



A szegedi m. kir. Ferenc József Tudomány Egyetem belgyógyászati klinikájának közleménye.

(Igazgató: *Dr. Ruzsnyák István* egy. ny. r. tanár.)

Röntgensugarak hatása az átoltható tyúkleukosis (erythroleukosis) kórképére és vírusára.

Írta: *Dr. Forjota Erich* egy. tanársegéd.

Az összehasonlító kórtan reudkívvül érdekes fejezete az állati leukaemiás betegségek csoportja s azok keretében különösen a tyúkok átoltható erythroleukosisa, mely betegség az elmúlt években világszerte tudományos kutatás tárgyát képezte. Külföldi kutatókon (*Ellermann, Engelbreth—Holm, Rothe—Meyer, Furth, Andersen és Bang* stb.) kívül, a hazai és külföldi irodalomban megjelent számos munkáikkal különösen *Jármai Károly* és tanítványai járultak hozzá ahhoz, hogy e betegség kórtana, kórbonctana, járványtani és közgazdasági jelentősége, valamint kórokozójának biológiai tulajdonságai ma nagyobbreszt ismeretesek. Különös ez a betegség, mert bár, mint a vérképző szervek rendszerbetegségét a leukaemiák csoportjához kell sorolni, mégsem valódi leukaemia s az emberi pathologia például nem ismer kórképet, mely a vörös véresejtképző szövet hasonló megbetegedésében nyilvánulna. A betegség természetes viszonyok között nem ragályos, spontán fertőződés ismeretlen, laboratoriumi kísérletben azonban állatról-állatra igen könnyen átvihető s így, e tulajdonságánál fogva is, átmenetet alkot az átoltható vírus által okozott, de nem fertőző tumoros betegségek csoportjához (pl. a Rous-sarcomához). *Jármai* a betegséget találóan „folyékony daganat“-nak nevezi. Az is igen különös, hogy objektív megfigyelések szerint a betegség vírusa a szokásos erythroleukotikus kórképek mellett néha valódi myeloid típusú leukaemiát (*Ellermann, Furth, Andersen és Bang, Engelbreth—Holm*), máskor pedig a rosszindulatú daganatok jellegével bíró, sarcomaszerű kötőszöveti daganatokat is előidézhet (*Engelbreth—Holm és Rothe—Meyer*). Végül pedig, mint

filtrálható vírus által okozott s avval könnyen átvihető betegségnek rendkívül érdekes azon sajátága, hogy fertőző agense minden valószínűség szerint nem élőlény, nem sorolható tehát a szigorúan vett vírusok közé, hanem úgy látszik élettelen anyag, mely a leukocitákban képződik s átoltáskor a reá nézve fogékony szervezet specifikusan reagálni tud szövetbe kerülve, talán *fermentumszerű* hatásánál fogva, ott újabb megbetegedést s az agens újabb képződését előidézhethi.

Érthető, hogy e betegséggel szemben, mely a leukæmiákhoz tartozik, jóllehet nem valódi leukæmia, s mely átmenetet látszik alkotni a filtrálható vírus által okozott tumoros bántalmakhoz a nélkül, hogy valóban vírus okozná, a röntgenbehatás tanulmányozása érdekes feladatnak ígérkezett. A therapiás célból végzett kísérleteken kívül az agens röntgenresistentiájának meghatározása is hálás feladatnak látszott, mert azt reméltük, hogy evvel talán az agens közelebbi megismerése is lehetővé válik. A sugárkezelési kísérletekre vonatkozó és eddig ismeretessé vált irodalmi adatok csekély számuknál fogva sem adhatnak e kérdésekre kielégítő választ.

Jármai 4 állaton végzett tájékoztató röntgen-therapiás kísérletet s azt találta, hogy a röntgensugarak a betegség kezdeti szakában néha megszüntetik a leukæmiás vérképet s megakadályozzák a léptumor keletkezését, a betegséget meggyógyítani azonban nem tudják. Egy esetben ugyan a röntgenkezelt állatból származó vírus állítólag elvesztette fertőzőképességét s *Jármai* ezért azt gondolja, hogy nagy röntgendosis talán el is tudná pusztítani a virust, e kérdés eldöntésére azonban további kísérleteket tart szükségesnek. Jobb eredményt látott *Jármai* Thorium-X-től, bár az eredmények itt sem voltak teljesen meggyőzőek. Ultraviolettsugárzás 1 óráig tartó behatása pedig, ugyancsak *Jármai* megfigyelése szerint, *invitro* hatástalan maradt. *Hirschfeld* és *Jacoby* leukæmiás állatok röntgenkezelésétől eredményt nem láttak, *Engelbreth-Holm* és *Rothe-Meyer* azonban azt észlelték, hogy röntgensugárhatás után a vírus egyik állatukban elvesztette pathogenitását, a másik állat szokatlanul hosszú élettartama pedig talán a mellett szól, hogy a röntgensugarak hatására a vírus virulentiája csökkent. *In vitro*, fenti szerzők, 10 HED. röntgendosisal a vérben lévő virust elpusztítani nem tudták s arra gondolnak, hogy a leukosis agensének röntgenresistentiája talán hasonló a Rous-sarcoma vírusának röntgenresistentiájához. Mint látható, fenti eredmények tehát részben ellent is mondanak egymásnak, az alapul szolgáló kísérletek csekély száma miatt azonban nem is eléggé meggyőzőek.

Az erythroleukosisal végzett röntgentherapiás kísérleteinket két csoportra oszthatjuk. A kísérletek első csoportjá-

ban therapiás célzattal a betegséget, illetve annak tüneteit és lefolyását próbáltuk röntgensugárzással befolyásolni, kísérleteink második csoportjában pedig az erythroleukosis agensének röntgenresistentiáját igyekeztünk in vitro kísérletek útján meghatározni. Mivel kísérleteink részletes beszámolóját más helyen közöljük*), itt csak az eredmények rövid ismertetésére szorítkozhatunk.

I. Kísérleteink első csoportjában 18 állatot használtunk fel, 5 állat kontrollként szerepelt. A besugárzásokat öt csoportban végeztük, csoportonként változtatva a dosisok nagyságát, a sugárzás minőségét és alkalmazási időpontját. Egy-egy csoportban úgy a kontroll-, mint a kísérleti állatokat mindig ugyanazzal az anyaggal és egyidőben fertőztük. Általában olyan röntgendosisokkal és olyan sugárminőséggel dolgoztunk, mint amilyen az emberi leukaemiák röntgenkezelésére manapság szokásos. A betegség egész lefolyása alatt figyelemmel kísértük a vérkép változását s az esetleg észlelhető egyéb kórtüneteket, figyeltük a betegség tartamát s a diagnózisát az állatok elhullása után minden esetben boncolással is ellenőriztük, több esetben pedig szöveti vizsgálatot is végeztünk. A röntgenkezelésnek a betegség vírusára gyakorolt esetleges hatását úgy ellenőriztük, hogy minden kísérleti sorozatban egy-egy kezelt, de a kezelés dacára is leukosisban elhullott állatból származó fertőző anyaggal egy-egy állatot a következő csoportban is fertőztünk. A virust ilyenformán minden kísérleti csoportban megisméltendő röntgenhatásnak tettük ki s azt néztük, hogy a röntgensugarak hatására észlelhető-e a vírus fertőzőképességében és virulentiájában valamilyen változás? A kísérletek eredményét a következőkben foglalhatjuk össze:

1. Minőség és dosis szempontjából az emberi leukaemiák röntgenkezelésének megfelelő sugárhatásokra nem észleltünk a fertőzött állatok élettartamában és betegségük lefolyásában semmiféle változást. A kezelt állatok ugyanazon átlagos élettartam után haltak el, mint a nemkezelték, gyógyulást pedig egyetlen esetben sem láttunk.

2. Az alkalmazott sugármennyiségek alig voltak hatással a leukaemiás vércépre. Átmeneti hatást csak a betegség legelőjén adott besugárzások után észleltünk, későbbi időpont-

* „Röntgentherapeutische Versuche an erythroleukämischen Hühnern“ és „Versuche zur Bestimmung der Röntgenresistenz des Virus der übertragbaren Hühnerleukose“. Mindkét közlemény a „Strahlentherapie“-ban jelenik meg.

ban, teljesen kifejlődött leukaemiás vérkép mellett a röntgensugarak csaknem hatástalanok maradtak. Ezen általános kereten belül azonban megfigyelhettük, hogy nagyobb dosisok hatása kifejezettebb volt, kemény sugárzás pedig jobban hatott, mint puhábban szűrt sugárzás, általában azonban a valódi leukaemiás vérképpel szemben az erythroleukosis vérképe röntgensugarakkal szemben jóval ellenállóbbnak bizonyult.

3. Nem láttuk az alkalmazott sugármennyiségek után meggyőző bizonyítékát annak sem, hogy röntgenkezeléssel a leukaemiás lép- és májtumor kifejlődését meg lehetne akadályozni. Mivel azonban szöveti vizsgálattal a sugárkezelt állatok májában és lépében kis göcös elhalásos területeket észleltünk, lehetségesnek tartjuk, hogy nagyobb sugárdosisok a máj- és lépduzzanatot csökkenthetik.

4. Az alkalmazott röntgendosisok hatására egyáltalában nem észlelhettük azt, hogy a betegség vírusának fertőzőképessége vagy virulenciája csökkent volna. Annak ellenére, hogy kísérleti berendezésünk mellett a virust minden egyes csoportban megújuló röntgenhatásnak tettük ki, az ötödik generatioig nem láttunk virulenciacsökkenést.

Ezen kísérleti eredményekből a röntgenologus szemében talán az a legfeltűnőbb, hogy az erythroleukosis vérképe mennyivel resistensebb sugárbehatással szemben, mint a valódi leukaemiás vérkép. Magyarázhatónak látszik ez a körülmény, ha meggondoljuk, hogy a leukaemiaszerű vérképet itt a vörösvérsejtek ősalakjainak mértéktelen burjánzása okozza, a vörösvérsejtekről pedig, valamint az erythropoetikus szövetről is, a lymphoid és myeloid szövethélységekkel és sejtekkel szemben tudjuk, hogy sokkal nagyobb a sugárállóképeségük (*Heinecke, Krause, Perthes, Holthusen* stb.). El lehet azonban azt is képzelni, hogy a kóros sejtek szaporodása, illetve regenerálódása e betegség folyamán olyan rohamos, hogy a sugárkezelés után beálló pusztulást az újabb burjánzás a legrövidebb idő alatt kiegyenlíteni tudja. Mindkét esetben a leukosissejtek eltüntetésére, azok tartós visszaszorítására minden valószínűség szerint olyan nagy sugármennyiség lenne szükséges, mely egyéb mellékhatása miatt gyógyításra már nem volna alkalmas. Az erythroleukosis-kórfolyamatot tehát nézetünk szerint röntgensugarakkal eredményesen kezelni nem lehet.

II. Kísérleteink második csoportjában az erythroleukosis vírusának röntgenállóképeségét vettük vizsgálat alá. E kísérleti sorban 52 állattal dolgoztunk, 16 állat kontrollként szere-

pelt. A vírust erythroleukosisban elhullott állatok frissen kivett májában sugároztuk be. A kontrollállatokat friss anyaggal, a kísérleti állatokat pedig különböző sugárdosisoknak kitett anyaggal, egyidőben fertőztük a fertőző anyag, illetve vírus pedig minden sorozatban úgy a kontrollok, mint a kísérleti állatok fertőzésére ugyanabból az állatból származott. Mivel arra is gondoltunk, hogy a sugárzás hatására esetleg beálló virulentiaváltozás talán csak bizonyos latencia után, esetleg csak a második generatióban nyilvánul meg, a különböző röntgendosisok hatását mindig a második generatióban is figyelemmel kísértük.

Kísérleteink eredménye az összes sorozatokban teljesen egyértelmű, amennyiben in vitro besugárzással 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150 és 200 HED. teljesen hatástalannak bizonyult. Gyakorlatilag ez azt jelenti, hogy in vitro kísérletben az erythroleukosis fertőző agense röntgenbehatással szemben tökéletesen resistensnek, ellenállónak bizonyult. Az összes sorozatokban, egészen az óriási röntgenenergiát jelentő 200 HED. (110.000 r. l) sugármennyiségig a beavatkozás hatástalan maradt, mert az agens fertőzőképessége, a betegség lefolyása, tartama, a vérkép és egyéb tünetek megjelenése úgy az első, mint a második generatióban is mindenben egyezett a friss, befolyásolatlan agenssel fertőzött kontrollállatok adataival.

E kísérleti eredmény valóban megerősíti *Engelbreth—Holm és Rothe—Meyer* ama gyanúját, hogy az erythroleukosis okozója röntgensugarakkal szemben úgy viselkedik, mint a Rous-sarcoma vírusa, mert ez utóbbira nézve ismeretesek *Lacassagne, Levaditi és Galloway* kísérleti adatai, melyek teljesen hasonló eredményről számolnak be. Kísérleteink is bizonyítják továbbá, hogy az erythroleukosis agensének fertőzőképessége nem lehet élő sejtekhez kötve, sőt valószínűvé teszük azt is, hogy az agens élettelen anyag, mert élő mikroorganizmusokra, mint azt virulens, friss typhuskulturára vonatkozólag saját kísérleteinkben is bizonyíthattuk, ilyen óriási röntgensugármennyiség egyáltalában nem hatástalan. A kérdéses kórokozó agens pontosabb biológiai sajátosságaira röntgenresistentia-vizsgálatokból következtetni természetesen nem lehet, de ha meggondoljuk egyrészt azt, hogy a fermentumokról tudjuk, hogy röntgensugarakkal szemben általában igen nagy ellenállóképességgel bírnak (*Wells, Nagai, Hallheimer és Schinz, Schneider, Zeller* stb.) s hogy *Wells* például azt is kimutatta, hogy a röntgenbehatásra talán leginkább érzékeny vérkatalasét a vele adsorptiós kötésben lévő fehérjeanyagok

védni tudják, másrésről pedig arra gondolunk, hogy *Jármai* ultrafiltrációs kísérletei szerint nyilvánvaló, hogy az átoltható erythroleukosis fertőző agense fehérjékhez van kötve, akkor nézetünk szerint jogosan állíthatjuk, hogy e különös betegség vírusának kimutathatólag igen nagy röntgenresistentiája jól összeegyeztethető *Jármai* ama nézetével, mely szerint a kérdéses fertőző agens nem élőlény, hanem valamilyen fermentümszerű hatással rendelkező élettelen anyag.

*

Kedves kötelességemnek ismerem, hogy *Jármai Károly* professor úrnak, ki vírusát rendelkezésünkre bocsátotta s kísérleteink beállításakor lekötelező szívességgel tanácsaival is ellátott, ezúton is hálás köszönetet mondjak.

Irodalom. A tyúkleukosisra vonatkozó irodalmi adatokat lásd: *Jármai* „Die Leukosen der Haustiere“ *Ergebn. der allg. Path. u. path. Anatomie des Menschen und Tiere.* Bd. 28., 227. (1934.) — *Lacassagne, Levaditi et Galloway*, *Compt. Rend. Soc. Biol., Paris*, 97., 336. (1927.). — *Wells*, *Strahlentherapie*, 16., 319. (1924.). — *Nagai*, *Strahlentherapie*, 18., 212. — *Hallheimer u. Schinz*, u. o. 20., 331. — *Schneider*, u. o. 20., 793. — *Zeller*, u. o. 23., 336. (1926.). — Lásd továbbá: *C. Oppenheimer*, „Die Fermente und ihre Wirkungen“. G. Thieme. Leipzig, 1925.