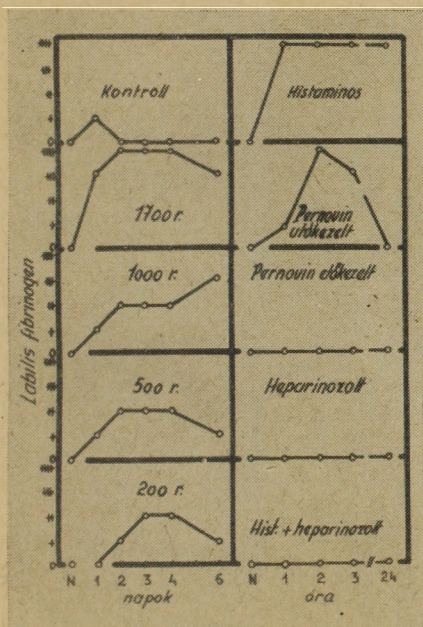
a vérelemezék functionális károsodása magyarázható a recalcinálás elnyúlt idejét, de nem ad magyarázatot a prothrombin idő és savóhatás elnyúlására, ahol Ca mellett szöveti thromboplastint viszünk be a rendszerbe, amelyben irodalmi adatok szerint a prothrombin sugárhatásra nem károsodik és nincs számításba vehető hypoaccelerinaemia és hypoconvertinaemia sem.

Ha ismét megnézzük az alvadási sémát (1. sz. ábra), kiderül, hogy egy olyan természetes anticoagulans van, mely a véralvadás minden szakaszában gátló tényezőként szerepel, ez a heparin (heparinoidok), s ennek felszaporodásával a különböző támadási pontú alvadási testek elnyúlása jól magyarázható. A korai heparinaemia felléptét igazolja a heparinspecificus inaktiválási test elnyúlása és az egyes alvadási idők tulajdonságai normalisálhatósága is.

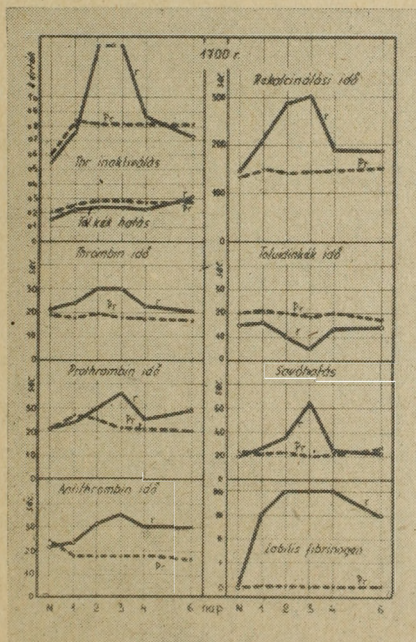
Az eddigiek alapján a nagy sugárdosisok után fellépő alvadáskárosodást véleményünk szerint két szakaszra lehet bontani:

1. korai, 4—6 napon belül lejátszódó heparinaemiás szakaszra;
2. késői, a 6. napon túl jelentkező és hosszan elnyúló thrombocytopeniás eredetű hypothromboplastinaemiás szakaszra, melynek kialakításában az anti-thromboplastin-képződés is szerepet játszik.

A korai heparinaemia felléptét igazolják Geszti calcium antagonisálási kísérletei is.



6. sz. ábra.



7. sz. ábra.

Magyarázat: r: radiált, Pr: Pernovin-árrnyékolásban radiált állatok értékei.

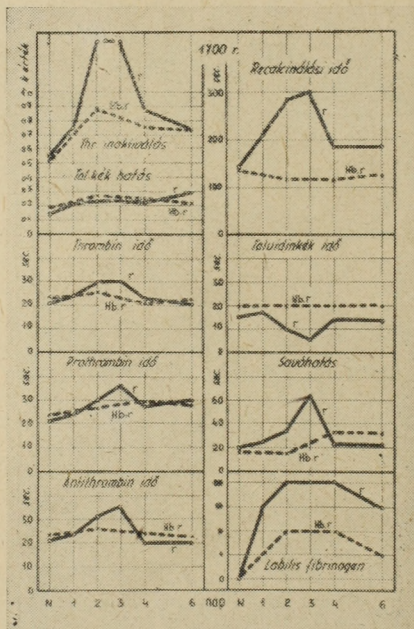
Éddigi megállapításainkat egy másik oldalról támasztja alá Dávid-dal végzett kísérletünk. Mint már mondtuk, heparinaemia csak nagy sugárdosisok után jelentkezik, s ez érvényes az ugyancsak heparinaemiát okozó (Allen, Jacobson) nitrogénmustár-mérgezésre is.

A következőkben ismertetett kísérletekkel a korai heparinaemia kialakulására kívántunk újabb bizonyítékokat szolgáltatni, s egyúttal a kialakulás jellegére is lehetőség szerint rámutatni.

Kimutattuk, hogy a sugárzott állatok plasmájában megjelenő labilis fibrinogen histaminhatás eredménye, histaminnal mind in vivo, mind in vitro kiváltható, s a megjelenés heparin, vagy antihistamin (Pernovin) előkezeléssel normál állapotban meggátolható, utókezeléssel az eltűnést gyorsítani lehet.

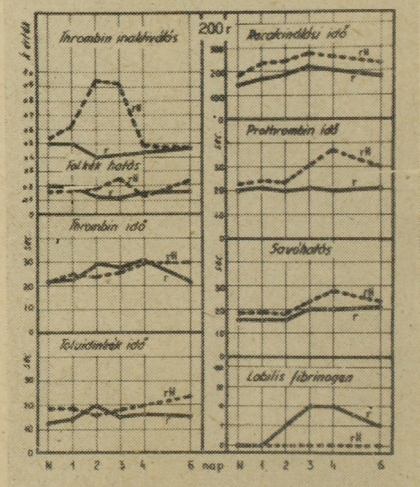
A sugárzott állatoknál jelentkező labilis fibrinogen-positivitás azt a feltevést adta, hogy a histamin-liberációnak előbb kell bekövetkeznie, mint a he-

perin felszabadulásának, s ez utóbbi részben következményes jellegű, u. i. a modellkísérletek értelmében sem egyidejű, sem elsődleges heparinaemiában labilis fibrinogen nem jelenhet meg. Mint erről már beszámoltunk, a histamin-liberatio folyamatos blockolásával (Pernovin-árnyékolás) sugárzott állatban is gátolni tudtuk a labilis fibrinogen megjelenését, ugyanakkor az alvadási vizsgálatok is azt mutatták, hogy a histamin lekötésével a heparinaemia fokát is befolyásolni lehet.



8. sz. ábra.

Magyarázat: r: radiált, Hbr: hibernatióban radiált állatok értékei.



9. sz. ábra.

Magyarázat: r: radiált, rH: radiató után histamin kezelt állatok értékei.

Alátámasztják ezt a megállapítást azok a tájékoztató jellegű vizsgálatok, melyekben a besugárzást „Cocktail litique”-el és 32–34 C°-ra való lehűtéssel, enyhe hibernatióban végeztük. E kísérletekben a labilis fibrinogen megjelenését nem tudtuk teljes mértékben meggátolni, az alvadási kép azonban — hasonlóan a Pernovin-árnyékoláshoz — normalizálódó jelleget mutat (8. sz. ábra). Egyelőre nem tudunk választ adni arra a kérdésre, hogy ez a normalizáló hatás mennyiben alapszik a Largactil és Phenergan antihistamin-hatásán, s mennyiben azon kísérleti megfigyelésen, hogy a hypothermia csökkent, a felmelegedés pedig fokozott alvadákonysággal jár, s ez a változás a későbbi alvadási értékeket mennyiben változtatja meg.

Igazoltuk tehát, hogy a korai alvadászavar kialakulásában egy újabb tényező, a histamin is szerepet játszik. A histamin-liberatio az elsődleges és a heparinaemia részben a heparin—histamin egyensúly felbomlásának eredményeként másodlagosan, indukált jelleggel jelentkezik.

További bizonyítéka a histamin-indukált heparinaemiának az a kísérlet-sorozat, melyet 200 r-el besugárzott állatokon végeztünk, melyeknek vérében a labilis fibrinogen megjelenésén kívül az alvadási viszonyok nagyjából változatlanok maradtak. Ha az állatok közvetlenül a radiatio után, majd naponta 0,1 mgr/kg i. m. histamint adtunk, ezzel a hasonlóan kezelt normál állatokon észlelt alvadásrövidülés helyett alvadásgátlást tudtunk előidézni. A kezelés a labilis fibrinogen megjelenését is — hasonlóan a Pernovin-utókezeléshez — átmenetivé teszi, s így a vizsgálatok ábrán feltüntetett időpontjaiban (9. sz. ábra) pozitivitással már nem találkozunk.

Összefoglalva az elmondottakat, megállapítottuk, hogy nyulakon a post-irradiatiós alvadászavar — megegyezően az irodalmi adatokkal — csak nagy dósisok után jelentkezik korai formájában. Erre a korai formára jellemző az első 24 órán belül domináló histamin-fel szabadulás, fokozott alvadékonyság, labilis fibrinogen-megjelenés. A histamin-túlsúlyt reaktív heparinaemia követi, az ennek nyomán kialakult alvadásgátlás pár napi fennállás (1—4. nap) után fokozatosan csökken és egy átmeneti időszak után az irodalomból jól ismert hypothromboplastinaemiába megy át.

Köszönetet mondunk Gázsó Margit és Miklós Zsuzsa lab. asszisztensnőknek a kísérletek végzésében nyújtott lelkiismeretes és gondos munkájukért.

Irodalom:

- Allen J. G.: Science. 105:388, 1947. J. exp. Med. 87:71, 1948. JAMA. 145:704, 1951.
Cronkite E. P.: V-th. Conf. of Blood Clotting. Josiah Macy Found. 1952. Atomic Medicine. Williams—Wilkins. N. Y. 1953.
Dávid G. és Fiam B.: Honvédervos. 12:132, 1960.
Fernaú A.—Schramek—Zarzycki: Strahlenther. 3:333, 1913, Wien. Klin. Wschft. 26:101, 1913.
Fiam B.: Honvédervos, 9:101, 1957, 12:148, 1960. Hung. Haemat. megjelenés alatt.
Gesztli O.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 13:341, 1957. Honvédervos, 12:56, 1960.
Jacobson L. O.: J. Lab. Clin. Med. 33:1566, 1948.
Tocantins L. M.: V-th. Conf. of Blood Clotting. Josiah Macy Found. 1952.
Van der Velden R.: Arch. klin. Med. 108:377, 1912.

Подполковник м/сл д-р Б. Фиаи, капитан м/сл д-р И. Мадьяри, д-р Д. Танка:

ДАННЫЕ О ВОЗНИКНОВЕНИИ РАННЕГО ИЗМЕНЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПОСЛЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Авторы установили, что раннее нарушение свертывания крови у кроликов — соответственно литературным данным — возникает лишь после применения больших доз облучения. Эта ранняя форма характеризуется доминирующим в первые 24 часа освобождением гистамина, усиленной свертываемостью, появлением лабильного фибриногена. После преобладания гистамина происходит реактивная гепаринемия; на фоне этого возникает стабилизация крови, постепенно уменьшающаяся через несколько дней (1—4) и переходящая после переходного времени в общеизвестную из литературы гипотромбопластинемию.

Dr. B. Fiam, Oberstl. d. Med., Kand. d. Med. Wissensch., dr. J. Magyar, Hauptm. d. Med. D., Dr. D. Tanka:

BEITRÄGE ZUR ENTSTEHUNG FRÜHZEITIGER BLUTGERINNUNGS- STÖRUNGEN NACH RÖNTGENBESTRAHLUNG

Laut eigener Untersuchungen konnten Verfasser feststellen, dass einstimmend mit Literaturangaben entsteht bei Kaninchen die Störung der Blutgerinnung nach Röntgenbestrahlung nur bei grossen Dosen in ihrer Frühform. Charakteristisch für diese Frühform sind die während der ersten 24 Stunden auftretende

Histaminliberation, eine gesteigerte Gerinnungsfähigkeit, das Vorkommen von labilem Fibrinogen. Der Überschuss an Histamin folgt eine reaktive Heparinämie. Die nachher sich ausbildende Gerinnungshemmung nimmt nach einigen (1—4) Tagen stufenweise ab und geht durch eine Übergangsperiode in eine aus der Literatur wohlbekannte Hypothromboplastinämie über.

KISÉRLETES ADATOK AZ EMÉSZTŐRENDSZER KORAI SUGÁRREAKCIÓJÁHOZ

I. A vékonybél mikromotilitásának változásai állatkísérletben a bélnyálkahártya in situ kontakt-röntgenbesugárzására *

Írta: Sántha András dr. orvosalezredes

A szervezetet érő ionizáló sugárzás tudvalevőleg három, egymástól jól elhatárolt időszakban idézhet elő akut halált: a központi idegrendszer közvetlen besugárzása nagy dózissal (20 kilortg-en [Kr] felül) néhány óra alatt sokkhalállal jár; 1—10 Kr közötti teljes test-dózis a 3.—5. napon „heveny bélhalál” okoz; végül a $DL_{100/30}$ — $DL_{50/30}$ nagyságrendű sugáradag a 2.—3. hét után „csontvelőhalálhoz” vezet. Jóllehet mindhárom periódusban azonos aetiológia: az ionizáló sugárzás bionegatív hatása az élő sejtre, idézi elő a szervezet károsodását, a pathogenezis különböző.

A heveny sugárbetegség jól ismert korai tünetei jórészt megegyeznek az „akut bélhalál” klinikai tüneteivel, még ha a sugárbetegség nem halálos kimenetelű is (étvágytalanság, émelygés, hányinger, hányás, hasmenés). Az enyhe rosszullétől a táplálkozás teljes csődjéig terjedhet ez a tünetcsoport s így érthető, hogy már az ionizáló sugárzás klinikai alkalmazásának legkezdetétől a gyomorbélhuzamnak a sugárbetegség pathogenezisében betöltött fontos szerepére irányította a kutatók figyelmét. Sokirányú klinikai és kísérletes sugárbiológiai kutatás indult meg és folyik napjainkban is ezzel kapcsolatban. Igen sok részletkérdés tisztázódott már, de a gyomorbeltraktus sugárpatológiájának egységes rendszere még ma sincs kidolgozva. Ennek oka nemcsak az a hiányosság, mely ez idő szerint még minden sugárbiológiai kutatásban közös, az ionizáló sugárzás cytostatikus hatásának felderítetlen pathomechanizmusa, hanem a gyomor bélrendszer komplex anatómiai felépítése és szerfelett összetett működése is. A feladatot tovább bonyolítja az emésztőszervek nagyfokú automatíája, mely számos funkció elvégzését biztosítja a központi idegrendszer irányítása nélkül is.

Az előbbieket alapján éreztük jogosnak, hogy a vékonybél mikromotilitásával foglalkozó régebbi vizsgálatainkat (22, 25, 32, 46, 47, 56) olyan irányban fejlesszük tovább, melyet eddig még senki sem tanulmányozott: hogyan változik a bél mikromotorikája sugárhatásra? A kérdés feltevése azért is jogos, mert Kokas és Ludány (28, 29), továbbá nyomukban saját kísérleteink szerint

* A Magyar Élettani Társaság XXVII. vándorgyűlésén (Pécs, 1961. júl. 7.) elhangzott előadás alapján.