

EFFEKT DES IN SUBTOXISCHER DOSIS CHRONISCH ANGEWANDTEN  
DIISOPROPYLFLUOROPHOSPHAT (DFP) AUF DEN CHOLINESTERASESPIEGEL  
DES SERUMS

Ratten bekamen 30 Tage DFP täglicher Dosis von  $\frac{1}{5}$ , bzw.  $\frac{1}{10}$  der  $DL_{50}$ . Demzufolge wurde die Aktivität der Cholinesterase im Serum der Tiere nach *Hestrin* bestimmt. Es konnte festgestellt werden, dass die Ch-Aktivität im Serum der mit subkutanen Gaben subtoxischer Dosis von DFP vergifteten Tiere im Vergleich zu normalen Kontrolltieren zunimmt.

## Inzulin hatása alkohol intoxikált nyulak véralkohol és vércukor tükrére

Írták: Elek Sándor dr., Koczás Ottó dr. orvosszázados, Jánosi Ida dr.,  
Mészáros István

Az utóbbi évek folyamán számos közlemény jelent meg külföldön, néhány pedig hazánkban is, amely az etilalkohol (a továbbiakban: A.) lebontás gyorsításával foglalkozik (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Egyesek, klinikai tapasztalatok alapján felhívják a figyelmet az inzulinra. (1, 4). *Janáki* megemlíti (5), hogy extrém súlyos alkoholkómában beszállított részeg ember 15 E inzulin (a továbbiakban: I.) i. v. beadása után néhány óra múlva saját lábán hagyta el intézetét. Ezen és más hasonló esetben szerzett kedvező tapasztalatai alapján e kezelésmódot igen jónak és követendőnek tartja az alkoholintoxikáció leküzdésében.

A heveny részegség I.-al történő kezelésmódjával hazánkban kétségkívül mások is megpróbálkoztak, noha annak eredményét — tudomásunk szerint — csak *Janáki* fentemlített véleménye (5), *Kaszás* és *Nagy* (4), valamint *Turai* és munkatársai egy-egy gyermekgyógyászati esetének rövid ismertetése dokumentálja (10). Nem ismerünk irodalmunkban olyan állatkísérletes közleményt sem, amely egyidőben tükrözné az A. intoxikáció I. hatására bekövetkező tünetváltozásait, a vér A. és cukorkoncentrációját. Ezen viszonyok ismerete azért is szükséges, hogy felvilágosítást nyerjünk: a részegségben adott I. vércukorszökkenéssel egyidejűleg, vagy anélkül mérsékli-e a vér A. koncentrációját (11). A kérdést tisztázandó kísérleteket végeztünk, amelyek módszerét, eredményeit, valamint ezek megbeszélését az alábbiakban közöljük.

### Módszer, eredmények

Kísérletünkben összesen 20 hím albino nyulat használtunk fel. Az állatok mindegyikénél 4 vérvétel történt, pontosan 20 perces időközökben. Az első, éhomi vérvétel követően minden állatnak 40 ml 40%-os A.-t adtunk gyorsmorszondán; közvetlenül a 2. vérvétel után 10 nyúlnak fülvénába egyenként 10—10 E. I.-t adtunk. A másik 10 állat képezte a kontroll csoportot: ezek

I.-t nem kaptak. Ezen beavatkozásokat a 3., illetve a 4. vérvétel követte. A vérpróbákban a vércukorkoncentrációt — *Hagedorn—Jensen* (21), a véralkohol mennyiségét *Widmark* (22) módszere szerint határoztuk meg. A kontroll, illetve az I.-t is kapott állatok adott időben mért véralkohol és vércukor értékeit az 1., ill. a 2. ábra szemlélteti.

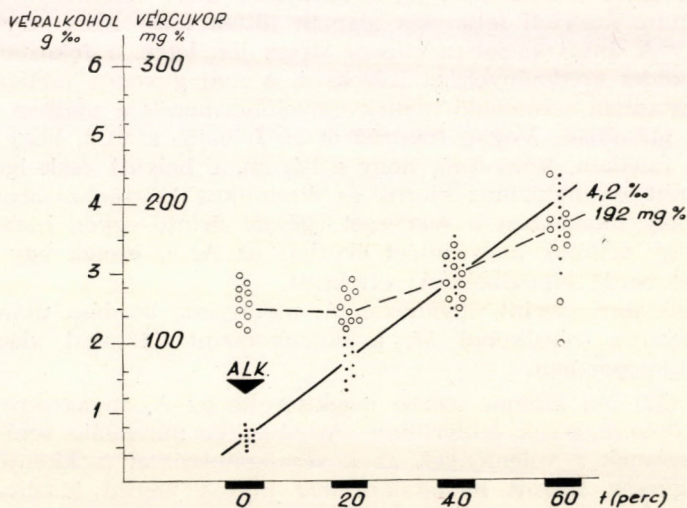
Az állatok klinikai állapotát illetően azt tapasztaltuk, hogy az A. beadása után a kontroll csoport tagjaiban minden esetben durvahullámú nisztagnus fejlődött ki, amely a kísérlet folyamán egyre fokozódott. Minden esetben kóma alakult ki. Ezzel szemben a 2. csoportban, az I. beadása után a már kifejlődött durvahullámú nisztagnus mérséklődött, illetve visszafejlődött. Ezen állatok egyidejű komatozus állapota feltisztult, ataxiásan ugyan, de élénk helyzetváltoztatásra váltak képessé. — A mérgezési tünetek javulása azonban csak átmeneti volt, 30—40 perc múlva az előzetes intoxikációs tünetek ismét kifejlődtek.

### Megbeszélés

Közel azonos felszívódást feltételezve a kísérleteinkben nyert véralkohol-görbe lejtése az A. elbomlás sebességének kifejezője; a meredek görbe lassúbb, a kevésbé meredek gyorsabb elbomlást szemléltet. (A későbbiek folyamán kitérünk arra, hogy eliminációs görbénket miért nem az ilyenkor általában. *Weil* (13) hipoglikémiát, *Hed* (14) eseteink többségében hiperglikémiát centráció elérése idejétől vettük fel?)

1. ábránk szerint A. adása hatására mérsékelt vércukorszint fokozódás jött létre. A kérdést illetően ellentmondásos adatokat találtunk az irodalomban. *Weil* (13) hipoglikémiát, *Hed* (14) eseteink többségében hiperglikémiát ír le típusos diabetoid görbével. A *Kulpe* és *Mallach* (15) által vizsgált egyé-

1. ÁBRA



VÉRALKOHOL ÉS VÉRCUKOR KONCENTRÁCIÓK A KONTROLL-CSORPORT TAGJAIBAN A KÍSÉRLET KÜLÖNBÖZŐ IDŐPONTJAIBAN

nekben az A. beadását követően a vércukorszint igen enyhén emelkedő tendenciát mutatott és másfél óra múlva érte el első maximumát; ettől kezdve az értékek szinuszgörbét írtak le. A 6. órában — a kísérletek végén — nyert értékek nem szignifikánsan, átlag 15%-kal voltak alacsonyabbak, mint kiinduláskor (a szinuszgörbe kezdeti, ill. végső maximumát számolva). Ezen hipoglikémiát szerzők azzal magyarázzák, hogy az A. bénítja az ún. inzulinázt, a májban termelődő és az I.-t bontó enzimet (16). Ennek eredménye lenne a fokozott I. hatás az A. intoxikációban.

[Érdeemes e helyütt megemlíteni: fenti olasz szerzők egyidőben adtak diabéteszeseknek I.-t és A.-t. A bekövetkezett hipoglikémia mértéke nagyobb volt, mint amikor a betegek csak I.-t kaptak. Sőt, 19 közül 16 cukorbetegnél jelentős vércukorszint esés jött létre csak A. bevitel hatására is (17)].

*Klingman* és mtsai (18) A. intoxikált kutyák vérében a vércukor és szérumban kálium szint szignifikáns emelkedését észlelték. Ha ezen állatok az A.-al egyidejűleg ganglionblokkírozó hexametoniumkloridot is kaptak, úgy a hiperglikémia és a hiperkalémia elmaradt. Véleményük szerint az A. hatására fokozódik a mellékvesék adrenalin és noradrenalin elválasztása. Ennek következtében a májból, ill. az izomglikogénből glukoz mobilizálódik. Magyar szerzők munkájából is ismeretes, hogy az adrenalin és noradrenalin a májból káliumot és glukózt szabadít fel (29).

*Fazekas* adrenalektomizált patkányoknál lassúbb véralkohol eliminációt észlelt, mint az intakt A. intoxikált állatok kontrollcsoportjában (19). A maximális véralkohol koncentrációval egyidőben találta legtöbbnek a máj alkoholdehidrogenáz aktivitását és glikogén mennyiségét. A véralkoholszint csökkenésével párhuzamosan csökkent a májban a glikogén mennyisége és az alkoholdehidrogenáz aktivitása. Felteszi, hogy az intoxikáció hatására stressz jön létre, amely olyan fokú, hogy még a mellékveseirtott állatokban is kortizonszabaddításhoz vezet, úgy, hogy eddig ismeretlen mechanizmus révén a különböző szervekhez kötött kortizont mobilizálja.

A nagyszámú és nem ritkán ellentmondásos adatokat tartalmazó közlemények közül azért választottuk ki a fentieket, mert véleményünk szerint ezek megnyugtató kísérleti feltételek alapján jöttek létre. Ezek szerint feltételezhető, hogy A. intoxikációban először stressz jön létre; a fokozott mellékvesekéreg működés eredményeként növekszik a máj glikogén tartalma. Másrészt a fokozottabban termelődő mellékvesevelőhormonok a májban és izomban növelik a glikolizist. Végül, fokozódhat az I. hatás azáltal, hogy az inzulináz aktivitás csökken. Valószínű, hogy e három, e helyütt csak igen vázlatosan ismertetett mechanizmus szoros és dinamikus kölcsönhatásban működik, nem csekély mértékben a szervezet egészét érintő egyéb hatások által befolyásolva. Így érthető, hogy miért okozhat az A. az esetek egy részében hiper-, máskor pedig hipoglikémiás effektust.

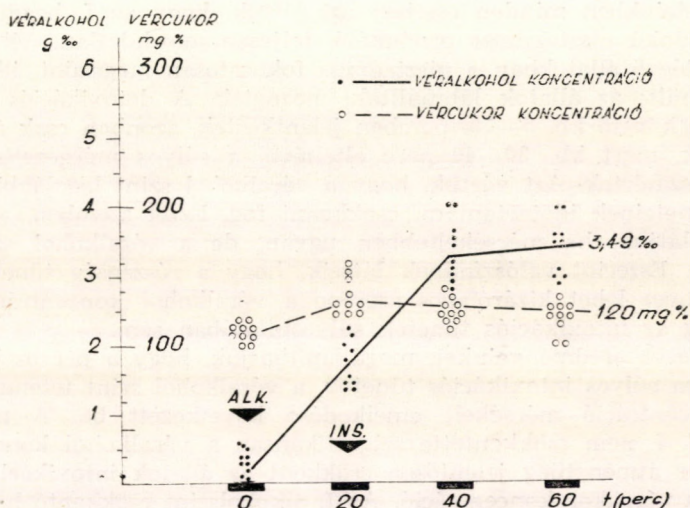
A 2. számú ábra szerint ugyanazon A. mennyiség beadása után az I.-al kezelt állatokban a véralkohol 17, a vércukorszint 7,6%-kal alacsonyabb, mint a kontrollcsoportban.

*Widmark* (12) óta számos szerző megkísérelte az A. anyagcsere és az I. hatás közötti összefüggések felderítését. Azonban ez mindmáig sem sikerült. Nagyon megoszlanak a vélemények az I. véralkoholszintet csökkentő hatását illetően is. Egyesek szerint hatástalan, míg mások szerint kisebb-nagyobb mértékben csökkenti az A. eliminációt (23, 29., ill. 25, 26). Újabban *Newmann* közölt egy kísérletet (20), amelyben 7 kutyának egyenként 3 gr/kg A.-t adott be i. v., 15%-os sóoldatban. 1 E/kg sc. adott I. hatására az A. eliminációja

szignifikánsan fokozódott. Az effektus foka állatról állatra és időről időre változott. Azonban, mint fentebb említettük, másoknak sikerült bizonyítani pontosan az ellenkezőjét: az I. a véralkohol eliminációját nem fokozza. Valószínű, hogy a kísérleti feltételek sokfélesége mellett az is indokolja az ellentmondó eredményeket, hogy az I. hatásmechanizmusa A. intoxikációban nem egységes és azt különböző körülmények befolyásolják.

Ismeretes, hogy az I. fokozza a szöveti cukorfelhasználást. Szoros kölcsönhatásban a vércukorszinttel, ill. a mellékvesék noradrenalin termelésével fokozza az izomglikogén képzését; diabeteszes állatban fokozza, normálban csökkenti a májglikogént (27). Magyar szerzők mutattak rá először, hogy I. gátolja a máj glikogenezisét (29). *Willee* és *Hastings* mutatták ki (30), hogy *in vitro* fokozza a piroszőlősav felhasználását. *Flock* és *mtsai* (31) szerint

2. ÁBRA



VÉRALKOHOL ÉS VÉRCUKOR KONCENTRÁCIÓK AZ INSULINT IS KAPOTT ÁLLATOKBAN A KÍSÉRLET KÜLÖNBÖZŐ IDŐ - PONTJÁBAN

viszont az I. a piroszőlősav anyagcseréjét élőben nem befolyásolja. *Cori* és *mtsai* (32) szerint az I. fokozza a hexokináz működését, ezáltal gyorsítja a glikolizist( későbbben *in vitro* mutatták ki, hogy gátolja a hexokináz és antagonistákat. Az izomhexokináz aktivitását ui. a hipofízis és mellékvesekéreg kivonatok gátolták. A hipofizektomizált és adrenalektomizált állatok ezért érzékenyebbek az I.-ra és emiatt fokozódik hexokináz aktivitásuk (27, 32).

Fentiek alapján feltételezhető, hogy akut A. intoxikációban az I. eliminálja a stress, illetve a mellékvesekéreg létrehozta hexokináz gátlást, aminek eredményeképpen fokozódik a cukorfelhasználás a szövetekben, a vércukor koncentráció csökken( meggyorsul a glikolizis fermentatív fázisa: több piroszőlősav keletkezik (33, 34).

Fokozódik az alkoholból történő glikogén képzés is. *Matunaga* (35) ugyanis a tiroxinnal mobilizálható glikogén raktárok kiürítése után kísérleti állatoknak A.-t adagolt. Azt látta, hogy nagy adagok hatására hiperglikémia jött létre, ami viszont elmaradt a szplanchnikusok átvágására. Egyidejűleg

fokozódott a máj glikogén tartalma. Az alkoholból tehát glikogén képződött. Utóbbi jelenséget egyébként megerősítik *Westerfeld* és *Schulmann* izotóp vizsgálatai is (36).

Érthető, hogy különféle körülmények (tápláltság foka, az előzetesen bevitt tápanyagok minősége, esetleges éhezés, vagy annak időtartama, a glikogén raktárak telítettsége, a hipofízis mellékvesekéreg rendszer, a májműködés aktuális állapota, az alkoholbevitel módja, időtartama, a bevitt alkohol mennyisége, stb.) nem csekély mértékben befolyásolják az I.-ra adott választ az A. intoxikáció állapotában.

Amint azt fentebb említettük, az A.-t nem i. v. adtuk. Tisztában voltunk azzal, hogy a felszívódás mértéke befolyásolhatja a kialakuló véralkohol koncentrációt. Mégis ezt a módszert választottuk, hogy választ nyerhessünk az I. alkohol eliminációra kifejtett hatásán kívül arra is, hogy vajon a klinikai detoxikációhoz szükséges-e a véralkohol koncentráció csökkenése?

Kísérleteinkben minden esetben azt láttuk, hogy az I. beadása után az eddig nagyfokú nisztagmust produkáló, teljesen mozdulatlan, néha már terminálisan légző állatokban a nisztagmus fokozatosan megszűnt, illetve lényegesen enyhült; az állatok lábraálltak, mozogtak. A detoxikációs tünetek az I. beadását követő kb. 5—10. percben jelentkeztek, azonban csak átmenetinek bizonyultak, mert kb. 30—40 perc elteltével a súlyos mérgezettségi állapot tünetei visszatértek. Azt vártuk, hogy a véralkohol szint legalábbis a detoxikálódás tüneteinek időtartamára, csökkenni fog. Ezzel szemben, amint ezt 2. ábránkon látjuk, ha mérsékeltebben ugyan, de a véralkohol szint tovább emelkedett. Eszerint valószínűnek látszik, hogy a részegség tüneteinek enyhítésében nem lehet kizárólagos szerepe a véralkohol koncentrációjának, és feltehetőleg az intoxikációs tünetek súlyosításában sem.

Összegezve eredményeinket, megállapíthatjuk, hogy a per os bevitt alkohol hatására súlyos intoxikációs tünetek, a véralkohol szint tetemes és a vércukor koncentráció mérsékelt emelkedése következett be. A mérgezésben adott 10 E. I. nem csökkentette szignifikánsan a véralkohol koncentrációját. Ugyanakkor átmenetileg jelentősen csökkent az állatok intoxikációs állapota. Csökkent a vércukor koncentráció. Az I. alkoholszint csökkentő hatása lényegét a hexokináz gátlás gátlásában, a glikolízis fermentatív fázisa gyorsításában, ezen keresztül az alkohol elégetéséhez szükséges több piroszőlősav keletkezésében látjuk. Jelenleg nem tudjuk megmagyarázni, hogy miért csökkent az intoxikáció szervezeti tünetei anélkül, hogy a véralkohol koncentráció csökkent volna.

## ÖSSZEFOGLALÁS

10 E. I. hatására 10 db. alkohol intoxikált albino nyúl véralkohol koncentrációja 17%-kal, vércukor koncentrációja 37,6%-kal volt alacsonyabb, mint az I.-al nem kezelt 10 db, hasonló állatból álló kontroll csoporté. Az intoxikációs tünetek visszafejlődési foka nagyobb mérvű volt, mint ez a véralkoholszint csökkenéséből várható lett volna.

E közlemény lektorálása idején jelent meg az Orvosi Hetilap 1964/10. számában dr. Pogáts Gábor és munkatársai közleménye, amely a témát más oldalról világítja meg, ill. egészíti ki.

1. *Barta*: Kísérletes Orvostudomány, 10:518, 1958. — 2. *Polson*: Clinical Toxicology. (English University Press, 1959.) — 3. *Solms*: Klinische Psychiatrie. (Singer, 1960.) — 4. *Kaszás, Nagy*: Orvosi Hetilap, 102:1249, 1961. — 5. *Janáki*: Orvosi Hetilap 102:2549, 1961. — 6. *Issekutz*: Gyógyszertan (III. kiadás.) — 7. *Majczak*: Neurol. Neurochir. Psychiatr. 10:363, 1960. — 8. *Turai, Cserháti, Kelemen, Somogyi*: Orvosi Hetilap 102:2543, 1961. — 9. *Fazekas*: Kísérletes Orvostudomány, 15:176, 1963. — 10. *Fazekas*: Kísérletes Orvostudomány, 13:361, 1960. — 11. *Id. Issekutz*: Személyes közlés. — 12. *Widmark*: Die Theoretischen Grundlagen und die praktischen Verwandbarkeit der gerichtmedizinische Alkohol bestimmung. (Urban, Schwarzenberg, Berlin, 1932.) — 13. *Weil és mtsai*: Bull. Soc. Med. Hop. Paris 76:32, 1960. — 14. *Hed*: Acta Med. Scand. 162 (III):195, 1958. — 15. *Kulpe, Mal-lach*: Zsch. für Klin. Med. 156:252, 1961. — 16. *Panzini, Mazzone*: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 28:659, 1952. — 17. *Panzini, Casaula*: Omnia Med. (Pisa), 30:93, 1952. — 18. *Klingmann és mtsai*: Quarterly J. Stud. of Alcohol, 19:543, 1958. — 19. *Fazekas*: Kísérletes Orvostudomány, 15:381, 1963. — 20. *Newmann és mtsai*: Quarterly J. studies of Alcohol, 20:213, 1959. — 21. *Hagedorn H. C.*: Holstrom B. and Jensen N. Hospitalstidende 78:1193, 1935. — 22. *Widmark*: Bioch. Z. 270:297, 1934. — 23. *Greenberg*: Quart. J. Stud. of Alcohol, 3:347, 1942. — 24. *Newmann és mtsai*: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 69:415, 1948. — 25. *Harger, Hulpieu*: J. Pharmacol and Exper. Therap. 54:145, 1935. — 26. *Loomis*: Quart. J. Stu. of Alcohol, 11:527, 1950. — 27. *Duncan*: Diseases of Metabolism. (Saunders, 1954.) — 28. *Issekutz, Szende*: Bioch. Zsch. 272:412, 1934. — 29. *Endrődy, Martin, Nagy*: Kísérletes Orvostudo-mány, 1952/I:1. — 30. *Villee, Hastings*: J. Biol. Chem. 179:673, 1949. — 31. *Flock és mtsai*: J. Biol. Chem. 125:49, 1938. — 32. *Cori, Coliwick, Slein*: J. Biol. Chem. 168:583, 1947. — 33. *Stuhkauf, Neumeier*: Med. Klin. 46:591, 1951. — 34. *Johanns-meier és mtsai*: Klin. Wsch. 32:560, 1954. — 35. *Matunaga*: Tohoku J. of Exp. Med. 44:130, 1942. — 36. *Westerfeld, Schulmann*: Quart. J. Stud. of Alcohol, 20:439, 1959.

*Д-р Ш. Элек, капитан мед. службы д-р О. Коцкаш, д-р И. Яноши, И. Месарош:*

#### ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА УРОВЕНЬ АЛКОГОЛЯ И САХАРА КРОВИ У ОТРАВЛЕННЫХ АЛКОГОЛЕМ КРОЛИКОВ

Под влиянием 10 Е инсулина у 10 альбинокроликков, отравленных алкоголем, концентрация алкоголя в крови на 17%, сахара в крови на 37,6% были ниже чем в группе контроля из 10 кроликов, не получавших инсулина. Степень обратного развития симптомов интоксикации превышала ожидаемой на основе уменьшения уровня алкоголя в крови.

*Dr. S. Elek, Dr. O. Koczkaš, Hauptm. d. Med. D., Dr. I. János, I. Mészáros:*

#### INSULINWIRKUNG AUF DEN BLUTALKOHOL- UND BLUTZUCKERSPIEGEL BEI ALKOHOLVERGIFTETEN KANINCHEN

Im Vergleich zur Kontrollgruppe von 10 Kaninchen ohne Insulinbehandlung, nahm bei 10 Albinokaninchen, die nach vorhergehender Alkoholintoxikation mit je 10 E Insulin behandelt worden waren, die Konzentration des Blutalkohols um 17%, die des Blutzuckers jedoch um 37,6% ab. Die Symptome der Intoxikation verbesserten sich rascher, als es aus dem Abnahmegrad des Blutalkoholspiegels zu erwarten würde.