

A DEXTRÁN HATÁSA A VERKÉMIAI ÉRTÉKEKRE ÉS ANNAK TÁROLÓDÁSA
A SZERVEZETBEN.

Doktori értekezés.

Készítette:

Sajtos Lajos
okl. vegyész.



Diss. B. 481



Tartalom jegyzék.

Bevezetés.	4.
I. A vér összetétele.	6.
I. 1. Lipoidok.	7.
I. 1. a. Összlipoidok.	8.
I. 1. b. Koleszterin.	9.
I. 1. c. Foszforlipoidok.	10.
I. 2. Plazmafehérjék.	11.
I. 3. Lipoproteinek.	13.
II. Dextrán okozta vérkémiiai változások.	14.
II. 1. Szignifikáns különbség számítása.	16.
II. 2. Szérum koleszterin.	19.
II. 3. Összlipoidok.	21.
II. 4. Szérumkalcium.	26.
II. 5. Lipoidfoszfor.	27.
II. 6. Vércukor.	29.
II. 7. Atherogen-index.	29.
II. 8. Dextrán.	30.
II. 9. Szérumfehérje és lipoprotein frakciók.	31.
II. 10. pH. és szérumlipoid-jódszám változások.	38.
III. Vérkémiiai változások a dextránnal gátolt kísérletes koleszterinsclerosisban.	40.
III. 1. Módszerek.	42.
III. 2. Jellemző kémiai változások.	46.
III. 3. A szervek dextrán és koleszterin tartalma.	53.
III. 4. Az aortafal vizsgálata.	59.

IV.	A dextrán tárolódása a szervezetben.	65.
V.	Az atherosclerosis és vérkémiái értékek közti kapcsolat.	67.
VI.	Dextrán és az atherosclerosis viszonya.	70.
VII.	A dextrán antiatherogén effektusa és a ha- tás mechanizmus kérdése.	73.
VII. 1.	A vizelet koleszterin tartalmának változása.	74.
VII. 2.	Pajzsmirigy működés és a dextrán antiathe- rogén hatása közti kapcsolat.	75.
VII. 3.	Dextrán és hisztaminhatás kapcsolata.	80.
VII. 4.	Dextrán - heparinhatás.	81.
VII. 4. a.	Clearing vizsgálat.	82.
VII. 4. b.	Heparin tartalom változása.	83.
VII. 4. c.	Protaminszulfát hatása a dextrán okozta vérkémiái változásokra.	88.
	Összefoglalás.	94.
	Zusammenfassung.	97.
	Irodalom.	98.

B e v e z e t é s .

A dextrán egy magas molekulásúlyú poliszacharida, amelyet glukoze egységekből egyes mikroorganizmusok építenek fel. Először mint szennyeződést izolálták a cukoriparban. A feldolgozatlan, nyers dextrán vízben csak részben oldódik, azaz így nyert anyag nagyon viszkozus és molekulásúlya több millió. Elektromos áram hatására a pozitív elektroda irányában lassu elektroforetikus migrációs készséget mutat. Gondos ellenőrzés alatt végzett részleges hidrolízis során, olyan dextránt lehet kapni, amelynek molekulásúlya 100 000 - 200 000 között van és amely a kapilláris falán lassan átdiffundál.

A dextránmolekulák a vérfehérjékhez hasonlóan polidiszperzrendszerként képeznek. Egyes molekulák a szérumfehérjékkel azonos nagyságúak, mások kisebbek mint a szérum albumin, amelyek a legkisebb molekulásúlyuak a plazmafehérjék között. Valószínűleg a fibrinogénénél, a vérfehérje legnagyobb molekulájánál nagyobb molekulát is tartalmaz. Ingelman Siegbann /31,32/ szerint a dextránmolekula hozzávetőleges vastagsága az elektromikroszkop maximális feloldóképessége mellett 30-100 Å. A dextránnak plazmapótszerként való alkalmazása különösen a második világháború második felében terjedt ki. 1945-ben az amerikai hadsereg külön orvosi és vegyi kutatócsoportot küldött Svédországba a dextrán előállításának

és klinikai felhasználásának tanulmányozására.

Grönwall /23/ és munkatársai plazmapótszerként a dextrán módosított 6 %-os oldatát javasolták, aminek kolleoid ozmózisos nyomása 300-400 viz mm, vagyis azonos a normál plazmáéval. Az izoelektromos pontja pH 5,9-6,1, nitrogéntartalma 0,003-0,01 mg/ml, viszkozitása 3-4 Ostwald viszkoziméterrel mérve 37 C°-on.

Sorensen /47/ szerint a dextrán jobb, ha a dextránmolekulában levő biológiailag aktív aldehid csoportot, hidroxid csoporttal helyettesítik. Ilyen készítményeket hoz az angol Glaxolaboratórium, Infudex, Intradex, Plazmodex néven forgalomba. A parenteralisan adott dextrán hatását és viselkedését beható vizsgálat tárgyává tette Grönwall és Ingelman /24/. Hidrolizálatlan 1-3 %-os dextrán oldatot nyulakba injiciáltak és tartós albuminuria lépett fel. Ismételt injekciók anuriához és halálhoz vezettek. A részben hidrolizált 100 000 - 200 000 molsúlyu dextrán kedvező hemodinamikai hatást fejt ki, és biztonságosan adható.

Hueper /29/ 1945-ben megjelenő arteriosclerosissal foglalkozó referátumában külön fejezetben tárgyalja a magasmolekulasúlyu poliszacharidák és az arteriosclerosis kapcsolatát. E kérdésben ugyan meghatározott álláspontot nem foglal, de a magasmolekulasúlyu poliszacharidák fiziologiás hatását a koleszterinsclerosishoz hasonlítja, és mint atherogen anyagot említi. Miután a

dextrán mint plazmapótszer áll előtérben a rendelkezésre álló irodalomban, a dextrán és érelmeszesedés viszonyával foglalkozó vizsgálatokat nem találtunk. Csupán Mollison /40/ említi meg, hogy a dextrán szérunkoleszterinszint csökkentő hatása eléggé hosszantartó. Ezen eltérő és ellentmondó adatok, valamint az ilyen irányú megfigyelések csekély száma indított minket arra, hogy vizsgálat tárgyává tegyük a dextránnak, mint magas molekulásulyu poliszacharidának és az atherosclerosisnak kölcsönös viszonyát, valamint a dextránnak a szervezetben való tárolódását.

I. A v é r ö s s z e t é t e l e .

A felnőtt embernek kb. 5 liter vére van, amely nagyobb részben a keringésben szerepel, kisebb részben az egyes szervekben helyezkedik el. A vér szárazanyagtartalma 17 %, ami az egész emberben 350 g.-ot jelent. Ha a frissen levett vér alvadását meggátoljuk /pl. heparinoldat hozzáadásával/ és a vért centrifugáljuk, akkor egy tiszta opálos színű felső oldatra, a plazmára-, és a kiülepedő alakos elemekre válik szét. Az alakos elemek tömegének tulnyomórésze vörösvértest. A lecentrifugált vérben a vörösvértestek vannak alul, és erre ülepednek ki vékony rétegben a fehérvérsejtek.

Ha a levett vért engedjük megálvadni, akkor az alvadás

után néhány orával azt látjuk, hogy az alvadék összehúzódik és a plazmához hasonló tiszta folyadék helyezkedik el az alvadék felett, amely arról könnyen leönthető. Ez a folyadék a szérum, amelynek összetétele megegyezik a plazma összetételével, de természetesen az előbbi nem tartalmazza a fibrinogen nevű fehérjét, mert ez alvadásakor fibrin alakjában kiválik.

A vér legfontosabb anyagainról képet ad az alábbi táblázat:

Haemoglobin	150 g/l teljesvér
Vörösvértestek egyéb fehérjéi	6 "
Plazmafehérjék	40 "
Glükóz	1 "
Anorganikus sók	0,9 "
Nem fehérje, nitrogéntartalmu anyagok	0,75 "
Lipoidok	0,56 "
Poliszacharidok	0,3 "

1./ Lipoidok.

Emésztés során a lipoidok részben hidrolizálnak, részben hidrolizálatlanul haladnak át a bélfalon, s így a véráramba kerülnek. Egy idő után a szervezetbe jutott zsírok és a többi lipoid is átalakulnak, vagyis a szer-

vezetben intenzív lebontás és szintézis állandó folyamatban vesznek részt.

Már régen megállapították, hogy a szervezetben szénhidrogénekből könnyen képződnek lipoidok, fordítva nem, vagy csak igen csekély mértékben, a zsírolebomlásból keletkező glicerinnél. A lipoidok fizikai-kémiai szempontból rokon anyagok, az élő szervezetben, az anyagcseréjükben is sok közös vonás van, bioszintézisük is azonos úton indul el, de funkciójuk nagyon különböző.

A lipoidokat vízben való oldhatatlanságuk és bizonyos organikus oldószerekben /éter, kloroform, benzol/ való oldhatóságuk jellemzi. Diagnosztikai szempontból fontos a vér összes lipoidjainak, továbbá a foszforlipoidoknak és a koleszterinnek meghatározása.

a./ Összlipoidok:

A vérszérum összlipoidjai legnagyobb részt neutrális zsírokból, továbbá foszforlipoidokból és szteránvázis vegyületekből állnak, mely utóbbi szabad koleszterinnél és koleszterin-észterekből áll.

Az összlipoidok meghatározására régebben csak extrakciós eljárások voltak ismeretesek, amelyekben az éterben oldódó lipoidokat gravimetriánál, vagy titrimetriánál határozták meg. Klinikai célra alkalmas nefelometriás eljárást Kunkel írt le/36/, mely hozzávetőleges tájékoztatásra alkalmas. A Kunkel-féle összlipoid meghatározás elve az, hogy a szérumot nátriumklorid-fenol

reagenssel hígítjuk, és a kicsapódó összalipoidok által okozott zavarosságot fotométerrel mérjük.

Aránylag egyszerű és sokkal pontosabb eljárást ujabban Swahn /48/ dolgozott ki, amelynek elvi menete a következő: a szűrőpapírra szárított savót sudán-fekete alkoholos oldatával festjük, hig alkohollal mossuk, a papírcsikot megszáritjuk. A szűrőpapírról a festéket ecetsavas alkohollal eluáljuk, az eluáló folyadékot fotometrián mérjük. A szűrőpapíron megkötődött festék mennyisége mértéke a vérben levő lipoidoknak.

b./ Koleszterin:

A koleszterint először Chevrene epéből izolálta, Később állati agyvelőben, napjainkban pedig egyes mikroorganizmusokban is felfedezték. Érdekes tulajdonsága a koleszterinnek, hogy a digitonin nevű szaponinnal molekula vegyületet alkot, mely tulajdonsága a meghatározásában játszik szerepet.

A koleszterin biokémiai hatásai a meghatározott térszerkezettel függnek össze. 8 asszimetria centrum van benne, tehát $2^8=256$ különböző izomér lehetséges. A cisz-transz izoméria lehetőségek az oldallánctól függően alakulnak ki.

A gyakorlatban alkalmazott koleszterin meghatározások a koleszterinnek a 3. szénatomon levő hidroxil csoport reakcióját használják ki.

Ferrikloridos reakció: jégecetben oldott igen hig ferri-

klorid oldattal kénsavas közegben a koleszterin élénk ibolya színű komplex vegyületet ad, mely színerősség a koleszterin mennyiségétől függ és fotometrálni lehet.

Ez a koleszterin meghatározás vérszérumból különösebb előkészületet nem igényel, vagyis a szérumból nem kell kiextrahálni a lipoidokat, de a sok zavaró anyag jelenlétében a meghatározás csak tájékoztató jellegű.

Pontosabb meghatározást szolgáltat a Lieberman-reakció, Rappaport /41/ módosítása alapján: A vérszérumból a koleszterineket alkohol-éter elegyével kiextrahálva, az oldószert elpárologtatva, a koleszterint kloroformmal oldjuk. Majd ecetsavanhidrid és kénsavval keletkező reakció alapján a kapott színerősségből a koleszterin mennyiségére lehet következtetni. Ugyanezen módszerrel meg van a lehetőség külön a koleszterin észterek meghatározására is, ha először a szabad koleszterineket digitoninnal kicsapjuk, ami kloroformban nem oldódik.

c./ Foszforlipoidok:

A foszforlipoidok molekulájukban glicerinnal zsírsavésztereken kívül foszforsavat és nitrogéntartalmú vegyületet is tartalmaznak. Legfontosabb közülük a lecitin. A foszforlipoidok meghatározására a szérumot alkohol-éter keverékével kirázzuk, szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot kénsavval és hidrogénperoxiddal roncsoljuk. Így az elroncsolt lipoidból maradt fosz-

fort, illetve foszfátot határozzuk meg, ammoniummolibdátal. Ammoniummolibdátal a foszfátok foszformolipdénsavat adnak, mely redukálószer hatására molibdénkéké alakul át. A keletkezett molibdénké szinerósség a foszfát tartalommal arányos.

2./ Plazmafehérjék.

A vérplazma összfehérje tartalma 6-8 % között ingadozik, amelyek a vérplazmában oldott állapotban vannak jelen. A plazmafehérje tartalmának vizsgálata azt mutatja, hogy itt számos fehérje keverékről van szó. A különböző vizsgálati módszerek bizonyos frakciókat különböztetnek meg, s a módszertől függően más és más fehérjék kerülnek egy frakcióba. Az egyre tökéletesedő módszerek mindig több és több frakcióra képesek szétválasztani ezeket a fehérjéket. Régebben a plazmafehérjéket nátriumszulfáttal történő kisózás révén választották szét. Ha a plazmához 37 C°-on annyi telített nátriumszulfátot adunk, hogy 21,5 g. nátriumszulfát legyen 100 ml-ben, az kicsapja oldatából a globulinokat és oldatban marad az albuminnak nevezett frakció. A véralvadásban szereplő fibrinogén, a globulinokkal csapódik ki, sőt azok közé a fehérjék közé tartozik, amelyek a legkisebb mennyiségű sóval csapható ki.

Ez a frakcionálási módszer a klinikai diagnosztika szem-

pontjából igen hasznos volt, mert segítségével meg lehetett határozni, egyrészt a plazmafehérjék abszolút mennyiségét, másrészt ezen belül az albuminok és globulinok arányát, az u.n. A/G hányadost.

Egészen új szempontokat vezetett be a plazmafehérjék szétválasztásánál az elektroforézis alkalmazása. A papirelektroforézis a plazmafehérjék több frakcióra való elválasztását és relatív mennyiségük kiértékelését teszi lehetővé. Elektroforézis közben a különböző elektromos töltéssel bíró, pontosabban a töltés/molsúly arányában különböző fehérjék, más és más sebességgel vándorolnak. Tehát a puffer oldattal átitatott szűrőpapírra csepegtjük a fehérje oldatot és a papír két végét a pufferoldatot tartalmazó edénybe mártjuk, majd egyenáramot vezetünk át rajta. Az áram hatására lugos közegben a fehérjék az anód felé vándorolnak. Megfelelő idő múlva az árambehatást megszüntetjük, a papírcsikban különböző sebességgel elvándorolt fehérjéket megfestjük és a festékoldatok intenzitásából következtetünk a megfelelő fehérjefrakciók relatív, sőt abszolút mennyiségére.

Elektroforetikus analízissel meghatározott fehérjefrakciók megoszlása citrát-plazmában:

	g/100 ml plazmában	összfehérje %
Összfehérje	6,03	100
Albumin	3,32	55
Alfa-globulin	0,84	14

Béta-globulin	0,78	13
Gamma-globulin	0,66	11
Fibrinogén	0,43	7

Az albuminok molekulaszuk szerint a legkisebb /kb. 69 000/ tömegét tekintve a legnagyobb frakciója a plazmafehérjéknek. Vizben jól oldódó fehérje, igen sok poláros disszociálható oldalláncot tartalmaz, és ezért vándorol elektroforetikusán a leggyorsabban. Ugyancsak a poláros jellegű oldalláncok túlsúlyának tulajdonítható az albumin az a sajátja, hogy a különböző anyagokat megköti és így a vérben szállítani képes. Legjelentősebb szerepe a plazma albuminoknak a vízháztartásban van.

A globulinokat általában nagyobb molekulaszuk és vízben való oldhatatlanságuk jellemzi. Híg sóoldatban oldódnak, de oldataikból aránylag alacsonyabb sókoncentráció mellett válnak ki, mint a vízben jól oldódó albuminok.

3./ Lipoproteinek.

A lipoproteinek tulajdonképpen a plazmafehérjék lipoid szállító frakciója, ugyanis a lipoidok vízben nem oldódnak. A lipoidok fehérjével nem kapcsolt alakban csak a lipémiás plazmában fordulnak elő, nagyobb mennyiségű lipoidnak a táplálékkal való felvétele után. A teljesen tiszta nem lipémiás vér jelentős mennyiségű lipoidot

tartalmaz fehérjékhez kötve a lipoproteinekben.

A lipoproteinek tehát fehérje és zsírszerű anyag komplexei melyek vízben oldódnak, vagyis szerkezeti felépítésük olyan, hogy belül vannak a lipoid /neutráliszsír, koleszterin, foszforlipoid/ molekulák és kívül ezt borítja a fehérje rész.

A lipoproteinek elektroforézis során két frakcióra bontanak, az alfa és béta lipoproteinekre. Az alfa-lipoproteinek frakciója kb. 200 000 molsúlyu fehérjét tartalmaz /vizmentes molekulára számítva/ amelyben fehérjéhez kötve foszforlipoidokat és koleszterineket találunk. A kétféle lipoid moláris aránya 1:1. A koleszterin ami fehérjéhez kötve van részben szabad, részben észteresített koleszterin. A béta-lipoproteinek molsúlya 1 300 000, és 75 % lipoidot és 25 % fehérjét tartalmaz. A kialakult elképzelés szerint az óriás molekula 850 molekula neutrális zsírt, 750 koleszterinésztert, 250 molekula szabad koleszterint és 400 molekula foszforlipoidot tartalmaz. A lipoproteinek összetétele meglehetősen állandó, következésképpen a fehérjék és lipoidok között valamilyen specifikus kapcsolódásnak kell lenni.

II. D e x t r á n o k o z t a v é r k é m i a i v á l t o z á s o k .

Először Mollison /40./ számolt be a dextránnak az emberi vér koleszterint csökkentő hatásáról. Több esetben megfi-

gyelte, hogy az általa több napon át adott esetenként közel 500 ml-nyi dextrán hatására, röviddel az infúzió után a koleszterinszint nagyfoku csökkenése jön létre, mely az infúziót követően több hétig fennálló. Már Mollison is felveti annak a lehetőségét, hogy megfigyelése független a dextránnak vérhígító tevékenységétől, amit eseteiben azzal igazol, hogy alacsony koleszterinszint hosszú ideig fennáll.

A dextránnak mint magasmolekulasúlyu poliszacharidának az emberi vér kémiai értékeire gyakorolt hatását szemlélve, vizsgálat tárgyává tettük, a szérum koleszterin, összlipoid, foszforlipoid, kalcium, vércukor, továbbá a szérumfehérje frakciók és a lipoprotein frakciók változását. Ezenkívül megvizsgáltuk a szérum pH és a szérum lipoid jódszámnak változását is.

Vizsgálatainkat 45-65 éves érelmeszesedésben szenvedő férfin és nőn végeztük. A betegek hét napon át a Glaxo-laboratórium által gyártott és Intradex néven forgalomba hozott, 80 ml. 6 %-os dextrán intravénás adásában részesültek. A használt Intradex jellemző adatait a Gyógyszertári Központ Gyógyszerismertető Orvostudományi Osztálya közlése szerint az alábbi táblázat tartalmazza:

Dextrán g/100 ml.	6,29-6,35
Nátriumklorid "	0,94-0,86
Nitrogén "	1,00
Relativ viszkozitás	4,10-5,40

Sűrűség	1,025-1,026
pH	6,90 -7,00
Átlag molekula méret	75 000 $\pm$ 10 %

10 ember kontrollként szolgált, akik ugyan ilyen mennyiségű fiziológiás konyhasót kaptak, szintén intravénásan. A fentebb említett vérkémiail értékek meghatározását a kísérlet megkezdésekor, az Intradex beadása előtt és a kezelés 8. napján, 24 órával az utolsó injekció beadása után vizsgáltuk vénás vérből. A kísérlet végén az előbbieken említett vérkémiail értékeken kívül meghatároztuk a szérum dextrántartalmat is. Nyolc esetben a kezelést követő harmadik hét múlva a szérum koleszterin meghatározást ismételten elvégeztük.

A mérési adatok statisztikus számítását, az u.n. szignifikancia próbát is meghatároztuk.

1./ Szignifikáns különbség számítása.

A kapott kísérleti eredményeknek az alábbi képlet segítségével kiszámítottuk szórását, majd ezek ismeretében meghatároztuk a középértékek szórását. /5./

$$S\bar{x} = \frac{S}{\sqrt{n}}, \quad S = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{\sqrt{n-1}}$$

A képletben szereplő :

"S" az egyes értékek szórását

"S $\bar{x}$ " a középértékek szórását

"n" az esetek számát

"x" az egyes értékeket

" $\bar{x}$ " a középértéket jelenti

A középértékek szórása $/Sx/ \pm$ előjellel bír.

A legfontosabb kérdés, hogy a két kísérleti sorozat között talált különbség szignifikáns e, vagyis pusztán csak véletlen közreműködése folytán kapunk a kísérlet során változó eredményt. Ennek eldöntésére a "t" próba ad választ, azaz az esetek mekkora hányadában kapnánk az észlelt, vagy annál nagyobb eltérést, pusztán csak véletlen folytán. Vizsgálatainkban mi is, mint általában a kutató munkában szokásos, 5 %-os arányt vettük a szignifikancia határának.

Szignifikánsnak tehát akkor tartunk egy különbséget, ha azonos feltételek mellett, az esetek kevesebb mint 5 %-ban kapunk a kísérleti sorozatokban látott, vagy annál nagyobb különbséget, pusztán véletlen folytán, tehát úgy, hogy beavatkozásunk hatástalan. Ezt az esélyt "p"-vel jelezve úgy szokás feltüntetni, hogy $P < 0,05$.

A "P" érték kiszámításához szükség van az u.n. "t" értékre, aminek ismeretében táblázatból kikereshetjük a P-t.

$$t = \frac{\bar{x}}{\sqrt{\frac{s^2}{n}}}, \quad \bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

$$\frac{s^2}{n} = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n / n - 1}$$

Ahol " $\bar{x}$ " = a kísérleti sorozat átlaga

"n" = az esetek száma

" $\sum (x - \bar{x})^2$ " az egyes tagok átlagától való eltérések nézetének összege.

Ezzel a képlettel az egyetlen csoport átlagának szignifikanciáját számítjuk ki. Tehát a beavatkozás előtt és után mért adatok különbségei egy kísérleti sorozatot alkotnak, amely ha szignifikánsan különbözik 0-tól, a beavatkozás hatásosnak mondható. Az ilyen módon vezetett kísérletnél minden adat önmaga kontrollja.

Jelen kísérleti munkákban nem minden esetben tudtuk a szignifikancia számítását elvégezni. Egy kísérlet során vérvizsgálatot lehet végezni beavatkozás előtt és után, ez esetben valóban minden adat önmaga kontrollja, de pl. kísérleti nyulak szerveinek vizsgálatát nem lehet beavatkozás előtt és után is vizsgálni. Ilyen esetben a két kísérleti sorozat átlagának összehasonlítását kellett elvégezni, tehát a beavatkozási változást, kontrollcsoport-hoz kellett összehasonlítani. Itt is a "t" próbát használtuk csak egy módosított képlettel.

$$t = \frac{x - \bar{x}'}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

$$s^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2 + \sum (x' - \bar{x}')^2}{/n_1 - 1/ + /n_2 - 1/}$$

ahol $\sum x$ az egyik, $\sum x'$ a másik sorozat tagjainak összegét jelenti.

$\bar{x}$ az egyik, $\bar{x}'$ a másik sorozat átlaga.

n_1 az egyik, n_2 a másik sorozat tagjainak száma.

2./ Szérum-koleszterin.

A szérum-koleszterin meghatározására az egyszerű ferrikloridos színreakción alapuló módszert nem találtunk kielégítő pontosságúnak, és ezért a Rappaport által módosított Lieberman reakcióval végeztük a kísérleteket. Vizsgálataink során a szabad koleszterint és a koleszterinésztereket nem választottuk szét, hanem együttesen az összkoleszterin mennyiségét határoztuk meg. A vizsgálathoz 1 ml jól lecentrifugált és friss szérumot használtunk, amelyet 25 ml-es rázóhengerben levő kb. 15 ml alkohol:éter = 3:1 arányu elegyéhez adtuk. Az elegyet jól összeráztuk és 30 másodpercre forró vízfürdőbe tettük, majd hűtöttük, és alkohol-éter elegyével 25 ml-re töltöttük fel. A csapadékos folyadékot szűrtük, és 10 ml. szűrletet kis főzőpohárban szárazra pároltunk. A száraz maradékot 10 ml kloroformban oldottuk és szűrtük, majd 5 ml. szűrletet csiszoldugós kémcsőbe mérve 2 ml ecetsavanhidridet és 0,1 ml cc. kénsavat adtunk hozzá. Ezután a csöveket 37 °C-os termosztátba 20 percre betettük, ahol a reakció lejátsszódott és az oldat a koleszterin mennyiségétől függően zöltszínű lett, amit Pulprich-fotóméterben S_{61} -es színszűrő használata mellett fotometráltunk.

Vak oldatnak 5 ml tiszta kloroform, 2 ml ecetsavanhidrid és 0,1 ml kénsav elegyét használtuk. A mért extinkciók kiértékeléséhez kalibrációs görbét készítettünk p.a. ismert töménységű koleszterin kloroformas oldatával.

A vizsgált 15 beteg szérum koleszterin tartalma a kísérlet megkezdése, vagyis a dextrán adása előtt, a normál fiziologiás értéknél nagyobbak adódott, mint érelmeszesedésben szenvedő betegeknél általában várható is volt. Az alkalmazott 7 napos dextránkezelésre a vizsgált egyének koleszterinszintje csaknem valamennyi esetben kifejezett csökkenést mutatott. 12 betegnél a csökkenés nagyfokú volt, míg 3 esetben lényegesen nem változott a koleszterin értéke. A koleszterincsökkenés mértéke 55-184 mg % között változott, ami a középértékek alapján 90 mg % /43 %/ koleszterin csökkenésnek felel meg. 8 esetben a dextránkezelés utolsó napját követő 21. napon ismételt koleszterin meghatározást végeztünk és még 5 egyénben a kezelés előtti értékhez viszonyítva alacsony koleszterinszintet találtunk. A kontroll egyének koleszterin értéke a 7 napon át alkalmazott i.v. fiziológias só hatására számottevő, 20 %-ot meghaladó változást nem mutatott. A meghatározott kísérleti adatokat az 1. és 2. táblázatban gyűjtöttük össze, amelyben a koleszterin értéken kívül az összlipoid, a lipoidfoszfor, a szérumkalcium, dextrán és az atherogen index is fel van tüntetve. A kontrollcsoport vizsgálati adatait a 3. táblázat mutatja.

Az 1. ábrán pedig a jellemző vérkémiai változásokat grafikusan tüntettük fel.

Megállapítható ezek szerint, hogy dextrán infúzió hatására a szérumkoleszterinszint csökkenése következik be. A 15 esetből kiszámított középértékek szórása kezelés előtt $\bar{Sx} = 45$ -nek, dextránkezelés után pedig $\bar{Sx} = 42$ -nek adódott. A szignifikancia számolást elvégezve a csökkenést szignifikánsnak találtuk.

3. Összlipoidok.

A szérum összlipoidok meghatározását Swahn módszere szerint a következőképpen végeztük el. Wathman 1 minőségű szűrőpapírból 2x4 cm-es kis kockákat vágunk, melynek közepére 0,02 ml vérszérumot pipettáztunk. Egy másik kockára pedig standardként 1 %-os triolein abszolútalkoholos oldatából szintén 0,02 ml-t vittünk fel. Levegőn száradni hagytuk, majd szudánfekete 60 %-os alkoholban telített oldatával 3 óráig festettük, utána pedig 3-szor, egy-egy alkalommal 15 percig 50 %-os alkoholban mostuk. Az utolsó mosás után a szérum és a standard triolein helye a szűrőpapíron kékes-fekete lett, az egyéb helyekről pedig a festékoladat teljesen kioldódott. Ezután a szűrőpapír kockákat levegőn száradni hagyjuk, majd 4 ml. 20 %-os abszolút alkoholban oldott ecetsavval eluáltuk 45 percig. Az ecetsavas alkoholban a festék kioldódott, és a színes

1. T á b l á z a t .

Vérkéimiai változások dextrans i.v. adásának hatására.

Esetek száma	Koleszterin mg. %.		Összlipoid		Kalcium	
	kezelés		kezelés		kezelés	
	előtt	után	előtt	után	előtt	után
1.	230	110	703	370	8,4	8,2
2.	275	195	555	222	16,0	13,0
3.	284	100	600	480	14,0	10,0
4.	120	50	680	550	14,0	10,4
5.	180	50	800	600	13,0	10,4
6.	220	150	730	590	9,8	10,2
7.	250	100	725	515	10,0	9,0
8.	180	200	800	810	10,4	10,4
9.	180	190	560	540	10,0	10,0
10.	150	60	520	370	10,4	9,6
11.	165	108	585	430	9,0	9,5
12.	165	140	500	470	10,4	11,2
13.	230	150	680	510	9,0	8,8
14.	245	90	710	525	11,0	10,8
15.	260	100	680	450	9,2	10,0
átlag	209	119	655	495	10,9	10,1
S $\bar{x}$:	$\pm$ 45	$\pm$ 42	$\pm$ 84	$\pm$ 96		

2. T á b l á z a t .

Vérkéimiai változások dextrán i.v. adásának hatására.

Esetek száma	Lipoidfoszfor		Dextrán		Atherogén index.	
	kezelés		kezelés		kezelés	
	előtt	után	előtt	után	előtt	után
1.	4,5	4,5	0	260	153,2	78,2
2.	5,0	4,7	0	265	138,8	71,9
3.	2,0	4,8	0	290	150,9	93,5
4.	4,5	7,0	0	300	128,5	86,8
5.	4,5	6,0	0	310	158,7	102,6
6.	8,0	7,5	0	330	155,5	120,3
7.	8,0	8,4	0	340	160,5	98,95
8.	6,8	6,0	0	180	158,8	164,2
9.	7,5	7,0	0	120	121,4	120,2
10.	5,8	8,0	0	280	109,3	68,6
11.	5,0	7,5	0	250	122,4	87,2
12.	6,0	6,5	0	140	109,1	99,6
13.	5,0	5,0	0	330	149,4	107,8
14.	5,0	8,9	0	300	157,3	98,6
15.	5,3	7,0	0	300	155,5	88,8
átlag	5,5	6,6		266,3	141,76	99,4
S $\bar{x}$:	$\pm 1,1$	$\pm 1,1$			$\pm 16,9$	$\pm 15,9$

3. T á b l á z a t .

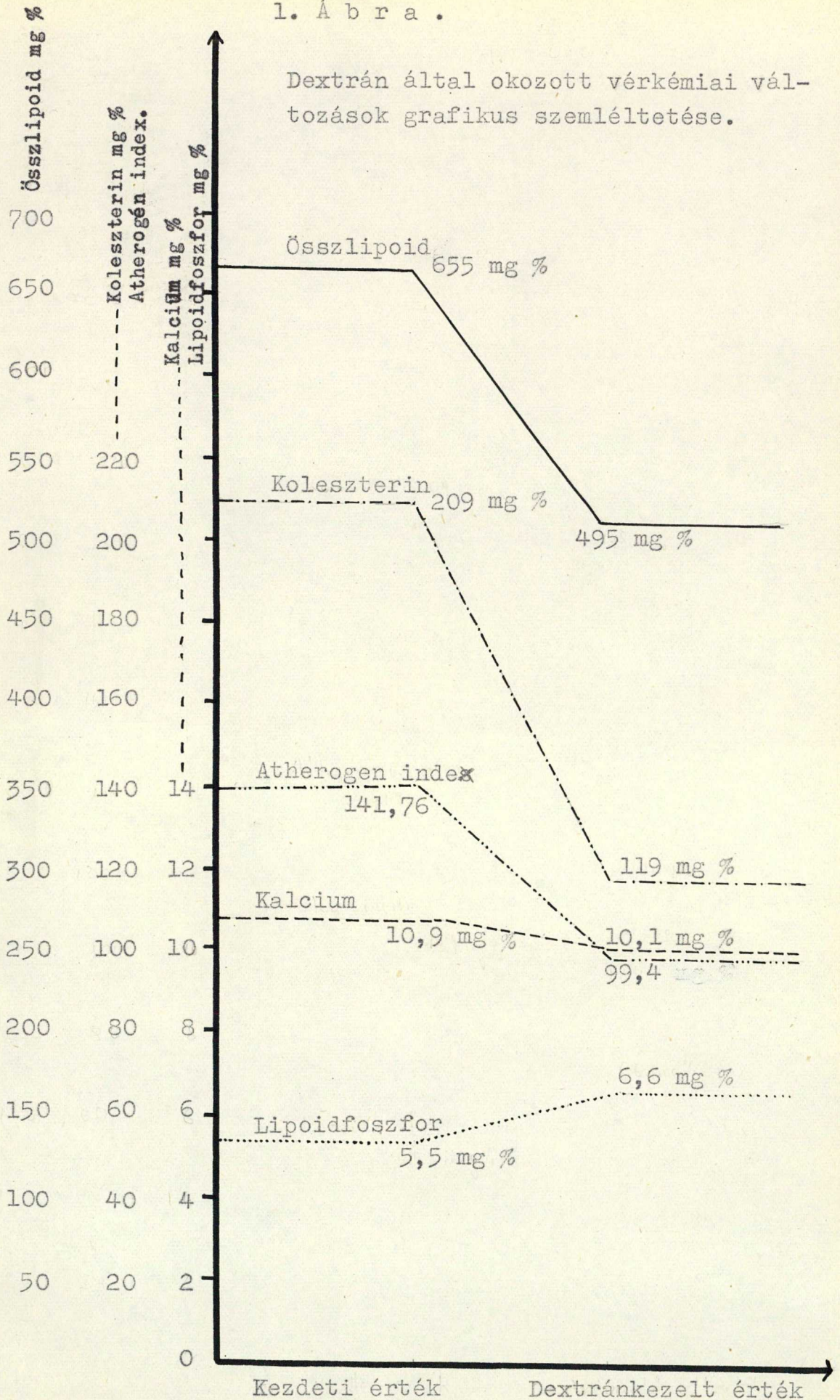
Vérkéimiai változások fiz. konyhasó i.v. adására.

/Kontroll vizsgálat/

Esetek száma	Koleszterin.		Összlipoid		Lipoid- foszfor.		Atherogen index.	
	kezelés előtt után		kezelés előtt után		kezelés előtt után		kezelés előtt után.	
1.	173	180	726	741	6,2	6,0	151,4	149,6
2.	210	203	747	740	5,1	5,4	156,0	153,8
3.	181	180	631	610	4,3	4,3	132,6	129,0
4.	200	197	593	616	4,3	4,2	130,0	133,0
5.	248	256	699	680	7,4	7,1	156,0	154,0
6.	277	260	789	800	8,0	8,0	175,0	176,0
7.	226	235	716	743	8,0	8,1	155,0	160,0
8.	205	200	721	750	5,0	4,6	151,0	155,0
9.	191	203	650	650	6,7	6,6	137,0	139,0
10.	200	189	752	767	6,9	7,0	165,0	168,0
átlag.	211,1	210,3	706,	709,7	6,19	6,13	150,8	151,6

1. Á b r a .

Dextrán által okozott vérkémiai változások grafikus szemléltetése.



oldatot 1 cm rétegvastagságu küvettában Pulphrich fotóméterrel 590 m μ -nál fotometráltuk. Reagens vaknak egy üresen maradt, az előbbieken leírt kezelésben részesített szűrőpapír kockát használtunk, amely szintén 45 percig állt az eluáló folyadékban. A mért extinkciókból, a standarthez viszonyítva, amely 1000 mg % lipoidtartalomnak felel meg, számítottuk ki a szérum összlipoid tartalmát. A kísérlet során a vizsgált 15 személynél dextránkezelés hatására, a koleszterinszint csökkenését valamenynyi esetben az összlipoid esése kísérte, mely 120 és 333 mg % között ingadozott. Az átlagos csökkenés 160 mg %, ami 24,4 %-nak felel meg. Elvégezve a szignifikancia különbség "t" próbáját megállapítható, hogy a csökkenés nem szignifikáns. Ha a 3 esetünket, melyben a dextránkezelést nem követte a koleszterin és összlipoidszint esése figyelmen kívül hagyjuk, akkor az összlipoidszint változása szignifikánsnak tekinthető.

4./ Szérumkalcium.

A szérumkalcium meghatározását először a módosított Tisdall /6./ módszere szerint végeztük, amelyben a kalciumot oxalát formájában kicsaptuk, a csapadékot mostuk, majd kénsavban oldottuk. Ezután az oxálsavat céniszulfáttal oxidáltuk és az oxidálószer feleslegét jodometriásan határoztuk meg. A kivitelezés hosszadalmassága, továbbá a

csapadék mosásánál bekövetkező hibaforrások lehetősége miatt, vizsgálataink céljára a lényegesen egyszerűbb, de kielégítő pontosságu komplexometriás módszert választottuk. A szokásos komplexometriás vizsgálatától eltérően azonban nem murexidet használtunk a kalcium ionok indikálására, hanem Kovács G. és Tárnoky K. /35/ szerint eriochrom-kék 10 mg %-os oldatát.

Igy a vizsgálandó szérumot nem kellett különösebb elkészítéseknek alávetni, hanem 0,5 ml szérum, 5 ml bidesztviz és 1,5 ml 2 %-os nátriumhidroxid elegyét, 1 ml indikátor oldat hozzáadása mellett, mikrobürettával 0,001 M-os komplexon III. oldatával titráltunk. A színátcsapás élénkpirosból kékeslilába igen éles volt.

15 esetünkből dextrán adására a vér kalciumszintje csupán 4 esetben csökkent közel 20 %-ot. A középértékek között /10,9 mg % és 10,1 mg %/ mindössze 0,8 mg % a különbség, amely arra utal, hogy dextránkezelésre a vér kalciumszintje lényegében nem változik.

5./ Lipoidfoszfor.

A lipoidfoszfor vizsgálatára a koleszterin meghatározásnál maradt szérumkivonat 5 ml-ét használtuk fel. A kivonatot Kjeldahl lombikba vízfürdőn szárazra pároltuk, majd 1 ml. 10 n kénsavval és 1-2 csepp 30 %-os hidrogénperoxiddal a szerves anyagokat elroncsoltuk. A tiszta kénsavas

oldatot kevés vízzel kvantitativ jeles kémcsőbe mostuk át, és hozzá adtunk 1 ml 2,5 %-os, 0,5 n kénsavban oldott ammonium-molibdát oldatot. Ekkor a cső tartalmát desztillált vízzel 9 ml-re kiegészítettük és 1 ml hig sztannoklorid oldat hozzáadásával a molibdénkék oldat létrejött, amelyet 5 perces szinkifejlesztés után S_{61} -es színszűrő használata mellett Pulfrich fotométerrel fotometráltuk, desztviz ellenében. A sztannoklorid reagenset a következőképpen állítottuk elő: 10 g. p.a. sztannokloridot 25 ml. koncentráltósavban oldottunk, és a törzsoldatból 0,5 ml-t 200 ml-re desztvizzel vizsgálat előtt hígítottunk.

A fotométerben mért extinkciókat kalibrációs görbe segítségével értékeltük ki. Standartként p.a. $KHPO_4$ -ből készült hig foszfor oldatot használtunk.

A kezelt egyének egyes esetében a lipoidfoszfor némi emelkedést mutatott. 20 %-ot meghaladó értéknövekedést 7 esetben találtunk, 8 alkalommal lényegében változást nem észleltünk. Az említett 7 egyénben a növekedés mértéke 1,5-3,9 mg % között váltakozott. Meghatározva a középértékek szórását, és a szignifikancia próbát elvégezve megállapíthatjuk, hogy dextránkezelés hatására talált egyes lipoidfoszfor értékek csekély növekedése nem tekinthető szignifikánsnak.

A kontrollcsoportban, fiziológiás konyhasó hatására, 20 %-os változást a lipoidfoszfor értékekben egyetlen esetben sem találtunk.

6./ Vércukor.

A vércukor meghatározást Hagedorn-Jensen /27/ szerint végeztük el. A fehérjéket és legtöbb nem cukortermészetű redukáló anyagot kicsptuk, majd a cukortartalmu szűrletet lúgos közegben káliumferricianidot hozzáadva forraltuk. A cukor a káliumferricianidot redukálja, és a feleslegben maradt ferricianidot jodometriásan meghatároztuk. A vizsgált 15 személy vércukor tartalma dextrán infúzió hatására nem változott, illetve csak a normál ingadozásokat mutatta.

7./ Atherogen-index.

Az atherogen-indexet Gofman /39/ formulája alapján számítottuk ki. Gofman és munkatársai /19/ szerint az u.n. atherogen-index az Sf_{20} , és az Sf_{20-400} frakciók egymáshoz való arányából számítottuk ki, az összlipoid és a koleszterin-érték ismeretében. Az Sf_{20} és az Sf_{20-400} ultracentrifugával szétválasztott lipoprotein frakciókat jelenti, amelyeket Gofman mint atherogen anyagot említ.

$Sf_{20} = - 39,8 + 2,1 / \text{koleszterin mg \%} - 12,6 / \text{összlipoid mg \%}.$

$Sf_{20-400} = 209,5 - 1,1 / \text{koleszterin mg \%} + 88,5 / \text{összlipoid mg \%}.$

Az előbbiekből az atherogen index:

$A.I. = 0,1/Sf_{20} + 0,16 Sf_{20-400}/$

Az index értéke normál viszonyok közt 50-80 szokott lenni. A vizsgált 15 egyén atherogén-indexe, dextrán i.v. adására 12 esetben kifejezett csökkenést mutatott, ami az összlipoid és a koleszterin értékek csökkenéséből természetesen következik. Egy esetben az index értéke kissé emelkedett, egy alkalommal csaknem változatlan maradt, egy esetben pedig a csökkenés mértéke a 10 %-ot nem érte el. A 12 csökkenést mutató esetből 10-ben az atherogen-index értéke 100 alá esett, amelyből 3 a normális 50-80 közé került. Az atherogen-index csökkenése 35,14 és 74,95 között változott. A vizsgálat alá vett egyének atherogen indexének középértéke 141,76, amely intradex kezelésre 99,4-re esett, ami 29 %-os csökkenésnek felel meg. Kiszámítottuk a középértékek szórását $/S\bar{x} = \pm 16,9$ és $S\bar{x} = \pm 15,9/$, továbbá elvégeztük a szignifikancia próbát és a csökkenést szignifikánsnak találtuk.

8./ Dextrán.

Amióta Grönwall és Ingelman a dextránt mint plazmapótszert használta fel, számos módszer jelent meg a dextrán meghatározására.

Tiszta vizes oldatban savas hidrolízis előtt és után mért redukálóképesség alapján Klevals /34/ módszere alapján, Thorsen alkalikus közegben rézzel csapta ki a dextránt és a maradék rezet kolorimetriásan, dietilditiokarbonáttal hatá-

rozta meg.

Polarimetriás módszerek is jelentek meg, és a plazmapótszerként felhasznált dextrán specifikus rotációját 185-nek találták.

A dextrán tartalom meghatározását Fekete és Gyermek /17/ vizsgálati módszere szerint végeztük el. Vizsgálathoz 0,5 ml. szérumot használtunk, s ehhez adva 10 ml 10 %-os triklórecetsavat a fehérjék kicsapására, és 2 ml. fiziológias konyhasó oldattal elkevertük. A csapadékos folyadékot szűrtük és 1 ml szűrlethez adtunk 2 ml. 96 %-os alkoholt, melynek hatására a dextrán igen finom szemcsék alakjában kicsapódott, vagyis zavarosodás lépett fel, amit Pulfrich fotométerrel mértünk, S₅₃-as színszűrő közbeiktatásával fiziológias nátriumklorid oldat ellenében. A mért extinkció kiértékeléséhez kalibrációs görbét használtunk, melyet fiziológias konyhasó oldattal 6 %-os intradexből hígított dextránoldat sorozattal készítettünk el.

Ezen módszerrel, amely ugyan nem specifikus dextrán mérésre, a kísérlet kezdetén a 15 beteg vérében dextránt, illetve dextránszerű anyagot kimutatni nem tudtunk. 7 napos dextrán adagolás után 120-340, átlagban 266,3 mg %-nyi mennyiségben tartalmazott dextránt a betegek széruma.

9./ Szérumfehérje és lipoprotein frakciók.

A szérumfehérje frakciók és lipoproteinek vizsgálata az arteriosclerosis pathogenesisében az utobbi évtizedben az

érdeklődés homlokterébe került.

Wuhrmann és Wunderly /54/ szerint az albumin mennyiségének csökkenése és a globulinok relatív megszaporodása gyakori elváltozás az arteriosclerosisban. Fasoli, Salteri és Cesana /16/ vizsgálataiból kiderül, hogy arteriosclerosisban a béta lipoproteinek megszaporodnak és az alfa-lipoproteinek csökkennek.

Az irodalmi adatokból kiindulva általában azokat a személyeket választottuk ki, akiknek protein és lipoprotein diagramja az arteriosclerosisra jellemző volt, illetve az előbbieken említett 15 beteg közül 10-et az 1. 2. 3. 6. 7. 8. 9. 13. 14. 15-sz. betegeket. A kísérlet során meghatároztuk az albumin és globulin relatív százalékos mennyiségét, az albumin/globulin hányadost, az α_1 , α_2 , béta és gammaglobulin relatív százalékos értékeit, az alfa és béta lipoprotein ugyancsak relatív százalékos mennyiségeit, és a béta/alfa lipoprotein quocienst.

Az említett értékeket papir-elektroforetikus módszerrel határoztuk meg, amelyhez "Labor" típusú elektroforetikus készüléket használtunk. Az alkalmazott puffer oldat dietilbarbitursavnátriumból és dietilbarbitursavból, 8,6 pH-ra volt beállítva. A fehérje frakciók és a lipoprotein frakciók vizsgálatánál is 0,05 ml. szérumot vittünk fel Wathman 1 minőségű szűrőpapírra. Az alkalmazott feszültség 220 V, az áramerősség csikontként 2 mA és az elektroforezis időtartama 16 óra volt. A fehérjefrakciók megfestése 0,3 %-os alkoholos

savanyufukszin oldattal történt, félórai festési időt alkalmazva, majd 5 %-os ecetsav oldatban eluáltuk, és szobahőmérsékleten szárítottuk. A lipoproteinek Swahn szerint szudánfekete féltelített 50 %-os alkoholos oldatával festettük, festés előtt a szűrőpapír csíkot 50 C°-on szárítottuk. Festés után a papiresíkot 50 %-os alkohollal, majd desztvizzel mostuk.

A lipoprotein frakciók kiértékelése a következőképpen történt:

Az egyes frakciókat kivágtuk, majd kis papír darabokon megkötődött festéket 20 %- ecetsavat tartalmazó abszolút alkohollal 2 óra alatt kioldottuk, végül Pulfrich fotométerrel az extinkcióját mértük.

A fehérje frakciókat ugyancsak kivágtuk n/5 nátriumhidroxidba 30 percig 37 C°-on tartottuk, ahol a papír elszintelenedett, majd megfelelő arányu 3n sósav hozzáadásával a szint előhívtuk. Az oldatokat szintén Pulfrich fotométerrel reagensvak ellenében fotometráltuk. A vizsgálati eredményeket a 4. és 5. táblázatban, a kontrollvizsgálatokat pedig a 6. táblázatban foglaltuk össze. A 2. ábra pedig grafikusan ábrázolva mutatja a szérumfehérjék és lipoproteinek változását.

Az albumin relatív %-os értéke az alkalmazott kezelés hatására valamennyi atheroscleroticus egyénben nőtt. A növekedés mértéke 3,6 %- 27,6 % között változott. A középértékek alapján az albumin relatív %-os mennyiségének növekedése 12,3 %. Az albumin relatív %-os értéknövekedésének megfele-

4. T á b l á z a t .

Intradex kezelés okozta szérumfehérje és lipoprotein-frakciók változása.

Esetek száma	Albumin rel.%. Kezelés előtt után		Globulin rel. %. kezelés előtt után		Lipoproteinek rel.%. alfa béta kezelés kezelés előtt után előtt után				Béta/alfa Lipoprotein kezelés előtt után	
1.	50	60	50	40	30	44	70	56	2,3	1,3
2.	55	64	45	36	25	38	75	62	3,0	1,6
3.	54	58	46	42	34	43	66	57	1,9	1,3
4.	55	60	45	40	29	41	71	59	2,4	1,4
5.	49	55	51	45	32	43	68	57	2,1	1,3
6.	55	57	45	43	26	37	74	63	2,8	1,7
7.	47	60	53	40	27	46	73	54	2,7	1,2
8.	51	55	49	45	23	28	77	72	3,3	2,6
9.	58	63	42	37	33	45	67	55	2,0	1,2
10.	54	61	46	39	30	43	70	57	2,3	1,3
Átlag	52,8	59,3	47,2	40,7	28,9	40,8	71,1	59,2	2,48	1,49
Sx -	2,73	2,64	2,95	2,64	3,05	4,01	3,05	4,01	0,40	0,30

5. T á b l á z a t .

Intradex kezelés okozta szérumfehérje frakciók
változása.

Esetek száma	Albumin/ Globulin.		Globulin frakciók. rel. %.							
			álfa ₁		álfa ₂		béta		gamma.	
	kezelés		kezelés		kezelés		kezelés		kezelés	
	előtt	után	előtt	után	előtt	után	előtt	után	előtt	után
1.	1,0	1,5	4,0	5,0	10,0	11,0	14	10	22	14
2.	1,2	1,8	5,0	3,0	8,0	8,0	10	10	22	15
3.	1,2	1,4	9,0	6,0	9,0	12,0	11	13	17	11
4.	1,2	1,5	5,0	5,0	9,0	10,0	15	12	16	13
5.	1,0	1,2	4,0	4,0	9,0	8,0	15	14	23	19
6.	1,2	1,3	2,0	4,0	9,0	11,0	14	11	20	17
7.	0,9	1,5	9,0	7,0	8,0	10,0	13	12	23	11
8.	1,0	1,2	4,0	4,0	10,0	10,0	15	16	20	15
9.	1,4	1,7	2,0	2,0	10,0	9,0	11	10	19	16
10.	1,2	1,6	6,0	5,0	9,0	10,0	10	8	21	16
átlag	1,13	1,45	5,0	4,5	9,1	9,9	12,8	11,6	20,3	14,7
S $\bar{x}$ $\pm$	0,16	0,16	1,9	1,16	0,95	0,99	1,94	1,9	2,0	2,07

6. T á b l á z a t .

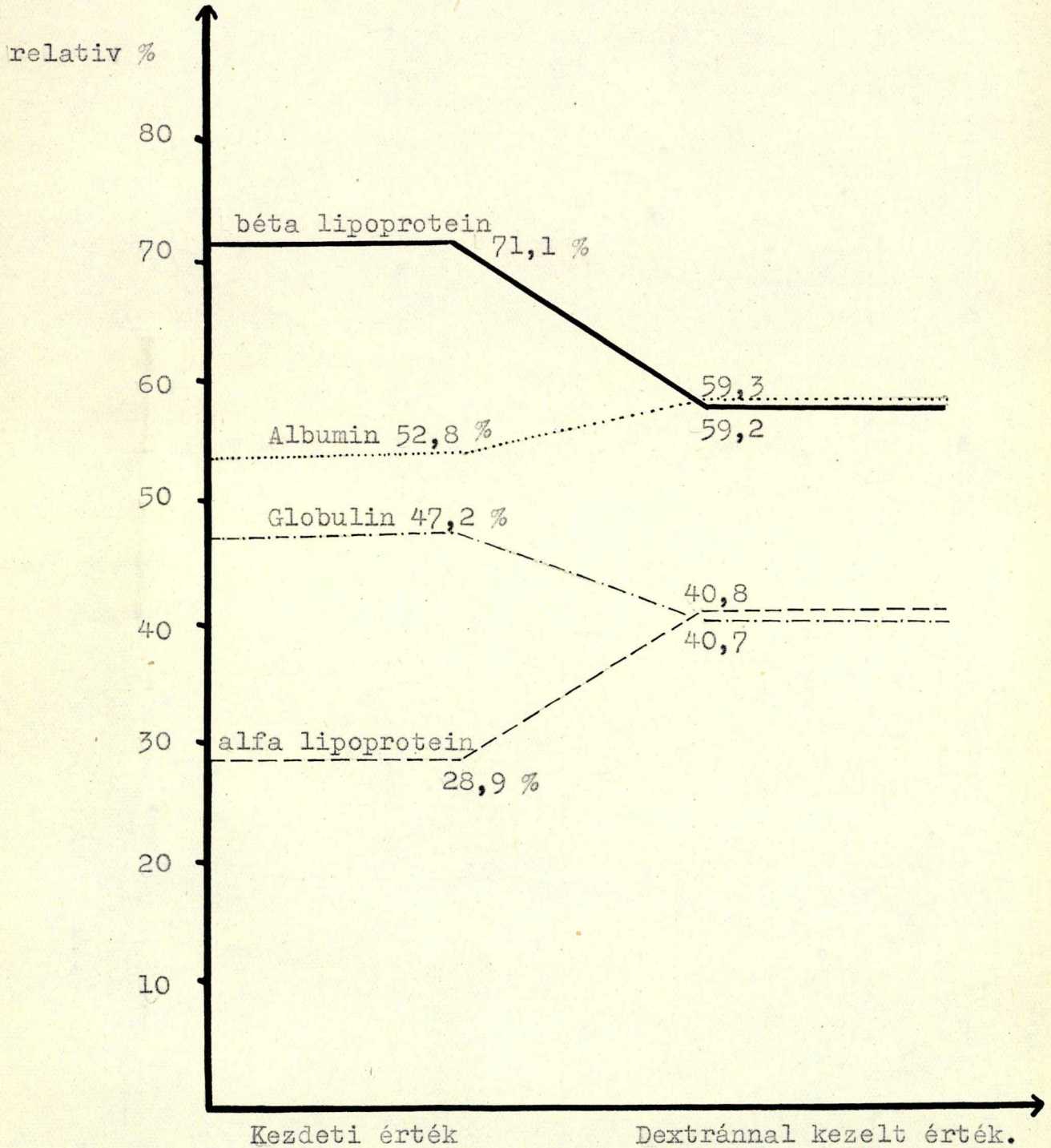
Fiz. konyhasó okozta szérumfehérje és lipoprotein
változások.

/Kontroll vizsgálat/

Esetek száma	Albumin		Globulin		Lipoproteinek.			
					alfa		béta.	
	kezelés		kezelés		kezelés		kezelés	
	előtt	után	előtt	után	előtt	után	előtt	után
1.	51	50	49	50	38	40	62	60
2.	53	55	47	45	29	30	71	70
3.	50	49	50	51	35	34	65	66
4.	49	49	51	51	28	28	72	72
5.	48	45	52	55	30	33	70	67
6.	57	55	43	45	34	30	64	70
7.	51	53	49	47	38	38	62	62
8.	53	53	45	47	33	35	67	65
9.	54	50	46	50	27	25	73	75
10.	55	55	45	45	30	34	70	66
átlag	52,3	51,4	47,7	48,6	32,2	32,7	67,6	66,3
S $\bar{x}$: $\pm$	2,7	2,95	2,6	2,8	3,5	3,0	3,8	3,7

2. Á b r a .

Intradex kezelés okozta szérumfehérje és lipoprotein
változások grafikus szemléltetése.
/Kontroll vizsgálat/



lően a globulinok relatív %-os mennyisége minden esetben csökkent. Az átlagos csökkenés 13,7 %-nak adódott.

Az albumin/globulin hányados nyilvánvalóan az albumin és globulin értékváltozásának függvénye. Miután a vizsgálatok során az albumin értéke minden esetben nőtt, a globulinok relatív %-os mennyisége pedig csökkent, a quociens értéke természetesen emelkedett. Az index változás mértéke a középértékek alapján 28,3 %.

A globulin frakciók közül az alfa₁, alfa₂ és béta frakciók számottevően nem változtak, ellenben a gamma globulin frakció mind a 10 esetben csökkent és a csökkenés középértéke 27,5 %-nak adódott.

A lipoproteinek változása is mind a 10 esetben egyirányú volt, mégpedig az alfa lipoprotein frakció a 7 napos dextránkezelés hatására átlagban 41,1 %-ot növekedett, a béta lipoprotein frakció pedig 16,7 %-al csökkent.

A kontroll csoportban a bevitt fiziologias só hatására érdemleges változást nem találtunk.

10./ pH és szérumlipoid-jódszám változások.

A dextrán hatására bekövetkező szérum pH és szérum-lipoid-jódszám változását, külön 20, 60 éven felüli - klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal bizonyított atherosclerotikus betegeken végeztük. A betegek napi 80 ml. 60 %-os dextránt kaptak i.v.-an. A vizsgált személyek egyes, nem zsírmentes

kosztot, és néhány esetben, a keringésre, érlelmeszesedésre és véralvadásra nem ható gyógyszert is kaptak a dextránon kívül. Megfigyelésünket 7 napon át tartó dextránkezeléssel végeztük, és a vizsgálati eredményeket a 7. táblázatban foglaltuk össze.

- Jódszám alatt azt a gramokban kifejezett jódmennyiséget értjük, amelyet 100 g. zsír meghatározott kísérleti körülmények között megkötni képes. -

Vizsgálataink során a vérsavó telítetlen zsírsav mennyiségének változását a jódszám változásával regisztráltuk. A jódszámot nemcsak a szérumba levő neutrális zsirokra és zsírsavakra, hanem a Swahn szerint mért összlipoidra vonatkoztattuk. A meghatározást Hübl /30/ módszere szerint végeztük el. Egy ml. szérumot 25 ml alkohol:éter = 3:1 arányu elegyében kizrátunk, a koleszterin meghatározásához hasonlóan. A csapadékot szűrtük és kvantitativ kimostuk az oldószer elegyben. A csapadékot vízfürdön szárazra pároltuk, és a száraz maradékot 5 ml. kloroformban oldottuk, majd ismét 5 ml. kloroformmal kvantitativ mostuk, és jódszámlombikba szűrtük. Tettünk hozzá 2 ml. alkoholos jódszám-reagenst, ami 0,25 g. jód/ 100 ml 96 %-os alkohol, és 0,30 g. merkuriklorid/ 100 ml. 96 %-os alkohol 1:1 arányu elegyéből állt. Ezután alaposan összeráztuk és 2 óráig sötét helyen állni hagytuk, és bedugva tartottuk. Majd 5 ml. 10 %-os káliumjodid és 1 ml. keményítő indikátor hozzáadása után n/200 nátriumtioszulfát oldattal, a főlöszlegben hozzáadott jódmennyiséget mikrobürettával tit-

ráltuk erős rázogatózás közben.

A vizsgált 20 egyén közül 19-ben dextrán hatására a jódszám jelentősen emelkedett. Az összlipoidok jódszám kezelése előtt 19-44 közöttinek, középtértékben 32,48-nak találtuk. A napi 80 ml. dextrán adagolásra egy hetes kezelés után a jódszám /28-59/ középtértékben 42,47-re emelkedett. Megállapítható tehát, hogy az alkalmazott dextránkezelésre a vérlipoidok jódszáma emelkedik.

A vér pH-nak mérésére RADELKISZ 922 típusú pH mérőt használtunk, melynek érzékenysége 0,1 pH. A méréshez kalomel és üveg-elektrodpárt használtunk, és valamennyi meghatározás előtt a műszert ismert pH-ju foszfát-pufferrel állítottuk be.

Dextránkezelés hatására a vér pH-ja minden esetben csökkent. 20 betegben a kezdeti pH értéket 7,4-7,8 közöttinek találtuk, és dextránkezelésre 6,9-7,6 közötti értéket mértünk. A kontrollcsoportban a Ringer oldat hatására csak két esetben találtunk 0,1-es pH változást. Dextránkezelés hatására tehát megállapítható, hogy a vér pH értéke csökken.

III. V é r k é m i a i v á l t o z á s o k a d e x t r á n n a l g á t ó l t k i s é r l e t e s k o l e s z t e r i n s c l e r o s i s b a n .

Anitschkow /1/ alapvető jelentőségű kutatásai hívták fel a figyelmet a lipoidok szerepére az érrelmeszesedés pathogenezisében. Ezt követően Anitschkow és Chaltow /2/ koleszte-

7. T á b l á z a t .

A szérum pH és a szérumlipoidok jódszámának változása dextrán kezelés hatására.

Esetek száma	pH.		Jódszám.	
	Kezelés.		Kezelés.	
	előtt	után.	előtt	után.
1.	7,5	7,2	19,0	40,0
2.	7,2	6,9	28,0	36,0
3.	7,6	7,4	39,6	28,0
4.	7,8	7,6	40,0	44,0
5.	7,5	7,3	38,5	49,0
6.	7,5	7,2	40,0	41,0
7.	7,5	6,9	28,0	42,0
8.	7,4	7,0	37,0	59,0
9.	7,4	7,1	21,0	29,4
10.	7,5	7,3	35,0	47,0
11.	7,6	7,2	34,0	53,5
12.	7,7	7,4	29,5	44,3
13.	7,5	7,3	30,0	52,1
14.	7,7	7,4	41,0	47,8
15.	7,4	7,4	33,0	42,2
16.	7,5	7,3	27,0	29,7
17.	7,6	7,2	35,0	39,2
18.	7,7	7,0	20,0	50,0
19.	7,5	7,3	28,0	43,2
20.	7,4	7,3	30,0	44,1
átlag.	7,5	7,2	32,48	42,47

terint adagoltak házinyulaknak és atherosclerosist idéztek elő.

Ezen kísérlet elvégzése óta a kutatók számos sora vizsgálta nyulakon a kísérletes koleszterinsclerosist. Ugyancsak számtalan vizsgálat történt különböző anyagokkal az experimentális koleszterinsclerosis meggátlására, illetve annak kivédésére. A szerzők egyrésze így próbál utat találni az emberi atherosclerosis kezeléséhez, mely esetleg alapját képezheti az érlemezés későbbi sikeres gyógyításának. Az előbbi vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy dextránkezelés hatására a szérumkoleszterinszint és az összlipoid szignifikánsan csökken. A fehérje és lipoprotein frakciók viselkedését vizsgálva, a vér albumin mennyiségének emelkedését és a globulinok csökkenését találtuk. A lipoprotein frakciók közül dextrán hatására az alfa lipoprotein értéke emelkedett, a béta lipoproteiné csökkent. Ezen vizsgálati adatok áttekintése után vetődött fel a dextránnak kísérletes koleszterinsclerosist gátló hatása.

A kérdés eldöntése késztetett bennünket arra, hogy vizsgálat tárgyává tegyük a dextránnak, mint magas molekulásulýu poliszacharidának és a kísérletes koleszterinsclerosisnak kölcsönös viszonyát.

1./ Módszerek:

A kísérleteket átlag 2,5-3 kg. súlyu him és nőstény házi-nyulakon végeztük, amelyek 1 évnél fiatalabbak voltak, de

pontos koruk nem ismeretes. A házinyulak koleszterinsclerosisra fogékony saját tenyésztésű kevert törzsből származtak. Táplálékuk vegyes zöld takarmány, zab és árpa volt. Kísérlet céljára összesen 34 nyulat használtunk, amelyeket 3 csoportra osztottunk.

1. csoport: 12 házinyul 11 héten át naponta 1 g. koleszterint kapott gyomorszondán át, melyet a kényelmetlen olajos oldat helyett Dömösi és Egyed /12/ kísérletei alapján 10 ml vizes szuszpenzióban alkalmaztunk.

2. csoport: 12 házinyul ugyancsak 11 héten át naponta dextrán és koleszterin adásában részesült. A koleszterint a fenti módszer szerint alkalmaztuk. Emellett a kísérleti állatok naponta 30 ml. 6 %-os Intradexet kaptak intraperitoneálisan.

3. csoport: 10 házinyul a fenti ideig naponta kizárólag 30 ml. dextrán intraperitoneális adagolásában részesült. Az állatok a kezelést viszonylag jól bírták. Az 1. és 2. csoportban 2-2 nyul a helytelen gyomorszondázás kapcsán elpusztult. Tekintve, hogy mind a 4 házinyul a kísérlet elején pusztult el, azokat a kiértékelés során figyelmen kívül hagytuk. Valamennyi kísérleti állat testsúlya a kezelés hatására vagy kissé csökkent, vagy egyáltalán nem változott. Lényegesebb súlycsökkenés nem fordult elő.

A kísérlet megkezdésekor és a kísérlet 78. napján az állatok véréből elvégeztük a szérumkoleszterin, összlipoid, foszforlipoid, kalcium méréseket, továbbá a fehérjefrakciók

és lipoproteinek relatív %-os mennyiségeit, és a dextrán tartalmát határoztuk meg. A kísérlet 78. napján a nyulakat leöltük, azonnal boncoltuk és a szervekből dextrán és koleszterintartalom méréseket végeztünk. Beható vizsgálat alá vettük az aortát, amelyből a dextránon és koleszterinen kívül meghatároztuk az össznitrogén, összkén, összlipoid, kalcium és hamutartalmat is.

A szérumkoleszterin, összlipoid, foszforlipoid, kalcium és dextrán méréseket az előző fejezetben ismertetett módszerek szerint végeztük. A szervek koleszterin és dextrán tartalmát szintén az ismertetett módszer szerint, csak vizsgálat előtt a szerveket dörzsmozsárban homogenizáltuk.

Sokkal nagyobb problémát jelentett a kismennyiségű aortából elvégezni az össznitrogén, összkén, összlipoid, kalcium és hamutartalom vizsgálatokat.

A kipreparált érfalból először is elvégeztük a koleszterin, dextrán és összlipoid tartalom méréseket, a maradék aortát pedig 105 C°-on súlyállandóságig szárítottuk, és a kiszáradt aortából végeztük el az össznitrogén, összkén, kalcium és hamutartalom meghatározásokat.

Az összlipoid tartalmat extrakciós módszerrel vizsgáltuk. A tízedmiligramm pontossággal lemért és szétdörzsölt aortát alkohol:éter= 3:1 arányu elegyével rázóhengerbe mostuk. Az extrahálást 30 percig végeztük erős rázás, és többszöri forró vízfürdőben való melegítés és hűtés közben. Utánna a jellegző töltött oldatot szűrtük, és annak egy allikvot részéből ha-

táraztuk meg a koleszterint a már ismertetett Rappaport által módosított Lieberman reakcióval. Az összlipoid mérésére pedig a maradék szűrt oldatot, az előre lemért bepárlócsészébe mostuk kvantitativ, vízfürdőn való szárazra párolt és exikátorban súlyállandóságig való szárítás után mértük.

Az össznitrogén tartalmat a száraz aortából mikro Kjeldahl módszer szerint végeztük el. Mikro Kjeldahl lombikba 10-25 mg aortát mértünk visszaméréssel, s 2 ml. 25 térf. %-os kénsavval roncsoltuk, 10 csepp hidrogénperoxid adagolása közben. Roncsolás után a teljesen tiszta kénsavas oldatból 5 ml 20 %-os nátriumhidroxiddal felszabadított ammoniát, a módosított Wagner- Parnass féle készülékkel desztilláltuk ki 2 ml. 2 %-os bórsav oldatba. Végül pedig a bórsavban elnyelt ammóniát n/70 -kénsavval megtitráltuk 3 csepp metilénkék-metilvörös keverék indikátor jelenléte mellett.

Az összkén tartalom meghatározására a lemért aorta darabkát füstölgő salétromsavval és hidrogénperoxid adagolásával roncsoltuk. Így az érfalban levő kén tartalmu szerves anyagok szulfáttá alakultak. Roncsolás után az anyagot csaknem szárazra pároltuk, és a szulfát ionok meghatározását Winkler L.W. /53/ korrekciós módszerével gravimetriásan végeztük el. A forró oldatban végzett szulfát lecsapására 5 %-os báriumklorid oldatot használtunk, és az egy éjszakán át ülepedni hagyott csapadékot hammentes szűrőpapíron szűrtük, majd hamvasztás után 800 C°-on 15 percig platina tégelybe helyezve izzítottuk. Az izzított bárium-szulfát csapadéokra korrekciót

alkalmaztunk. A hamutartalom meghatározására az aorta darabkát 800 C-on sulyállandóságig izzítottuk és mértük, majd a hamutól hig sósavban felvéve szárazra pároltuk és bidesztvizben való feloldás után 0,001 M komplexon III-al titrálva erikromkék indikálásával a kalciumot is meghatároztuk.

A mért adatokat nyolc táblázatba foglaltuk össze. A 8. táblázat a szérunkoleszterin, összlipoid, dextrán és atherogen-index változását, a 9. és 10. sz. táblázat pedig a szérumfehérje frakciók és lipoprotein változását mutatja. A szervek dextrán és koleszterintartalmának mérése eredményeit a 11. 12. 13. és 14. táblázatba foglaltuk össze, az aorta részletesebb vizsgálati eredményeit pedig a 15. táblázat tartalmazza.

2./ Jellemző kémiai változások.

Szérunkoleszterinszint változása:

Az 1. csoportba tartozó állatoknál amelyek naponkénti koleszterin adagolásba részesültek a szérunkoleszterin várható módon erősen megnövekedett. A kezelés megkezdése előtti átlag 95 mg % koleszterinérték, 517 mg %-ra emelkedett fel. A 3. csoportba tartozó nyulak szérunkoleszterin értéke a dextrán intraperitonealis adagolására átlag 135 mg %-ról 62 mg %-ra, vagyis 54 %-ot csökkent.

A 2. csoportban a dextrán adása a koleszterin okozta koleszterinszint emelkedését meggátolni nem tudta. A középértékek

8. T á b l á z a t .

Koleszterin, koleszterin és dextrans, továbbá dextrans kezelés hatására létrejövő vérkémiai változások kísérleti nyulakban.

Kezelés módja.	Esetek száma	Koleszterin mg.%		Összlipoid mg.%		Dextrans mg.%		Atherogen index.	
		kezelés		kezelés		kezelés		kezelés	
		előtt	után	előtt	után	előtt	után	előtt	után
Koleszterin.	1.	75	480	360	900	0	0	69,9	232,1
	2.	80	570	410	1230	0	0	62,7	300,9
	3.	85	570	420	920	0	0	81,7	253,5
	4.	100	600	580	1160	0	0	109,8	235,7
	5.	70	290	330	580	0	0	64,3	145,6
	6.	124	640	600	1300	0	0	96,7	303,6
	7.	130	591	540	1250	0	0	108,6	207,0
	8.	80	240	480	830	0	0	89,6	175,0
	9.	97	560	400	970	0	0	95,4	259,4
	10.	110	633	450	1100	0	0	91,0	292,7
	átlag	95	517	457	1024			86,9	240,5
	S $\bar{x}$: $\pm$	17	94	74	191			12	35
Intradex + koleszterin.	1.	85	265	380	680	0	360	74,9	156,3
	2.	90	285	410	690	0	410	80,6	169,4
	3.	113	220	500	720	0	280	99,0	153,9
	4.	147	236	510	700	0	320	106,1	163,9
	5.	100	297	420	640	0	460	87,6	156,2
	6.	96	200	360	510	0	230	74,5	117,3
	7.	104	190	370	620	0	310	77,0	132,6
	8.	132	211	400	780	0	350	91,6	161,6
	9.	152	300	590	920	0	290	120,7	200,5
	10.	98	280	440	670	0	370	86,7	157,7
	átlag	112	248	438	693		338	89,8	156,5
	S $\bar{x}$: $\pm$	39	39	50	59		55	13,0	14,0
Intradex.	1.	100	45	390	220	0	1200	79,4	43,2
	2.	140	75	480	390	0	1520	101,4	73,7
	3.	165	70	440	260	0	1350	99,6	73,2
	4.	160	150	520	350	0	1600	81,2	82,8
	5.	180	50	660	340	0	1570	136,9	62,0
	6.	135	40	580	330	0	1480	115,7	58,5
	7.	90	45	360	220	0	1010	72,8	43,2
	8.	120	53	370	410	0	880	110,1	78,0
	9.	147	46	520	370	0	960	108,6	65,8
	10.	117	51	490	290	0	1100	97,6	54,6
	átlag	135	62	510	318		1267	100,3	63,4
	S $\bar{x}$: $\pm$	25	17	71	60		317	15	11
Kontroll.	1.	90	105	510	490	0	0	99,2	95,9
	2.	110	110	480	530	0	0	95,2	103,3
	3.	130	120	390	410	0	0	96,1	90,3
	4.	85	90	470	460	0	0	88,9	89,1
	5.	95	95	420	490	0	0	83,1	94,0
	átlag	102	104	454	560			92,4	94,5

alapján az átlagos emelkedés 121 %, míg dextránkezelés nélkül az 1. csoport állatainál a szérumkoleszterinszintje 444 %-al nőtt. Tehát dextrán hatására, a koleszterin adagolás okozta szérumkoleszterin érték emelkedése jelentősen mérséklődött.

Összlipoid:

Az összlipoid változása párhuzamosan halad a koleszterinszint változásával, bár nem olyan nagymértékű. Az 1. csoportba tartozó nyulak szérum-összlipoidjának átlag 124 %-os emelkedése és a 3. csoport 36,6 %-os csökkenése szignifikáns, a 2. csoportnál pedig az összlipoid emelkedésének dextrán okozta gátlása mondható szignifikánsnak.

Lipoidfoszfor:

A lipoidfoszfor értékek egyik csoportban sem mutattak jelentős változást. Az 1. csoportban átlag 5 %-os emelkedés, a 2. és 3. csoportban 6-7 %-os csökkenés nem szignifikáns.

Dextrán:

Kezelés előtt az állatok vére egyetlen esetben sem tartalmazott dextránt. A kísérlet végén a 2. csoport átlag dextrántartalma 338 mg. %, míg a 3. csoport 1262 mg. % volt.

Kalcium:

A szérum kalcium érték a lipoid foszforhoz hasonlóan lényeges változást egyik csoportban sem mutatott. A koleszterinnel kezelt kísérleti állatoknál az emelkedés a kezdeti értékhez képest 6 %, a 2. és 3. csoportban pedig 3 ill. 8 %-ot csökkent.

Koleszterin/foszforlipoid kvociens:

A kvociens értéke normál körülmények között egynek vehető. A kísérlet megkezdése előtt mindhárom csoportba tartozó nyulak koleszterin/foszforlipoid kvociense ennek megfelelő volt. Koleszterin adagolásra a kvociens értéke a kísérlet végén 5,3-re emelkedett, míg Intradex hatására 0,42-re csökkent. A 2. csoportba a dextrán gátolta a kvociens túlerős emelkedését, amely csak 2,37 értéket ért el.

Atherogen index:

Az atherogen index, az összlipoid és koleszterinszint függvénye. Az első csoportban a kísérlet megkezdésekor az index értéke 86,9 volt átlagban, 11 hetes koleszterin adagolás után 240,5-re emelkedett fel. A 2. csoport kísérleti állatainál, melyek dextránt és koleszterint együttesen kaptak, szintén minden esetben emelkedett az index értéke, a 10 nyulnál átlag 89,8-ról 156,5-re, de az emelkedés az 1. csoporthoz viszonyítva erősen gátolt volt.

Csak dextrán hatására, mint ahogy azt a sclerotikus betegeken végzett vizsgálatok alapján megállapítottuk, az atherogen-index értéke csökken. A csökkenés mértéke 37%-os. A kontrollcsoportban szereplő 5 nyul atherogen indexe, - amelyek ugyanolyan körülmények között éltek, ugyanolyan takarmányt kaptak, mind az előbbi 3 csoport állatai, - gyakorlatilag semmi változást nem mutatott, mint ahogy a koleszterin és összlipoid értékük sem.



9. T á b l á z a t .

Koleszterin, koleszterin és dextrán, továbbá dextrán kezelés hatására létrejövő vérfehérje és lipoprotein változások kísérleti nyulakban.

Kezelés módja.	Esetek száma	Albumin rel. %		Globulin rel. %		Lipoprotein rel.% alfa béta			
		kezelés		kezelés		kezelés		kezelés	
		előtt	után	előtt	után	előtt	után	előtt	után
Koleszterin.	1.	55	38	45	62	32	22	68	78
	2.	71	57	29	43	29	24	71	76
	3.	58	43	42	57	30	20	70	80
	4.	66	50	34	50	34	24	66	76
	5.	53	48	47	52	28	21	72	79
	6.	54	41	46	59	35	22	65	78
	7.	62	53	38	47	41	30	59	70
	8.	49	35	51	65	39	26	61	74
	9.	50	34	50	66	27	29	58	71
	10.	59	41	41	59	42	21	73	79
	átlag	57,7	44,0	42,3	56,0	33,7	23,9	66,3	76,5
	S $\bar{x}$ $\pm$	6,0	6,5	5,5	6,5	4,8	2,5	4,8	2,8
Intradex + koleszterin.	1.	62	58	38	42	34	31	66	69
	2.	48	50	52	50	38	30	72	70
	3.	71	67	29	33	27	27	73	73
	4.	58	58	42	42	32	31	68	69
	5.	53	53	47	47	37	33	63	67
	6.	49	47	51	53	25	25	75	75
	7.	66	66	34	34	36	32	64	68
	8.	63	60	37	40	31	29	69	71
	9.	51	48	49	52	40	31	60	69
	10.	57	52	43	48	22	24	78	76
	átlag	57,8	53,9	42,2	44,1	32,2	29,3	67,8	70,7
	S $\bar{x}$ $\pm$	6,3	7,5	6,4	6,4	5,0	2,6	4,9	2,6
Intradex.	1.	55	64	45	36	38	46	62	54
	2.	57	65	43	35	27	40	73	60
	3.	44	55	56	45	32	44	68	56
	4.	48	61	52	39	30	47	70	53
	5.	59	66	41	34	28	39	72	61
	6.	63	69	37	31	31	43	69	57
	7.	57	68	43	32	36	47	64	53
	8.	49	60	51	40	28	35	72	65
	9.	52	67	48	33	26	33	74	67
	10.	58	65	42	35	29	41	71	59
	átlag	54,2	64,0	45,8	36,0	30,5	41,5	69,5	58,5
	S $\bar{x}$ $\pm$	5,5	3,6	5,4	3,7	3,1	4,0	3,2	5,3
Kontroll.	1.	53	55	47	45	30	27	70	73
	2.	57	56	43	44	26	30	74	70
	3.	48	50	52	50	24	24	76	76
	4.	59	56	41	44	32	28	68	72
	5.	55	54	45	46	35	35	65	65
	átlag	54,4	54,2	45,6	45,8	29,4	28,8	70,6	71,2

10. T á b l á z a t .

Koleszterin, koleszterin és dextrans, továbbá dextrans kezelés hatására létrejövő szérumb-globulinfrakció változások kísérleti nyulakban

Kezelés módja.	Esetek száma	Globulinfrakciók rel. %.							
		alfa ₁		alfa ₂		béta		gamma.	
		kezelés		kezelés		kezelés		kezelés	
		előtt	után	előtt	után	előtt	után	előtt	után
Koleszterin.	1.	8	10	12	15	7	12	18	25
	2.	5	6	6	10	6	7	12	20
	3.	9	8	8	13	5	8	20	28
	4.	6	10	5	5	7	9	16	26
	5.	12	8	14	6	10	6	11	32
	6.	9	9	10	9	14	13	13	28
	7.	6	7	4	4	6	5	22	35
	8.	8	9	12	15	11	7	20	34
	9.	13	12	6	18	7	8	19	29
	10.	7	12	8	10	6	10	23	36
	átlag	8,3	9,1	8,5	9,5	7,9	8,5	18,6	29,3
	Sx ±	2,1	1,6	2,9	3,4	2,3	2,1	3,8	4,1
Intradex + koleszterin.	1.	6	10	8	6	7	8	17	18
	2.	10	8	13	14	8	9	21	19
	3.	5	4	4	5	4	4	16	20
	4.	6	6	7	6	8	7	21	23
	5.	11	8	9	9	11	12	16	10
	6.	8	9	10	10	11	11	22	23
	7.	5	4	5	6	5	5	19	19
	8.	7	8	6	7	7	8	17	17
	9.	9	8	7	9	8	9	25	26
	10.	7	10	8	7	9	10	19	21
	átlag	7,4	7,5	7,6	7,9	7,8	8,3	19,3	20,4
	Sx ±	1,9	1,8	2,0	2,2	1,7	2,0	2,4	2,3
Intradex.	1.	5	5	8	8	12	11	20	12
	2.	5	6	9	7	7	8	22	14
	3.	14	10	10	9	17	15	15	11
	4.	9	10	12	8	13	9	18	12
	5.	6	4	6	9	5	8	24	13
	6.	10	11	4	4	3	3	20	13
	7.	7	8	11	7	8	7	17	10
	8.	8	7	8	9	14	12	21	12
	9.	11	11	8	5	6	4	23	13
	10.	12	13	5	4	6	7	19	11
	átlag	8,7	8,5	8,1	7	9,1	8,4	19,9	12,0
	Sx ±	2,5	2,4	2,0	1,7	4,0	2,8	2,2	0,95
Kontroll.	1.	8	6	6	6	12	11	21	22
	2.	10	12	5	6	8	8	20	18
	3.	7	7	10	8	13	12	22	23
	4.	10	8	8	11	7	11	18	14
	5.	8	10	9	9	9	7	19	20
	átlag	8,6	8,6	7,6	7,8	9,8	9,8	19,6	19,4

Albumin-globulin:

Koleszterin adagolásra az albumin relatív %-os értéke minden esetben csökkent, míg dextrán hatására nőtt. A csökkenés mértéke az első csoportban 23 %, a 3. csoportban a növekedés 18,5 %. A globulinok változása természetesen fordított irányú, mint az albuminoké. A 2. csoport nyulainál a dextrán majdnem kivédte a koleszterin okozta globulin emelkedést, ill. egészen minimálisra csökkentette, átlag 42,2-ről 44,1-re, ami alig 5 %-os emelkedésnek felel meg.

Albumin/globulin hányados:

A hányados változása az albumin és globulin értékváltozásának függvénye. Miután a globulin relatív %-os értéke koleszterin kezelés hatására jelentősen, koleszterin és dextrán együttes hatására csak kismértékben növekedett, dextránkezelés hatására pedig csökkent, a kvociens értéke az 1. csoportban csökkent, a 2.-ban csak kismértékben csökkent és a 3. csoportban növekedett.

Globulin frakciók:

A globulin frakciók részéről a változás mind a 3 kísérleti csoportban egyirányú, de míg az α_1 , α_2 és béta frakciónál a változás mértéke 5-10 %, addig a gamma frakció változása a 2. csoport kivételével átlag 42-50 %. Vagyis az első csoportban a globulin gamma frakciójában történt 50 %-os emelkedés, a 3. csoportban 42 %-os csökkenés, a 2. csoportban pedig a dextrán az emelkedést 5 %-ra mérsékelte.

Lipoproteinek:

A különböző kezelések hatására a lipoproteinek alfa és béta frakciójában a változás teljesen megegyezik az albumin és globulin változásával. Tehát koleszterinkezelés hatására a béta frakció növekedett átlag 15 %-ot, dextránkezelés hatására csökkent szintén 15 %-ot, dextrán és koleszterin együttes kezelésére pedig csak 4,5 % növekedés következett be.

Béta/alfa lipoprotein kvociens:

A fentieknek megfelelően koleszterin etetésre a kvociens 50 %-ban emelkedett, dextrán intraperitonealis adagolására 37 %-ban csökkent, míg dextrán és koleszterin együttes adására csak 5 %-ot emelkedett.

A kontrollként vizsgált 5 állatnál sem a szérumfehérjék, sem a lipoproteinek relatív %-os mennyiségében lényeges változás nem történt a 11 hetes kísérlet alatt.

3./ A szervek dextrán és koleszterin tartalma.

Az alábbi szervekből végeztünk vizsgálatokat: máj, vese, tüdő, szív, lép, agy, izom, epe, csontvelő, hasi nyirokcsomó, bőr, aorta, vékonybél, vastagbél és gyomor.

A kontrollként leölt 5 állat egyetlen szervében sem lehetett dextránt kimutatni, koleszterin viszont a hasi nyirokcsomó kivételével minden vizsgált szervben megtalálható volt.

Legnagyobb mennyiségű koleszterint - mint ismeretes - az

agy tartalmazott, átlag 836 mg %-ot, viszont kismennyiségű koleszterin tartalma volt az epének, izomnak, vastagbélnek, bőrnek és szívnek, átlag 14, 38, 40, 41 és 56 mg. %.

11 hetes koleszterin kezelés után mind a 10 kísérleti állat szervében a koleszterin tartalom lényegesen megsaporodott és még a nyirokcsomóban is 40-80 mg. %-nyi mennyiségben kimutatható volt. Ha figyelmen kívül hagyjuk a koleszterin kezelés nélkül alacsony koleszterin tartalmú szerveket, amelyekben a koleszterin tartalom növekedés mértéke 6-10-szeres nagyságot is eléri, megállapíthatjuk, hogy legnagyobb mennyiségű koleszterint az agy, máj, aorta és tüdő halmozta fel, a kontrollcsoporthoz viszonyítva 3-4 szeres mennyiségeket.

A 3. csoportban átlagban ugyanazokat figyelhetjük meg mint a vér koleszterintartalmának vizsgálatánál, vagyis dextrán hatására az aorta kivételével minden szervben a koleszterintartalom jelentős csökkenést mutatott a kontroll állatok szerveinek koleszterin tartalmához viszonyítva. Az aorta koleszterin tartalma dextránkezelés hatására semmi változást nem mutatott és viszonylag alacsony, 37 %-os csökkenés volt tapasztalható az agy koleszterin tartalmában.

A 2. csoportban dextrán és koleszterin együttes hatására a koleszterin tartalom minden szervben megsaporodott, de korántsem olyan mértékben mint az 1. csoportba tartozó nyulaknál. Dextránkezelés tehát gátolja a szervek koleszterin etetéskor bekövetkező nagyarányu koleszterintartalom emel-

II. Táblázat.

A szervek dextrans és koleszterin tartalmának vizsgálata.

Kezelés módja.	Esetek száma.	Máj.		Vese.		Tüdő.		Szív.	
		Dext-rán. mg. %	Kolesz- terin. mg. %	Dext-rán. mg. %	Kolesz- terin. mg. %	Dext-rán. mg. %	Kolesz- terin. mg. %	Dext-rán. mg. %	Koles- terin. mg. %
Koleszterin.	1.	-	1300	-	720	-	1050	-	180
	2.	-	1100	-	350	-	1820	-	100
	3.	-	1440	-	900	-	1250	-	320
	4.	-	780	-	480	-	870	-	630
	5.	-	620	-	370	-	900	-	200
	6.	-	1400	-	540	-	1520	-	160
	7.	-	1250	-	620	-	1780	-	140
	8.	-	570	-	630	-	1400	-	190
	9.	-	720	-	330	-	950	-	210
	10.	-	690	-	810	-	1100	-	130
	átlag.		987		575		1264		184
	S $\bar{x}$: $\pm$		295		169		285		45
Dextrán + Koleszterin.	1.	1200	1050	180	350	290	800	250	160
	2.	1650	630	210	280	170	650	180	180
	3.	970	420	170	620	190	720	130	110
	4.	1100	930	220	410	210	970	220	90
	5.	840	350	280	210	180	810	240	100
	6.	900	500	130	290	260	1150	230	70
	7.	1450	440	150	340	320	490	270	160
	8.	1250	780	150	370	240	760	190	190
	9.	790	1000	190	450	240	770	290	130
	10.	870	640	200	270	280	880	250	120
	átlag.	1102	674	188	359	238	800	225	131
	S $\bar{x}$: $\pm$	241	220	34	84	42	126	38	32
Dextrán.	1.	2340	120	560	40	520	220	400	40
	2.	4200	180	450	55	450	180	720	45
	3.	3820	160	760	75	850	110	430	30
	4.	1700	110	670	30	610	150	770	35
	5.	1950	110	1040	80	420	180	680	10
	6.	1540	90	320	110	730	100	320	10
	7.	4500	100	390	50	750	230	570	25
	8.	3100	80	750	95	670	170	510	50
	9.	2980	120	530	65	850	130	450	35
	10.	2300	130	520	80	530	190	630	20
	átlag.	2843	120	599	68	638	166	548	30
	S $\bar{x}$: $\pm$	920	123	170	20	125	37	128	10
Kontroll.	1.	0	220	0	220	0	420	0	70
	2.	0	190	0	160	0	320	0	50
	3.	0	300	0	110	0	350	0	60
	4.	0	260	0	260	0	400	0	60
	5.	0	250	0	100	0	310	0	40
	átlag.		245		170		360		56

12. T á b l á z a t .

A szervek dextrán és koleszterin tartalmának vizsgálata.

Kezelés módja.	Esetek száma.	Lép.		Agy.		Izom.		Epe.	
		Dext- rán. mg.%	Kolesz- terin. mg.%	Dext- rán. mg.%	Kolesz- terin. mg.%	Dext- rán. mg.%	Kolesz- terin. mg.%	Dext- rán. mg.%	Koles- terin mg.%
Koleszterin.	1.	-	460	-	3800	-	220	-	100
	2.	-	580	-	3500	-	160	-	120
	3.	-	690	-	4200	-	130	-	80
	4.	-	630	-	4100	-	280	-	70
	5.	-	570	-	3300	-	350	-	130
	6.	-	450	-	3700	-	250	-	110
	7.	-	750	-	3900	-	190	-	130
	8.	-	680	-	4300	-	280	-	90
	9.	-	720	-	3000	-	270	-	100
	10.	-	670	-	3100	-	260	-	70
	átlag.		620		3690		239		101
	S $\bar{x}$: $\pm$		89		295		54		19
Dextrán + Koleszterin.	1.	290	550	0	1300	120	80	60	85
	2.	320	430	0	780	190	100	220	30
	3.	240	660	0	950	230	130	140	70
	4.	270	350	0	1100	140	120	150	45
	5.	350	320	0	880	110	90	120	40
	6.	210	440	0	1250	100	140	80	20
	7.	280	570	0	1300	120	110	170	30
	8.	340	310	0	1230	180	80	180	15
	9.	230	340	0	1120	150	100	110	55
	10.	200	400	0	970	120	120	130	20
	átlag.	273	437		1068	146	107	137	41
	S $\bar{x}$: $\pm$	45	103		169	35	18	38	53
Dextrán.	1.	880	200	0	600	240	25	430	0
	2.	1140	120	0	320	160	40	520	0
	3.	790	130	0	440	200	30	250	10
	4.	1200	95	0	460	250	10	510	0
	5.	850	70	0	810	270	25	800	0
	6.	840	100	0	750	130	35	650	0
	7.	920	110	0	630	280	10	480	10
	8.	860	85	0	540	200	10	700	0
	9.	910	140	0	520	190	15	490	10
	10.	900	110	0	450	270	20	420	10
	átlag.	929	116		540	219	22	525	4
	S $\bar{x}$: $\pm$	98	26		97	45	9,5	144	5
Kontroll.	1.	0	220	0	680	0	35	0	20
	2.	0	250	0	930	0	40	0	15
	3.	0	180	0	750	0	60	0	10
	4.	0	270	0	1100	0	20	0	10
	5.	0	240	0	720	0	35	0	15
	átlag.		232		836		38		14

13. T á b l á z a t .

A szervek dextrans és koleszterin tartalmának vizsgálata.

Készítés módja.	Esetek száma	Csontvelő		Nyirokcsomó		Bőr		Aorta.	
		Dext- rán. mg.%	Kolesz- terin. mg.%	Dext- rán. mg.%	Kolesz- terin. mg.%	Dext- rán. mg.%	Kolesz- terin. mg.%	Dext- rán. mg.%	Kolesz- terin. mg.%
Koleszterin.	1.	-	520	-	50	-	320	-	1620
	2.	-	480	-	75	-	390	-	1340
	3.	-	330	-	30	-	300	-	1100
	4.	-	550	-	80	-	210	-	1830
	5.	-	590	-	85	-	290	-	1250
	6.	-	470	-	55	-	260	-	1710
	7.	-	540	-	40	-	350	-	1540
	8.	-	580	-	70	-	240	-	1400
	9.	-	510	-	65	-	330	-	1370
	10.	-	550	-	60	-	370	-	1650
	átlag		532		61		296		1480
	Sx: ±		53		14		40		220
Dextrán + koleszterin.	1.	340	180	1250	20	0	240	140	740
	2.	580	260	1320	0	0	170	180	600
	3.	430	230	800	0	0	300	130	640
	4.	600	350	1100	10	0	210	210	730
	5.	510	290	950	10	0	190	190	610
	6.	460	380	1450	10	0	320	240	670
	7.	650	200	1300	25	0	270	150	630
	8.	330	350	880	0	0	180	160	720
	9.	680	170	1110	10	0	230	120	590
	10.	600	220	1240	0	0	200	120	670
	átlag	518	263	1140	8,5		231	164	660
	Sx: ±	105	61	168	2,3		43	34	49
Dextrán.	1.	580	80	1450	0	0	10	265	380
	2.	620	65	1620	0	0	0	220	580
	3.	590	40	1300	0	0	0	130	490
	4.	750	110	950	0	0	20	280	370
	5.	800	35	1100	0	0	25	310	340
	6.	780	70	1310	0	0	10	195	410
	7.	810	55	1200	0	0	0	250	445
	8.	680	50	1470	0	0	35	160	500
	9.	650	45	1230	0	0	0	210	390
	10.	700	30	1350	0	0	10	330	380
	átlag	696	58	1298			11	234	428,5
	Sx: ±	75	20	147			10	55	62
Kontroll.	1.	0	130	0	0	0	30	0	440
	2.	0	170	0	0	0	50	0	390
	3.	0	140	0	0	0	45	0	510
	4.	0	190	0	0	0	35	0	380
	5.	0	110	0	0	0	50	0	420
	átlag		148				41		428

14. T á b l á z a t .

A szervek dextrans és koleszterin tartalmának vizsgálata.

Kezelés módja.	Esetek száma.	Vékonybél		Vastagbél		Gyomor.	
		Dext-rán. mg. %	Kolesz-terin. mg. %	Dext-rán. mg. %	Kolest-terin mg. %	Dext-rán. mg. %	Kolesz-terin. mg. %
Koleszterin.	1.	-	440	-	260	-	480
	2.	-	520	-	210	-	430
	3.	-	380	-	280	-	550
	4.	-	470	-	290	-	490
	5.	-	500	-	330	-	570
	6.	-	490	-	240	-	580
	7.	-	410	-	320	-	510
	8.	-	330	-	350	-	530
	9.	-	460	-	200	-	620
	10.	-	430	-	230	-	590
	átlag		443		271		535
	Sx: ±		48		46		50
Dextrán + koleszterin.	1.	240	250	180	120	120	230
	2.	320	290	210	90	130	270
	3.	230	340	260	160	65	190
	4.	400	200	130	180	155	300
	5.	270	350	280	210	100	280
	6.	290	380	230	130	105	310
	7.	310	240	170	170	90	170
	8.	250	310	170	220	95	250
	9.	240	290	290	190	110	250
	10.	220	270	240	150	140	240
	átlag.	277	292	216	162	111	249
	Sx: ±	45	44	53	34	20	35
Dextrán.	1.	530	110	320	10	180	85
	2.	610	80	380	20	210	110
	3.	580	70	470	25	200	100
	4.	570	120	310	35	130	70
	5.	480	90	330	10	190	95
	6.	520	130	330	10	440	130
	7.	630	70	390	10	260	140
	8.	540	50	420	25	120	65
	9.	590	110	350	25	150	75
	10.	550	100	340	20	170	110
	átlag.	560	93	364	19	205	98
	Sx: ±	38	22	32	6	64	23
Kontroll.	1.	0	160	0	40	0	220
	2.	0	190	0	55	0	200
	3.	0	170	0	25	0	160
	4.	0	130	0	30	0	190
	5.	0	150	0	60	0	240
	átlag.		160		40		202

kedését. A dextrán okozta kolesztérinszint csökkenés legjelentősebb az agynál és aortánál, ahol a koleszterinszint csökkenése az 1. csoporthoz viszonyítva 72 és 55 %. Dextrán a 2. csoportnál is az agyban és bőrben nem volt, a többi szervekben pedig 20-50 %-al csökkent a dextrántartalom a 3. csoporthoz képest.

4./ Az aortafal vizsgálata.

Össznitrogén tartalom:

A kezeletlen állatok aortájának átlagos össznitrogén tartalma a kiszáritott aortára számítva 8036 mg % volt. Lényegében hasonló értékeket kaptunk a dextránnal kezelt 3. csoport állataiban is, ahol az aorta nitrogéntartalma 6500-8350 mg. % között váltakozott, mely középértékben 7725 mg %-nak felel meg. Valamivel alacsonyabb értékeket észleltünk a 2. csoport állataiban, ahol az 5400-7150 mg. % között váltakozott, mely átlag 6300 mg. % volt. Ez a normál értékekhez viszonyítva 21,6 %-os csökkenést jelent. Az 1. csoportban a nitrogén tartalmat 3900-5250 mg % közöttinek találtuk, átlagértékben 4475 mg %. Ez a kezeletlen nyulak aortájának nitrogéntartalmához viszonyítva több mint 40 %-os csökkenést jelent.

Megállapítható tehát, hogy a dextrán a koleszterinkezelés okozta aorta nitrogéntartalom nagyfokú csökkenését szignifikánsan gátolja. Kizárólagos dextránkezelés a nitrogéntartalom változását nem befolyásolja.

15. T á b l á z a t .

Az érfal kémiai állandóinak vizsgálati adatai kísérleti nyulakban koleszterin, koleszterin és dextrán, továbbá dextrán kezelés hatására.

Kezelés módja.	Esetek száma.	Össznitrogén. mg.%	Összkén. mg.%	Kalcium. mg.%	Koleszterin. mg.%	Összlipoid. mg.%	Dextrán. mg.%	Hamu. mg.%
Koleszterin.	1.	3900	630	163	1620	2210	-	2460
	2.	4350	785	180	1340	2300	-	3000
	3.	4200	642	190	1100	2400	-	3200
	4.	5250	595	210	1830	2560	-	2950
	5.	4150	480	192	1250	2470	-	2650
	6.	4550	690	200	1710	2320	-	3080
	7.	4700	467	185	1540	2280	-	2920
	8.	4250	585	174	1400	2300	-	2830
	9.	5050	613	168	1370	2050	-	2700
	10.	4350	530	185	1650	2190	-	2940
	átlag.	4475	601	184,7	1481	2038		2873
	Sx: ±	285	63	15	200	100		190
Dextrán + koleszterin.	1.	5400	520	105	740	930	120	2200
	2.	5850	385	86	600	870	185	1830
	3.	6700	450	97	640	900	210	2400
	4.	7150	460	100	730	1130	240	2840
	5.	6950	350	62	610	900	160	1960
	6.	5750	392	88	670	810	230	1840
	7.	6800	444	92	630	970	150	2080
	8.	6350	497	130	720	1140	180	2790
	9.	6100	370	67	590	860	175	1950
	10.	5950	455	80	670	950	205	2030
	átlag.	6300	432	90,7	660	946	205,5	2192
	Sx: ±	516	48	13	54	81	33	316
Dextrán.	1.	7650	360	33	380	630	225	2050
	2.	7900	225	83	580	800	180	1500
	3.	8450	417	95	490	710	240	2430
	4.	7750	330	54	370	580	216	1340
	5.	6900	280	47	340	670	270	1720
	6.	8200	405	53	410	690	245	2100
	7.	8350	342	61	445	720	190	1860
	8.	8100	295	30	500	680	175	1750
	9.	7450	350	58	390	570	230	1700
	10.	6500	310	62	380	600	205	1900
	átlag.	7725	331	59,6	428,5	665	217,6	1835
	Sx: ±	516	35	15	63	60	24	247
Kontroll.	1.	8200	345	58	440	640	-	2140
	2.	8800	297	73	390	600	-	2430
	3.	6950	320	65	510	630	-	1750
	4.	7600	268	70	380	570	-	1620
	5.	8550	390	61	420	680	-	1880
	átlag.	8036	324	65,4	428	624		1964

Kéntartalom:

A normál aortafal általában kismennyiségű ként tartalmaz. A sclerosis kifejlődése során az érfalban kéntartalmu poliszacharidák /kondriotinkénsav, mukoproteinek/ rakódnak le, ami miatt a kéntartalom jelentősen megnő. A kontroll csoportban 268-390 mg. % közötti, átlagban 324 mg. %-os értéket észleltünk. A 3. csoportban a kéntartalom lényegében változatlan maradt, melynek középértéke 331 mg. % volt.

A 2. csoport állataiban, ahol a koleszterinsclerosist dextránnal gátoltuk, az aortafalban 350-520, átlagban 432 mg %-os értéket kaptunk. Ez az érték a kontrollcsoporthoz viszonyítva 33 %-os emelkedésnek számít. A koleszterinsclerosisos állatokban a kéntartalom 467-785 mg. % között váltakozott, átlagban 601 mg. %-os volt, ami a kontrollcsoporthoz viszonyítva 91 %-os emelkedést jelent.

Az eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy a bevitt dextrán az érfal kéntartalmát nem változtatja meg, de koleszterinnel együtt adagolva az érfal kéntartalmának emelkedését szignifikánsan gátolja.

Kálciumtartalom:

A kálciumtartalmat a kezeletlen állatok aortájában 58-73, átlagban 65,4 mg. %-nak találtunk. Ettől az eredménytől lényegesen nem különbözik a 3. csoportban kapott érték sem, ahol átlag 59,6 mg. %-ot mértünk. A 2. csoportban a kontroll értékekhez viszonyítva 38,6 %-os emelkedést találtunk, az aortafal kálciumtartalmának középértéke 90,7 mg. %-nak bi-

zonyult. Az 1. csoportban pedig ahol az állatok csak koleszterinkezelésben részesültek az aortafal 163-210 mg. %-os kalcium mennyiségeket tartalmazott, az átlagos kalciumtartalom 184,7 mg % vol, csaknem háromszorosa a kontrollcsoport értékének.

Mind ezek szerint a dextrans az aortafal kalciumtartalmának emelkedését kifejezetten gátolja, egymagában azonban az érfal kalciumtartalmát nem befolyásolja.

Koleszterintartalom:

A kezeletlen nyulak aortájának koleszterintartalmát 428 mg. %-nak találtuk. Lényegében hasonló értékeket kaptunk a 3. állatcsoportban is, ahol középértékben 428,5 mg %-os értéket mértünk. A koleszterinsclerosisos nyulak aortájának koleszterintartalma 1100-1830 mg. % között változott, átlag 1481 mg. % volt, ami a kontroll állatokhoz viszonyítva csaknem 300 %-os emelkedésnek felel meg. A dextrans és koleszterin együttes adagolásakor az érfal koleszterintartalmának emelkedése mindössze 54 %-os volt.

A dextranskezelés tehát meggátolja, hogy koleszterin etetéskor az érfal koleszterintartalma számottevően emelkedjék, míg koleszterin adása nélkül kizárólag dextransra, az érfal koleszterintartalma nem változik.

Összlipoid tartalom:

A kontroll állatokban az aortafal összlipoid tartalmát 570-680, átlagban 624 mg. %-nak találtuk. A 3. állatcsoportban 570-800, a 2.-ban 810-1140 mg. % közötti értékeket mértünk.

Ez utobbi csoport átlagértéke valamivel magasabb mint a kontroll /946 mg %/. Az 1. csoportban az érfal átlag 2308 mg %-nyi lipoidot tartalmazott, ami a kontrollhoz viszonyítva csaknem 400 %-os emelkedést jelent.

Megállapíthatjuk, hogy dextrán hatására az aortafal koleszterin adagolás okozta összlipoid tartalmának emelkedése szignifikánsan gátolt. Hasonlóan az eddigiekhez kizárólagos dextránkezelés az összlipoid tartalmat nem befolyásolja.

Dextrántartalom:

A kontroll és az 1. csoportban dextránt az érfalban kimutatni nem tudtunk. A csak dextránnal kezelt csoportban 175-270 mg. % közötti értékeket, a dextrán és koleszterinnel együttesen kezelt állatok aortájában 175-240 mg. % közötti dextránmennyiségeket találtunk, ami átlagban 217,6 mg. %, ill. a 2. csoportban 205,5 mg. %-nyi dextrántartalmat jelent.

Hamutartalom:

A kontrollcsoport aortájának átlagos hamutartalmát 1964, a 3. csoportét 1835, a 2. csoportét 2192 mg. %-nak találtuk. E három csoport között lényegesebb differencia nem volt. A sclerotikus csoport aortájában 2460-3200, átlagban 2873 mg % hamutartalmat észleltünk.

Ezek szerint a dextrán az aorta hamutartalmát nem befolyásolja. Dextrán és koleszterin együttes adásakor az aorta hamutartalmának emelkedése erősen gátolt.

Jelen vizsgálataink során kimutattuk, hogy házinyulakban

koleszterin vizes szuszpenziójának hatására a koleszterin-szint emelkedése mellett az összlipoid értékének növekedése figyelhető meg. Lipoidfoszfor és szérumkálcium érték koleszterin adására csak kisfokban nőtt, ugyanakkor a koleszterin/foszforlipoid quociens és az atherogen index növekedése kifejezett.

A vérfehérjék koleszterin bevitelre szintén változást mutattak. Az albumin relatív %-a minden esetben csökkent, a globulinoké emelkedett, melyet az albumin/globulin hányados csökkenése kísért. A globulin frakciók közül a jelzett változásokat a gamma-globulin mutatta. Az alfa és béta frakcióban lényegesebb eltérés nem észlelhető. Koleszterin etetést minden esetben a béta lipoprotein frakció és a béta/alfa lipoprotein hányados növekedése kísérte.

Dextrán adására a jelzett változások jelentősen mérséklődtek, de a koleszterin bevitel okozta értékváltozásokat teljesen kivédeni nem tudta.

A dextrán és koleszterin tartalmát vizsgálva megállapíthatjuk, hogy dextránt, vagy dextránszerű anyagot a háziállatok szervei nem tartalmazznak. Koleszterin a hasi nyirokcsomó kivételével minden vizsgált szervben jól megtalálható volt. Koleszterin kezelésre a kísérleti állatok szerveiben a koleszterintartalma erősen emelkedett, mely dextrán adagolásakor jelentősen mérséklődött. Érdeklésre tarthat számot az a megfigyelés, melyszerint dextrán és koleszterin együttes adása esetén a dextrán a koleszterinnek érfalban történő

beépülését gátolja, de kizárólag dextrán adásakor az aortafal koleszterin tartalmát nem csökkenti. Viszonylag kismértékben kevesbedik dextrán hatására az agy koleszterin tartalma is. Mindezek alapján arra gondolhatunk, hogy a vizsgált szervek közül az aorta és az agy a koleszterin erős megkötésére képes, mely az aortából, adataink alapján nehezen mobilizálható.

Az aorta behatóbb kémiai vizsgálatait azt mutatják, hogy a koleszterinnel etetett kísérleti állatok érfalának koleszterin, összlipoid, összkén, kalcium és hamutartalma erősen megemelkedett, az össznitrogéntartalom pedig csökkent. Így lényegében azonos eredményt kaptunk, mint Bürger és munkatársai.

Dextrán és koleszterin együttes kezelésére az előző változások lényegesen mérséklődtek.

IV. A dextrán tárolása a szervezetben.

A dextrán fiziológiai és biokémiai hatását Gohr, Bolte és Langenberg /22/ vizsgálták. Megállapították, hogy az i.v. beadott dextrán 32 %-a választódik ki a vizelettel. Thorsén /50, 51/ szerint a bevitt dextrán 20 %-a 24 óra alatt, a 2. napon 10 %-a, a 3. nap pedig 1 %-a ürül ki. Először a finom diszperzitásfoku frakciók ürülnek ki, a magasabb molekulásúlyu dextrán kiürülése lassú, 3-5 napot vesz igénybe.

A vér dextránszintje különösen az első 24 órában esik. Állatkísérletek során megállapították, hogy a dextrán elsősorban a lépben és májban, de emellett a vesében, szívben, izomban és tüdőben raktározódik melyekben 48 nap múlva is kimutatható. Az utolsó dextrán injekciót követő 60. napon a szervek már dextránt nem tartalmaznak. Dextráninfúzió után a dextrán az epében is megjelenik, ugyanis a bevitt dextrán $\frac{2}{3}$ -át a máj-epeutrendszer választja ki. A szerzők feltételezik, hogy a magasmolekulasúlyu dextránfrakció elsődlegesen a RES-ben tárolódik és csak másodlagosan, a lerakodott poliszacharidák mobilizálódása után választódik ki az epeutakon keresztül. Nagyrésze a bélben bakterialis-fermentatív hatásra elbomlik és ezzel kimutatása lehetetlenné válik. Kísérletünkben 15 szervnek vizsgáltuk a dextrántartalmát 11 hetes dextránadagolás után. Mint a 11, 12, 13. és 14. számú táblázatok mutatják dextrán csak az agyban és bőrben nem volt, viszont nagymennyiségben mutatkozott a májban, nyirokcsomóban, lépben és csontvelőben, átlag 2843, 1298, 929 és 696 mg. %-ban. Ezeken kívül a vese, tüdő, szív, vékonybél, vastagbél tartalmazott viszonylag magas dextránmennyiségeket.

Igy lényegében hasonló eredményeket kaptunk U. Frieberg,
vizsgálataival,
W. Graf, B. Aberg, /52./ akik szintén a májat, lépét, szívet és tüdőt találták a szervezet fő dextrántároló helyének.

V. Az atherosclerosis és vérkémi- ai értékek közti kapcsolat.

Atherosclerosis alatt, a különféle eredetű érfali elváltozásokkal járó kórképet értjük. Az atherosclerosis okát kutatva egységes vélemény még ma sem alakult ki. Régebben a korral járó folyamatnak tekintették és azt mondták; olyan öreg az ember, mint amilyen az érrendszere. Már abban az időben is beszéltek azonban anyagcsere zavarról és főként a táplálást okozták, mégpedig a fehérje táplálást, a fehérjék bomlási termékeinek mérgező hatását.

A vitaminok megismerése után sok kutató a vitaminszegénységnek, vagy a vitamin hiánynak tulajdonított nagy jelentőséget az atherosclerosis pathogenesisében.

Mintegy másfél évtizeddel fordult a kutatók figyelme a zsíranyagcsere zavarára felé. A kutatók százai azóta közlemények seregével árasztották el az irodalmat, oly annyira, hogy azt ma már szinte át sem lehet tekinteni. A zsíranyagcsere zavar és az atherosclerosis közötti kapcsolatra Anickow és Chaltov /2/ már 1913-ban felhívták a figyelmet, amikor koleszterin etetéssel nyulakban atherosclerოსist sikerült előidézni.

1./ A koleszterin jelentőségét az atherosclerosisban ma már számtalan vizsgálati és kísérleti közlemény erősíti meg. Kétségtelenül megállapítható, hogy az atherosclerosisban szenvedő betegek vérének koleszterin tartalma általában lé-

nyegesen emelkedett. Míg egészséges viszonyok között a vérkoleszterin értéke 140-200 mg. % között mozog, addig atherosclerosisban 200-350 mg. %, de súlyosabb esetekben elérheti az 500 mg %-ot is. A koleszterin szint emelkedése az erek falában nemcsak szerkezeti, hanem vegyi elváltozásokat is hoz létre, amire igen jól rávilágítanak Bürger és munkatársai /8/, Schlomka és Plöttner vizsgálatai. Vizsgálataikból kiderül, hogy 40 éves kortól rohamosan emelkedik az aortafal koleszterin, kalcium és kén tartalma, míg a nitrogén tartalom fokozatosan csökken. Az érfal kén/nitrogén /S/N/ tartalmának viszonya atherosclerosisban is és általában öregkorban lényeges eltolódást szenved a kén javára.

/Schwarz 44/A kén megszaporoódását a mukoprotein anyag, a kondriotinkénsav lerakódása okozza. A szérumkoleszterin és az aortafal koleszterin tartalma közti összefüggés megállapítására Faber /14/ számos aortát vizsgált és kimutatta, hogy normál vérkoleszterin tartalom mellett is lehet emelkedett az aorta koleszterin tartalma különösen a kor előrehaladtával. Lande és Spery /37/ már 1936-ban rámutattak arra, hogy az érlemezsedésben szenvedő betegek egy részében a vérkoleszterinszint normális. Gubner és Ungerlied /26/ ugyancsak arra hívták fel a figyelmet, hogy az atherosclerosis súlyossága és a koleszterinszint között nincs kifejezett kapcsolat.

2./ A lipoproteinek szerepét az atherosclerosisban, ultracentrifugával és papírelektroforézissel végzett kísérletek

tisztázták. A lipoproteinek fehérjét és lipoidot tartalmazó komplexusok, melyek oldott állapotban vannak a vérben. Fasoli, Salteri és Cesanna /15/ újabb vizsgálataiból kiderül, hogy atherosclerosisban szignifikánsan a béta lipoproteinek szaporodnak meg és az alfa lipoproteinek csökkennek. Gofman és munkatársai /20, 21/ ultracentrifugával végzett kísérletei során megállapították, hogy a lipoprotein molekulák centrifugálás közben flotálódnak és több csoportra különülnek el, amelyeket "Swedberg" egységekben fejez ki. /Sf 0-12, 12-20, 80-100, 100-400/ Vizsgálatainkból kiderül, hogy bizonyos lipoprotein /Sf 80-100, sőt a 100-400 csoportba tartozó/ molekulák szerepe különösen fontos, amelyek megszáporodnak az atherosclerosis kialakulása során. Ezeket az anyagokat Gofman "atherogen"-eknek nevezi, és az atherogen index emelkedését tartja az atherosclerosisra jellemzőnek. Legújabban kiterjedt vizsgálatokat végzett Ledvina és Lúkas-tik /38/ és megállapítják, hogy a szérumbéta lipoprotein érték az atherosclerosis minden formájában szignifikánsan emelkedett. Antonini és Salvini /3/ szerint az atherosclerosisban a béta/alfa lipoprotein hányados minden esetben dominánsan emelkedett.

3./ Koleszterin-foszforlipoid viszony jelentőségével több szerző foglalkozott az atherosclerosis patomechanizmusának magyarázatára. Azt találták, hogy ép viszonyok közt a koleszterin/foszforlipoid arány 1, s amíg ez fennáll, addig nem keletkezik atherosclerosis. Kellner /33/ és munkatársai

nyulkisérletekben azt találták, hogy magas foszforlipoid-szint mellett még koleszterin etetéssel sem lehet előidézni atherosclerosist. Viszont Raymond /42/ és munkatársai szerint a koleszterin/foszforlipoid quociens semmivel sem mond többet, mint magának a koleszterinnek az értéke.

4./ Ujabban Sinclair /45/ azt a megállapítást tette, hogy az atherosclerosis az u.n. esenciális zsírsavak relatív elégtelensége következtében alakul ki, és az atherosclerosist, mint egy hiánybetegségnek magyarázza.

VI. D e x t r á n é s a z a t h e r o s c l e r o - s i s v i s z o n y a .

Az atherosclerosis pathomechanizmusában valamennyi kutató megegyezik abban, hogy az a lipoidanyagforgalom súlyos zavarával magyarázható, de a finomabb részleteket illetően a vélemények eltérőek.

Egy csoport csupán a koleszterin megszaporodásával magyarázza az atherosclerosist.

Egy másik csoport elismeri a koleszterin megszaporodásának jelentőségét, de az atherosclerosist nem csak az okozza, hanem a foszforlipoidszint csökkenés is szerepet játszik, ill. a koleszterin/foszforlipoid viszony eltolódása okozza a bajt. A 3. csoport a koleszterinszint emelkedése mellett döntő fontosságúnak tartja az atherosclerosis kifejlődésében a lipoproteinek frakciói közül a béta lipoprotein frak-

ció megnövekedését az alfa lipoprotein rovására.

A 4. csoport kutató a koleszterinszint emelkedést, ill. a telített zsírsavakból álló zsírokozta lipémia mellett, komoly jelentőséget tulajdonít az atherosclerosis okául az esszenciális zsírsavak hiányának.

Az atherosclerosis ezen összefoglaló laboratóriumi tüneteinek, ill. okainak szemünk előtt való tartásával figyeljük meg saját vizsgálataink eredményeit.

1./ Házinyulakon 11 hetes koleszterinetetéssel koleszterinsclerosist hoztunk létre, amelynek laboratóriumi vizsgálati eredményei hasonlóak mint az atherosclerosisban szenvedő betegeké.

A szérum koleszterin, összlipoid, koleszterin/foszforlipoid quociens, a Gofman szerinti atherogen index, a béta lipoprotein és ezzel kapcsolatban a béta/alfa lipoprotein hányados a kísérlet során erősen megemelkedett a kezdeti értékhez képest. /8. és 9. táblázat/ A nyulak aortájában is megtaláltuk azokat a kifejező elváltozásokat, amelyek az atherosclerosisra jellemzőek. Az érfal koleszterin, összlipoid, összkén, kalcium és hamutartalma jelentősen megnövekedett, az össznitrogén tartalom pedig csökkent. /15. táblázat/.

Mindezekre elvégezve a szignifikancia számolásokat, megállapítható, hogy 11 hetes kísérlet alatt létrejött, az előzőekben felsorolt kémiai értékváltozások szignifikánsak.

Az általunk előidézett kísérletes koleszterinsclerosis labo-

ratóriumi képe, a vérkémiái értékek változásai, és az aorta kémiái változásai megegyeznek az irodalomban ismert adatokkal.

2./ Atherosclerotikus betégeknek napi 80 ml. 6 %-os dextránt adagoltunk 7 napon át i.v., továbbá házinyulaknak adtunk napi 30 ml. dextránt i.p.-an 11 hétig. A vérkémiái értékek változását nézve azt találtuk, hogy mindazok az értékek, amelyek koleszterinkezelés hatására emelkedtek, dextránkezelés hatására csökkentek, s ezek a csökkenések szignifikánsak voltak /1. és 8. táblázat/.

A dextránnak a fentebb említett vérkémiái értékekre gyakorolt hatását bizonyítva, valamennyi kísérletnél kontrollként fiziológiás konyhasót is adtunk, nehogy a vérkémiái értékek változását a dextrán vérhígító hatásával magyarázzuk. A vizsgálatokból kiderül, hogy a kontroll csoportban szereplő egyének, és a kontrollcsoportban szereplő kísérleti nyulak vérkémiái változásai jelentéktelenek, illetve a vizsgálati hibák határain belül voltak.

3./ 20 atherosclerotikus betegnek dextránt adtunk 7 napon át napi 80 ml-es adagokban, és a szérumlipoidok jódszáma emelkedett /7. táblázat/. A jódszám megemelkedése tulajdonképpen azt jelenti, hogy a szérumlipoidok telítetlensége növekedett, mert a jód, a zsírok és zsírsavak telítetlen kettős kötéseire kötődött be. Tehát dextrán hatására a szérum lipoidok esszenciális zsírsavai növekedtek.

4./ 10 nyulnak napenként szintén 11 héten át 30 ml. 6 %-os

dextránt adtunk i.p.-an, és ezenkívül szintén naponként 1 g. koleszterint. A kísérlet során az állatok vérének koleszterin, összlipoid és béta lipoprotein tartalma, továbbá a koleszterin/foszforlipoid hányados és az atherogen index ugyan emelkedett, de lényegesen kisebb mértékben mint a csak koleszterin etetésben részesült állatoknál. A szignifikancia próbát elvégezve, a vérkémiái értékek emelkedésének mérséklődése mondható szignifikáns változásnak, szemben a koleszterinnel kezelt állatokkal.

Összegezve az elmondottakat megállapítható, hogy azokat az elváltozásokat, amelyek az atherosclerosisra jellemzőek, a dextrán jelentősen mérsékelni tudja. Eppen ezért a hatásáért antiatherogén anyagnak nevezhető.

VII. A dextrán antiatherogén effektusa és a hatásmechanizmus kérdése.

Az előző fejezetben részletesen ismertetett vérkémiái változások után, amelyek dextrán hatására létrejönnek, felvetődik a kérdés: Miként fejti ki a hatását a dextrán a szervezetben? Milyen hatásmechanizmus szerint játszódnak le azok a változások, amelyek az atherosclerosis jellemző laboratóriumi tüneteit közel a fiziológiás mederbe terelik, ami miatt a dextrán antiatherogén anyagnak nevezhető?

Mi történik a vérben levő koleszterinnel, vagyis hová lesz a

dextrán hatására lecsökkenő mennyiség? Hogyan alakul ki a lipoproteinekben a változás?

Ezen kérdések tisztázása érdekében vizsgáltuk a vizelettel ürített koleszterin mennyiséget, a dextrán hatására bekövetkező pajzsmirigy működés változását, továbbá a dextrán és hisztamin hatás, valamint a dextrán és heparin hatás közötti kapcsolatot.

1./ A vizelet koleszterin tartalmának változása.

Mivel dextránkezelésre a vér koleszterin tartalma jelentősen csökken, feltételeztük, hogy a koleszterin ürítés fokozódik. Ezért 10 betegnél, akik egy alkalommal 80 ml. dextránt kaptak i.v.-an, vizsgáltuk a vizelet koleszterin tartalmát naponta, a napi gyűjtött vizeletből. Párhuzamosan 5 személytől akik dextrán kezelésben nem részesültek kontroll vizsgálatot végeztünk.

A vizsgálatokat itt is a Rappaport által módosított Lieberman reakcióval végeztük, csak a meghatározáshoz tízszeres mennyiségeket használtunk.

A betegek által ürített vizelet koleszterin tartalmát a kezelés előtt 60 mg/l-nek találtuk. 1 napos dextránkezelés hatására az átlagos 60 mg/l vizelet koleszterin tartalom 24 mg/l-re csökkent, a 2. napon 36 mg/l, a 3.-on 36,8, a 4.-en 48 mg/l volt középvértékben, azonban a kezelés alatti szintet nem érte el. A dextránkezelés utáni 6. napon a vizelet koleszterin

tartalma 3 betegnél elérte a kezdeti értéket, valamennyi betegnél azonban ez csak a 14. napon következett be.

A kontroll egyénekben a vizelet koleszterin tartalom 62 mg/l volt átlagban, s a megfigyelés alatt maximum 10 mg/l-nyi koleszterin ingadozást észleltünk, azonban egyértelmű csökkenés mint a kezelt betegekénél nem volt.

Megállapítható tehát, hogy már egyszeri dextránkezelés hatására a vizelet koleszterintartalma csökkent. A vizsgált adatok átlagértékei a 3. sz. grafikus séma szemlélteti.

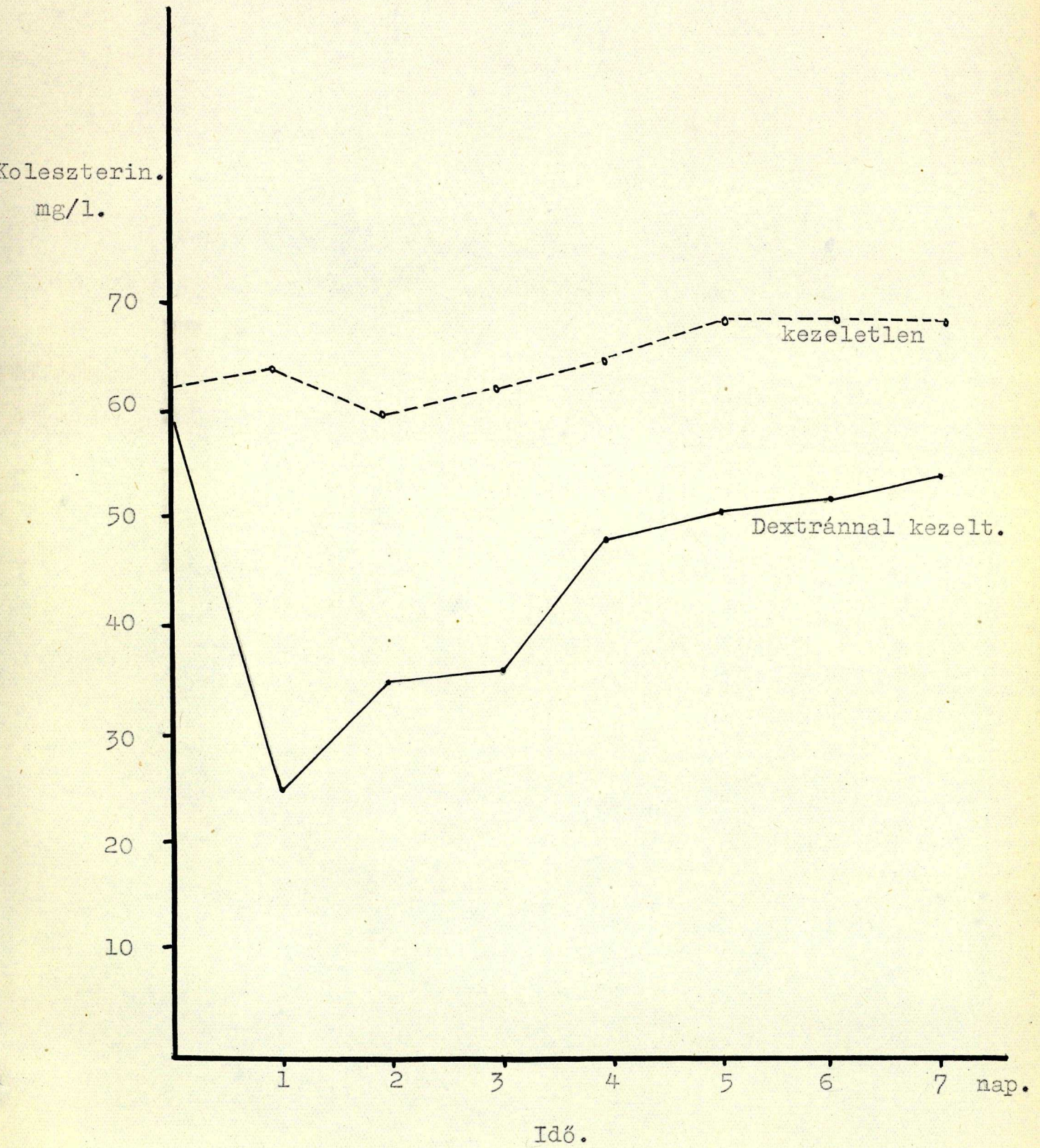
2./ Pajzsmirigy működés és a dextrán antiatherogen hatása közti kapcsolat.

A koleszterin anyagcsere és a pajzsmirigy funkciója közötti kapcsolat régóta ismeretes. Eiselsberg /13./ már a múlt század végén kimutatta, hogy bányókban és kecskegödőjékben a pajzsmirigy teljes kiirtása súlyos atherosclerosist eredményez. A pajzsmirigy hipofunkciója a koleszterinszint emelkedéssel jár, melyhez legtöbbször korai atherosclerosis társul. A pajzsmirigy szerepét bizonyítja, hogy Dauber /10/ és munkatársai szárított pajzsmiriggyel jelentősen csökkentették a madarak kísérletesen előidézett hiperkoleszterémiáját.

Felvetődik tehát a kérdés, hogy a dextrán hatása - mely a koleszterinszintet csökkenti, és a hiperkoleszterémiát gátolja - valamint a pajzsmirigy funkciója között milyen kap-

3. Á b r a .

Vizelet koleszterin tartalmának változása dextrán
kezelés hatására.



csolat áll fent.

E kérdés tisztázása céljából vizsgálat tárgyává tettük, hogy a dextrán adagolása miként befolyásolja a vérfehérjéhez kötött jód mennyiségét.

A pajzsmirigy a szervezet legfontosabb jód-depója. A pajzsmirigy hormonja a trijodtrionin, valamint a tiroxin tartalmazza a plazma szervesen kötött jódját, és így a keringő hormon mértéke a vér u.n. fehérjéhez kötött jódja. A pajzsmirigy fokozottabb működése esetén a vér fehérjéhez kötött jód tartalma fokozódik. Tehát a vér fehérje-jódtartalmának vizsgálata feleletet ad, hogy a dextrán, a pajzsmirigy működést miként befolyásolja.

Dextránkezelés hatására bekövetkező fehérjéhez kötött jód mennyiségi változásának vizsgálatát 14, 40-60 éves pajzsmirigy betegségben nem szenvedő férfin és nőn végeztük, akik 7 napon át naponta 80 ml. 6 %-os Intradexet kaptak. Az említett vizsgálatot a kísérlet kezdetekor, az Intradex beadása előtt és a kezelés 8. napján, 24 órával az utolsó injekció beadása után vizsgáltuk vénás vérből.

A jód mikroanalitikai meghatározása azon az elven alapul, hogy a cériszulfátnak arzénessavval való oxidimetriás reakcióját a jód katalizálja, amely ferroin indikátorral észlelhető. A mért reakció időből a jód mennyiségére következtethetünk. /11, 43/

Állandó körülmények között, váltakozó mennyiségű és ismert töménységű káliumjodid oldattal katalizálva a cériszulfát-

arzénessav reakciót, végpontként standard időértékeket, kalibrációs görbét nyerhetünk, amelynek birtokában az ismeretlen mikrotöménységű jód meghatározható.

A reakció kivitele a következő: Kb. 10 cm. magas 20 mm. átmérőjű csőbe 0,8 g. jódmentes nátriumkloridot mérünk, majd a meghatározandó mikrotöménységű jódoldatból 1 ml.-t, továbbá 0,3 ml. 0,005 M-os ferroin indikátort, valamint a standard értékek beállítására megállapított mennyiségű 0,2 n arzénssavat /1,5-2 ml./ és annyi bidesztvizet, hogy az egész 3,5 ml. legyen. Ezt követően a csövet 25 °C-os vízfürdőbe tesszük, és elektromos keverőmotor üvegbotjával keverjük. A konyhasó tökéletes feloldódása után 1,5 ml. 0,01 n., 1,370 faktorú kénsavas cériszulfátot engedünk a reakciótérbe, amely a reakció kezdetét jelenti. Az oldatnak a ferrointól eredő piros színe a cériszulfát hozzáadásakor sárgás-zölddé változik, később zöld, kék, majd lila színű lesz. A kék színből az első halványvörös szín megjelenése a reakció végpontját jelenti, s egyben a stopperórán a reakció időt leolvassuk. A szérumfehérjéhez kötött jód meghatározását Szabó-Feuer /49/ szerint végeztük el. A szérumfehérjéket az u.n. Somogyi reagenssel kicsaptuk, majd a csapadék kimosása után lugos közegben hamvasztottuk, végül közönbösítettük. Így a szerves jódszármazékokat szervetlen vegyületté alakítva, a katalitikus jódmeghatározást el tudtuk végezni.

A szérumfehérjéhez kötött jód, ezzel kapcsolatban a standard időértékek meghatározása igen nagy körültekintést igényelt,

16. T á b l á z a t .

Dextrán kezelés hatására bekövetkező szérumfehérjéhez
hez kötött jód változása.

Esetek száma	Szérumfehérjéhez kötött jód g. %-ban. Dextránkezelés	
	előtt	után.
1.	4,0	3,8
2.	2,0	2,0
3.	3,5	3,0
4.	3,0	2,5
5.	3,0	2,5
6.	4,5	2,0
7.	4,0	3,5
8.	2,5	3,0
9.	3,5	4,0
10.	3,0	4,0
11.	3,0	4,5
12.	4,5	3,5
13.	4,0	3,0
14.	3,5	3,7
átlag.	3,42	3,21

és csak u.n. jódmentes laboratórium kialakításával volt elvégezhető.

A 7 napon át adott 80 ml. 6 %-os Intradex hatására a fehérjéhez kötött jód mennyisége a vérben alig, vagy egyáltalán nem változott, melyeknek értéke valamennyi esetben a normál határok közt volt. A vizsgálati adatokat a 16. sz. táblázat tartalmazza.

A vizsgált 14 egyén átlagos vérjód tartalma a kezelés előtt $3,42 \mu\text{g} \%$, míg dextránkezelés után $3,21 \mu\text{g} \%$ volt.

Megállapítható tehát, hogy a dextrán antiatherogen hatása a pajzsmirigy működésétől független, ezt a dextránkezelés nem befolyásolja.

3./ Dextrán és hisztaminhatás kapcsolata.

Felmerült annak a lehetősége is, hogy dextránkezelés hatására hisztamin szabadul fel a szervezetben. Ugyanis sok különböző ingerre hisztamin, ill. hisztaminszerű anyag szabadul fel, amely igen fontos aktív anyaga a szervezetnek.

Kísérleteink kapcsán direkt hisztamin meghatározást nem végeztünk. A hisztamin jelenlétére indirekt úton következtettünk. Miután a hisztamin felszabadulás értágulatot, vérnyomáscsökkenést, sőt kollapszust okozhat, ezért legegyszerűbbnek látszott számunkra, a vérnyomás, bőrhőmérséklet és az oszcillometriás változások mérése.

A vizsgálatok alkalmával megállapítást nyert, hogy dextrán-

kezelés hatására sem a vérnyomás, sem a bőrhőmérséklet jelentősen nem változott. Tehát bizonyítottuk, hogy dextránkezelés hatására lejátszódó változások hatásmechanizmusa nem hisztamin felszabadulással magyarázható.

4./ Dextrán - heparin hatás.

A heparin egy savanyu poliszacharida, amelyet először a májból állítottak elő. Kéntartalma a benne levő savanyu kénsav észterekből származik. Glukuronsavból és glukozaminból épül fel, molekulásúlya azonban aránylag alacsony / 16 000 / vagyis 13 diszacharid egységet tartalmaz.

A heparinnak igen fontos szerepe van az emberi szervezetben, vagyis gátolja a véralvadást, mert fehérjéhez kapcsolódva megakadályozza a protombin-trombin átalakulását, és emellett inaktiválja a kész trombint is.

Az emberi terápiában használható heparin készítményeket 1936 körüli időben hoztak először forgalomba. Alkalmazásával gyors és biztosan szabályozható alvadásgátlás érhető el.

A heparin hatását teljes mértékben közönbösíti a protaminszulfát, amelyet a halak spermájából állítottak elő.

A heparin, a plazma lipoproteinek és az atherosclerosis kapcsolata Hahn /28/ megfigyelései óta ismeretesek. Megállapította, hogy heparin befecskendezésekor in vivo feltisztul a lipémiás plazma, és a heparin befecskendezése után vett vér savója in vitro is kifejti ezt a hatást, amit "Clearing-

effektusnak" neveznek.

A dextrán hatásmechanizmusát tanulmányozva felvetődött bennünk annak a lehetősége is, hogy a hatás heparinszerű Clearingeffektuson alapszik. A kérdés eldöntése céljából megvizsgáltuk a dextrán clearing hatását. Ezenkívül vizsgálat tárgyává tettük a szérum koleszterin, összlipoid, lipoproteinek és a szérum heparintartalom változását protaaminszulfát 1 és 24 órás hatására.

a./ Clearing vizsgálat.

A clearing vizsgálat menete a következő volt: Egészséges egyéneknél zsirterhelést végeztünk, vagyis 20 dg. szalonna, 10 dg. vaj, 5 dl. tejfel elfogyasztása után 2 óra múlva levettük a vért. A vért centrifugáltuk, a lipémiás savót fiziológiás sóval háromszorosra hígítottuk és a hígított savóhoz adtuk az alábbi elkészített szérumot. 15 beteg éhgyomorra 80 ml. Intradexet kapott i.v.-an. Kontrollként 10 egyén kapott 25 mg. heparint bőr alá. A betegektől a vért az injekciók adása után 3 perccel levettük, alvadésgátlóként citrátot használtunk. Centrifugálás után a savókat azonnal feldolgoztuk.

A fiz. sóval hígított lipémiás savó 1 ml.-hez, 1 ml. előkezelt savót mértünk. A savók összekeverése után azonnal, és 3 órai 37 C°-on való inkubálás után Pulfrich fotóméterben S₆₁-es színszűrő használata mellett leolvastuk az extinkció értéket, majd az extinkció különbségből %-osan fejeztük ki az optikai denzitás változást.

A vizsgálatok azt mutatták, hogy az optikai denzitás a 10 egyén heparinos savója hatására átlag 20,59 %-ot csökkent, míg a dextránnal előkezelt savó az zavarodást átlagosan 18,5 %-al csökkentette. A vizsgálati adatokat a 17. és 18. táblázat tartalmazza.

Megállapítható tehát, hogy a dextránnal kezelt savója a clearing vizsgálatokban úgy viselkedik, mint a heparinnal kezelt egyének savója.

b./ Heparin tartalom változása.

A vérsavó heparintartalmát a Gerendás /18/ féle trombin inaktiválás módszerével regisztráltuk. A trombin inaktiváláshoz standard trombin oldatot használtunk.

A vér trombinjának inaktiválásában a heparin játsza a legfontosabb szerepet. A vér magasabb heparin tartalma fokozott trombin inaktiválást és csökkent alvadási készséget okoz.

A vér saját trombinja 30 perc alatt teljesen lebomlik, míg a heparintartalom ennyi idő alatt nem szenved veszteséget.

A savót standard trombin oldattal összehozva a trombin inaktiválás mértékéből - melyet az alvasztó képesség alapján határoozunk meg - a heparin mennyiségére következtethetünk.

A vizsgálatot két rendszerben végeztük: A vizsgálandó személytől levett citrát nélküli vért 30 percig állni hagytuk, hogy az alvadás során benne keletkezett trombin eltűnjék, ezután az alvadéket a cső faláról üvegbottal leválasztva lecentrifugáltuk. A savót az alvadékról lepipettáztuk és az inkubáláshoz használt csőbe tettük.

17. T á b l á z a t .

Dextránnal kezelt egyének szérum "Clearing" vizsgálata.

Esetek száma.	Lipémiás savó + dextránnal kezelt savó extinkciója.		Százalékos denzitás csökkenés.
	Inkubálás előtt.	3 óra inkubálás után.	
1.	0,85	0,72	15,4
2.	0,64	0,50	21,9
3.	0,75	0,66	12,0
4.	0,67	0,54	19,8
5.	0,90	0,75	16,7
6.	0,61	0,47	23,0
7.	0,63	0,51	19,1
8.	0,68	0,58	14,7
9.	0,70	0,55	21,4
10.	0,66	0,54	18,3
11.	0,74	0,61	17,6
12.	0,80	0,65	18,8
13.	0,71	0,58	18,3
14.	0,62	0,50	19,3
15.	0,63	0,49	21,9
átlag	0,705	0,576	18,5

18. T á b l á z a t .

Heparinnal kezelt egyének szérum "Clearing" vizsgálata.

Esetek száma.	Lipaemiás savó + hepari- nos savók extinkciója.		Százalékos denzitás csökkenés.
	inkubálás előtt	3 órai in- kubálás után	
1.	0,62	0,48	22,6
2.	0,77	0,62	19,5
3.	0,58	0,44	24,1
4.	0,66	0,51	22,8
5.	0,69	0,58	16,0
6.	0,70	0,52	25,7
7.	0,63	0,50	20,6
8.	0,65	0,51	21,6
9.	0,72	0,60	16,7
10.	0,68	0,57	16,3
átlag	0,670	0,533	20,59

Az inkubációs elegy a vizsgálandó szérum és az ismert titerű trombin oldat 1:1 arányu elegyéből áll. A trombin oldat hozzáadásának pillanatától számított 1 perc múlva az elegyből 0,1 ml-t kiveszünk és a porcelán tálacska mélyedésébe előre elkészített 0,2 ml. citrát plazmához adjuk, amely normál citrát plazma és desztviz 1:1 arányu elegyéből áll.

Az inkubációs elegyből kivett próba trombintartalmánál fogva megalvasztja a citrátos plazmát. Minél kevesebb lesz a trombin az elegyben, ami most már a vizsgálandó vér heparin tartalmának függvénye, annál hosszabb alvadási időt kapunk. Így a trombin eltűnését a vizsgálattal nyomon lehet követni. Az inkubációs elegyből a 2., 3., 4., ill. 5. percben is próbát vettünk és az alvadási időket mértük, amelyek az idő múlásával egyre hosszabbodtak.

A heparintartalom pontos mennyiségi meghatározására pedig egy heparin sorozatot készítettünk, s az inkubációs elegyben levő vizsgálandó szérum helyett, a különböző töménységű heparin oldatot véve, az alábbi módszerrel szintén meghatároztuk a citrátos plazma alvadási idejét.

9 sclerotikus egyén heparin tartalmát vizsgáltuk, s az átlagos heparintartalom $7,7 \mu\text{g/ml.}$ -nek mutatkozott. 80 ml. dextrán i.v. adása után 30 perccel, a szérum heparintartalma $15 \mu\text{g/ml.}$ -re emelkedett, s a dextrán adása után 3 órával elérte a maximumot $19,2 \mu\text{g/ml.}$ -es átlagértékkel. A kezelés után még 6 órával is hasonló magas heparinszintet találtunk, majd 8 óra múlva a szérum heparintartalom lassan csökkenni kezdett,

19. T á b l á z a t .

Szérum heparintartalom változása dextrán iv. adására.

Esetek száma.	Heparin tartalom $\mu\text{g/ml}$.				
	Kezdeti érték.	Dextrán adása után.			
		30 perc	3 óra	12 óra	24 óra.
1.	7,1	18,0	21,4	16,2	7,8
2.	7,8	14,8	20,0	18,0	7,2
3.	7,6	14,1	19,2	15,6	6,8
4.	8,0	16,2	18,6	14,4	7,0
5.	8,0	13,5	18,1	14,6	7,6
6.	7,7	13,8	18,2	13,0	7,9
7.	7,6	14,0	19,4	15,2	7,3
8.	7,5	15,6	19,6	14,8	6,2
9.	7,9	15,0	18,3	15,6	7,1
átlag	7,7	15,0	19,2	15,2	7,25

azonban még 12 órával az injekció adása után is $15,2 \mu\text{g/ml}$ -es értéket találtunk. A heparintartalom 24 óra alatt normalizálódott, visszatért a kezdeti $7,25 \mu\text{g/ml}$ -es értékre. A vizsgálati adatokat a 19. sz. táblázat mutatja.

A szérum heparin tartalmának fokozását nagyobb dextrán mennyiségeknek a keringésbe juttatásával próbáltuk elérni. 5 betegnek infúzió formájában 1080 ml. 6 %-os Intradexet adtunk. Azt tapasztaltuk, hogy tizenkétszeres dextrán mennyiség nem okozott olyan nagyfoku heparin változást, mint ahogy azt vártuk. Az 5 beteg savójának heparintartalma szintén $7,7 \mu\text{g/ml}$. volt, az infúzió befejezése után 30 perccel $19,25$, 3 óra múlva pedig $23 \mu\text{g/ml}$ -re emelkedett. 24 óra alatt ezen személyekben is normalizálódott a heparintartalom.

Megállapítható tehát a vizsgálatokból, hogy dextránkezelés hatására a szérum heparin tartalom hirtelen megemelkedik.

c./ Protaminszulfát hatása a dextrán okozta vérkémiai változásokra.

Miután a Gerendás féle trombin inaktiválási módszerrel mérve megállapítottuk, hogy dextránkezelés hatására hiperheparinémia keletkezik, megvizsgáltuk, hogy a protaminszulfát miképpen befolyásolja a dextrán adagolásra bekövetkező vérkémiai változásokat.

A heparin hatása protaminnal antagonizálható, ami a bázisos fehérje és a savanyu heparin közötti elektrosztatikus kötés miatt létrejövő szoros kapcsolódás következménye. Ha tehát feltételezzük, hogy a dextrán hatása a vérkémiai értékekre

az endogén heparin tartalom felszabadulásával magyarázható, jogosan várható, hogy a protaminszulfát, mint a heparin antagonistája, felfüggeszti ezeket a hatásokat.

Először is megné^ztük, hogy a dextrán hatására felszabaduló endogén heparin tartalmat a protaminszulfát miként befolyásolja.

10 betegnél a kezdeti heparinszint meghatározása után 80 ml. Intradexet adtunk, és a dextrán beadását követő 30. percben 15,4 $\mu\text{g/ml}$. heparinszintet találtunk. A vérvétel után 50 mg. protaminszulfátot/Roche/ adtunk, majd 10 perc múlva ismét mértük a savó heparin tartalmát. Már a 10. perc múlva 3,76 $\mu\text{g/ml}$ -re csökkent a heparinszint. A protaminszulfát hatása 1 óráig tartott, 2 óra múlva 11,94 $\mu\text{g/ml}$ -nek mutatkozott a heparintartalom, s 10 óra alatt normalizálódott. /20.sz. táblázat./

Szintén 10 betegnél meghatároztuk a kezdeti szérumkoleszterin, összlipoid mennyiséget, és a lipoprotein frakciók relatív %-os mennyiségét. Ez után a betegek 7 napon át Intradexet kaptak naponként 80 ml-es adagokban. A kísérlet 8. napján vérvizsgálatot végeztünk, majd a vérvétel után 50 mg. protaminszulfátot adtunk. Ezután 1 óra, majd 24 óra múlva ismételt vérvizsgálatot végeztünk. A mérési eredményeket a 21. és 22. táblázatban tüntettük fel.

A 10 betegnél a kezdeti szérumkoleszterin szint átlagosan 165 mg %, az összlipoid tartalom pedig 500 mg. % volt. 7 napos dextránkezelés hatására a koleszterintartalom 120 mg. %-

20. T á b l á z a t .

A szérum heparin tartalom változása dextrán, majd protaminszulfát adásának hatására.

Esetek száma	Heparin tartalom. $\mu\text{g/ml}$.					
	Kezdeti érték.	Dextrán adása után 30 percre.	Protaminszulfát adása után.			
			10 perc	1 óra	2 óra	10 óra.
1.	7,4	16,6	4,1	4,3	12,2	7,6
2.	7,6	15,7	3,6	3,5	11,6	7,1
3.	8,2	16,3	3,9	3,4	12,0	7,8
4.	7,3	14,4	3,4	3,8	12,6	6,4
5.	6,8	14,0	3,7	3,2	11,5	7,0
6.	7,5	15,2	3,8	4,2	11,7	6,8
7.	6,2	15,5	3,2	3,3	12,0	8,2
8.	7,8	16,0	4,0	4,0	11,3	7,9
9.	7,1	15,6	4,6	4,5	13,3	7,8
10.	6,1	14,8	3,3	3,2	11,4	8,3
átlag	7,23	15,41	3,76	3,74	11,96	7,49

21. T á b l á z a t .

Vérkéimiai értékek változása dextrán, majd protamin-szulfát adásának hatására.

Esetek száma	Koleszterin mg. %				Összlipoid mg. %			
	Dextrán		Protamin után		Dextrán		Protamin után	
	előtt	után	1 óra	24 óra	előtt	után	1 óra	24 óra
1.	190	145	140	160	430	330	510	700
2.	165	115	120	180	490	350	570	680
3.	140	90	150	150	440	330	560	900
4.	180	130	200	200	570	410	610	830
5.	155	120	130	160	480	340	600	720
6.	145	100	120	150	530	390	580	980
7.	165	115	130	160	500	400	560	690
8.	180	140	160	140	550	430	600	910
9.	200	140	140	180	610	410	620	800
10.	130	100	110	120	400	310	490	690
átlag	165	120	140	165	500	370	570	790

22. T á b l á z a t .

Vérkéimiai értékek változása dextrán, majd protamin-szulfát adásának hatására.

Esetek száma	alfa-lipoprotein rel.%				béta-lipoprotein rel.%			
	Dextrán		Protamin után		Dextrán		Protamin után	
	előtt	után	1. óra	24 óra	előtt	után	1. óra	24 óra
1.	34	39	34	35	66	61	66	65
2.	27	39	33	29	73	61	67	71
3.	25	36	32	25	75	64	68	75
4.	33	37	33	30	67	63	67	70
5.	25	36	35	28	75	64	65	72
6.	32	40	31	30	68	60	69	70
7.	30	37	33	30	70	63	67	70
8.	30	47	28	32	70	53	72	68
9.	26	42	29	32	74	58	71	68
10.	29	37	32	28	71	63	68	72
átlag	29,1	39,0	32,0	29,9	70,9	61,0	68,0	70,1

ra, az összlipoid tartalom pedig 370 mg. %-ra csökkent. Protaminszulfát inyciálása után 1 órával a szérunkoleszterin 140, az összlipoid 570 mg. %-ra emelkedett. Protaminszulfát adása után 24 órával a koleszterin tartalmat 160 mg. %-nak, az összlipoid tartalmat 800 mg. %-nak találtuk.

A szérum lipoprotein szintén gyors változást mutatott. Dextrán kezelésre az alfa lipoproteinek 39, a béta lipoproteinek 61 relativ %-nyi mennyiségét találtuk. 1 órával a protaminszulfát adása után az alfa lipoproteink relativ %-os aránya 32 %-ra csökkent, a béta lipoproteineké 68 %-ra emelkedett. Tehát megállapítottuk, hogy a dextránnak a vérkémiai értékekre gyakorolt hatását a protaminszulfát felfüggeszti.

A dextrán antiatherogen hatásának mechanizmusát tanulmányozva, vizsgálataink bizonyították, hogy dextránkezelésre endogén heparin mobilizálódik, hiperheparinémia jelentkezik.

A kutatások szerint a heparin hatásáért a molekulák szulfát csoportjai felelősek. Az irodalom számos példát ismer arra, hogy poliszacharidok kénsavas észterei in vitro heparinszerű hatást fejtenek ki. Így Grönwall /25/ a dextrán kénsavas észterének Astrup és Piper /4/ a cellulóze, Snyder /46/ és Constantinides /9/ az alginsav kénsavas észtereinek heparinoid viselkedését igazolta.

Endogén heparin hatására vezethető vissza, véleményünk szerint, azonos megállapításunk, hogy dextránnal kezelt egyének plazmája clearing effektussal bír. Ugyancsak a felszaporodó endogén heparin a felelős azokért a vérkémiai változá-

sokért, amelyet dextrán adagolás során észleltünk, továbbá azért, hogy a dextrán antiatherogen effektussal bír. A dextrán okozta endogén heparin mobilizáció tényét döntő módon bizonyította a protamin szulfáttal kapcsolatos megfigyeléseink, vagyis a protaminszulfát felfüggesztette a dextrán okozta vérkémiái változásokat.

A dextrán antiatherogen hatását tehát nem az érfalra gyakorolt hatásával, hanem humorális uton fejtí ki.

Ö s s z e f o g l a l á s .

Kísérleteinkben azt figyeltük, hogy dextrán i.v. adására milyen változások történnek a szervezetben. A vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy dextrán hatására a vér koleszterin és összlipoid tartalma szignifikánsan csökken, a szérum fehérjék és lipoproteinek relatív %-os mennyiségében is szignifikáns változások történnek, mégpedig az albuminok relatív %-os mennyisége növekedett a globulinok rovására, a lipoprotein frakciók közül pedig az alfa frakció mutatott erős növekedést a dextrán kezelés alatt. Ezen kívül dextrán hatására a szérum lipoidok jódszáma is emelkedett, s a szérum pH egy kis csökkenést mutatott. Vizsgálat tárgyává tettük továbbá házinyulakon a kísérletes koleszterinsclerosis okozta vérkémiái és szervi elváltozásokat, majd a kísérletes koleszterinsclerosis kialakulását gátoltuk dextrán egyidejű adásával, és külön kísérleti állatok-

ban figyeltük a dextrán tárolódását a szervezetben.

Az alábbi megfigyeléseket szűrtük le:

- 1./ A koleszterinnek 11 hetes gyomorszondán való adagolására az állatokban kialakult a koleszterinsclerosis, amit a szérum koleszterin, összlipoid, béta/alfa lipoprotein erős megemelkedése és az albumin/globulin hányados csökkenése kísért.
- 2./ Ugyanezen változások dextrán és koleszterin együttes adására jelentősen mérséklődtek, vagyis a dextrán ugyan nem akadályozta meg a koleszterin hatására bekövetkező, az előbbieken említett vérkémiái értékek változását, de jelentősen gátolta.
- 3./ A szervek koleszterin tartalma, koleszterin etetésre, természetesen jelentősen megemelkedett, a dextrán pedig a kísérlet alatt felhalmozódott a szervezetben.
- 4./ Azon kísérleti állatok szerveinek vizsgálata, amelyek csak dextrán adagolásban részesültek, szintén mutatják a dextrán tárolódását a szervezetben. A szervek közül a máj, lép és csontvelő mutatkozott, mint legjobb dextrántároló szerv.
- 5./ Az aorta vizsgálatait azt mutatták, hogy koleszterin kezelésre az aorta össznitrogén tartalma csökkent, a kén, kalcium, hamutartalom pedig emelkedett. Dextrán és koleszterin együttes kezelésére az aortában létrejövő össznitrogén, kén, kalcium és hamutartalom változása szignifikáns mérséklődést mutatott.

Mindezen eredmények a dextrán antiatherogen hatását bizonyították, és további kísérleteink a dextrán antiatherogen hatás-mechanizmusának kérdése felé irányultak.

Vizsgáltuk a vizelettel való koleszterin ürítést, továbbá a pajzsmirigy működés és a dextrán hatás közti összefüggést. Az eredményekből bebizonyosodott, hogy dextrán hatására a vizelettel ürített koleszterin mennyisége nem szaporodik, továbbá, hogy a pajzsmirigy működés és a dextrán antiatherogen hatása között nincs összefüggés.

A további vizsgálatok a dextrán és heparinhatás kapcsolatát bizonyították. Dextrán i.v. adására ugyanis a szérum heparinszerű clearingeffektust mutatott, és a szérum heparin tartalma megnövekedett. A heparin mobilizáció bizonyítására elvégeztük, még a heparin antagonistájának a protaminszulfát hatásának vizsgálatát is, és megállapítottuk, hogy azokat a szérum kémiai változásokat, amelyeket a dextrán létrehoz a protaminszulfát megszünteti.

Mindezek alapján tehát bebizonyosodott, hogy a dextrán antiatherogen anyag, mely a vérbe juttatva endogén heparint mobilizál, és a felszaporodó heparinra vezethetők vissza a vérkémiai értékváltozások.

Zusammenfassung.

Wir beobachteten in unseren experimenten die Veränderungen, die im Organismus infolge intravenös gegebenen Dextrans zustande kommen. Wir fanden, dass infolge intravenös gegebenen Dextrans der Cholesterin und der gesamte Lipoid Inhalt des Blutes sich signifikant verminderte. Es kam auch bei den Serum und Lipoproteinen eine signifikante Veränderung zustande; und zwar es erhöhte sich die relative Quantität der Albuminen, dabei verminderte sich die Quantität der Globulinen, und von den Lipoprotein-Fractionen zeigte -während der Behandlung mit dextran - die alfa-Fraction eine starke Erhöhung. Wir beobachteten dieselben Veränderungen auch im Blute der Kaninchen, wo bei uns ausser den chemischen Veränderungen auch die, durch der experimentellen Cholesterinsclerose verursachten Veränderungen, besonders die chemischen Veränderungen der Aorta registriert wurden.

Unsere Erfolge bewiesen die antiatherogene Wirkung des Dextrans, und in den weiteren Untersuchungen beschäftigten wir uns mit dem Wirkungsmechanismus des Dextrans.

Es entstand infolge intravenös gegebenen Dextrans eine Hyperheparinaemie. Die Hyperheparinaemie und auch die mit ihr zusammen zustande kommenden chemischen Veränderungen des Blutes waren mit Protaminsulfat erlöschbar, dadurch wurde der Zusammenhang zwischen der Wirkung des Dextrans und des Heparins bewiesen.

I r o d a l o m .

1. Anitschkow, N., Ber. d. Ges. Russ. Ärzte in Petersburg 80, /1912/.
2. Anitschkow, N., u. S.Chaltow, Zbl. allg. Path. 24 /1913/
3. Antonini, F.M., u. L. Solvini, Symp. über Artskl., Basel /1956/.
4. Astrup, T., u. J. Piper, Acta phisiol. Scand. 9. 351 /1945/.
5. Bálint, P. és Hegedüs A., Klinikai Laboratóriumi Diagnosztika. 968 /1955/.
6. Bálint, P. és Hegedüs, A., Klinikai Laboratóriumi Diagnosztika 390 /1955/.
7. Bálint, P. és Hegedüs, A., Klinikai Laboratóriumi Diagnosztika 393 /1955/.
8. Bürger, M., Altern und Krankheit. VEB. Georg Thime, Leipzig /1954/
9. Constantinides, P., P. Saunders u. A. Wood, Arch. Path. 62, 369 /1956/.
10. Dauber, D. V., L. Horlick u. L. N. Katz, Armer Heart J. 38, 25 /1949/
11. Demeczky, M., Disszertáció, Műszaki Egyetem, Budapest /1943/.
12. Dömösi, P., Egyed, M., Magyar Orvosi Arch., 611 /1949/.
13. Eiselsberg, idézi Hueper, W.C., Arch. Path. 39, 117, /1945/
14. Faber, M., Acta Med. Scand. 125, 418 /1946/.

15. Fasoli, A., Salteri, F., Cesana, A., Archneim. Frosch.
8, 76 /1949/.
16. Fasoli, A., F. Salteri u. A. Cesana, Arz neimittelforsch.
8, 76 /1958/.
17. Fekete, Gy., Orvosi H. 95, 781 /1954/.
18. Gerendás, M., Orvosi H. 90, 98 /1949/.
19. Gofman, J. W. F. T. Lindgren u. H. Elliot, J. Biol.
Chem. 179, 973 /1949/.
20. Gofman, J. W. és mtsai. Phisiol. Rev. 34, 589 /1954/.
21. Gofman, J. W. és mtsai. Gerontol. 6. 105 /1951/.
22. Gohr, H., A. Bolte u. A. Langenberg, Zschr. inn. Med.
9, 380 /1954/.
23. Grönwall, A., u. B. Ingelman, Acta Physiol. Scand. 18,
B. /1944/.
24. Grönwall, A., u. B. Ingelman, Acta Physiol. Scand. 9,
/1945/.
25. Grönwall, A., B. Ingelman u. J. Mosiman, Uppsala Läk
Fören, Förh. 50, 397 /1945/.
26. Gubner, R., u. H. E. Unger lieder, Armer. J. Med. 6,
60 /1949/.
27. Hagedorn, Jensen, idézi Bálint, P. és Hegedüs, A., Kli-
nikai Laboratóriumi Diagnosztika. 393 /1955/.
28. Hohn, P. F., Science 98, 19 /1943/.
29. Hueper, W. C., Arch. Path. 39, 117 /1945/.
30. Hübl: idézi Erdey, L. Bevezetés a Kémiai Analizisbe II.
212 /1951/.

31. Ingelman, B. u. K. Siegbahn, Nature 154, 237 /1944/.
32. Ingelman, B. u. K. Siegbahn, Ark. kemi. mineral. Geol. 18, B. /1944/
33. Kellner, A., J. W. Corell u. A. T. Ladd, Amer. Heart J. 38, 460 /1949/.
34. Klevals, Thorsen, idézi Bertil Aberg. Some experiment on partly hydrolised bacterial dextran. /1952/.
35. Kovács, G. és Tárnoky, K., Orvosi H. 11. 389. /1960/.
36. Kunkel. idézi Bálint, P. és Hegedüs, A., Klinikai Laboratóriumi Diagnosztika. 356 /1955/.
37. Lande, K. E., u. W. M. Sperry, Arch. Path. 22. 301 /1936/
38. Ledvina, M., u. R. Lukastik, Zchr. inn. Med. 272, 16, /1961/.
39. Lindgren, F. T., u. J. W. Gofman, Symposium über Arteriosklerose. Benno Schwabe Verlag Basel./1956/.
40. Mollison, A. W., u. J. B. Rennie, Brit. Med. J. 893. /1954/.
41. Rappaport. idézi Bálint, P. és hegedüs, A., Klinikai Laboratóriumi diagnosztika. 362. /1955/.
42. Raymond, J. S., u. Ch. F. Wilkinson, Ann. Int. Med. 37, 1162. /1952/.
43. Sandell, E. B., Kolthoft, I. M. Mikrochim Acta, 1, 9, /1937/.
44. Schwarz, Z. F. exper. Med. 101, 457 /1937/.
45. Sinclair, H. M. Lancet 381, 102 /1956/.
46. Snyder, E. G., idézi, C. R. Ricketts, Biochem. Journ. 51, 129 /1952/.

47. Sorensen, idézi Römp, H., Vegyészeti Lexikon J. Bd.,
Műszaki Könyvkiadó, Budapest /1960/.
48. Swahn. idézi Bálint, P. és Hegedüs, A., Klinikai Labora-
tóriumi Diagnosztika. 357. /1955/.
49. Szabó, G., Fener, Gy., Balogh, I., Kísérletes Orvostud.
113 /1958/.
50. Thorsen, G., Transact. North. Surg. Assa. Stockholm,
126 /1947/.
51. Thorsen, G., Acta chir. Scand. Suppl. 145 /1950/.
52. U. Frieberg, W. Graf, B. Aberg, Acta pharmacol et toxico-
col. 9, 220-234 /1953/.
53. Winkler, L. W. idézi Erdey, L., A kémiai Analízis Suly-
szerinti Módszerei. Akad. Kiadó, Budapest. III. 124.
54. Wuhrmann, F. u. Ch. Wunderly,. Die Blutwei körperchen
des Menschen. Benno Schwabe Verlag, Basel /1957/.

