

A Magyar Néphadsereg Egészségügyi Szolgálata és az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet (Igazgató: Dr. Várteresz Vilmos, az orvostudományok kandidátusa) közleménye.

Sztanyik László dr. orvosalezredes, az orvostudományok kandidátusa — Sántha András dr. orvosalezredes, az orvostudományok kandidátusa.

A sugárzás elleni gyógyszeres védekezés kutatásának néhány elvi és gyakorlati kérdése*

Amikor a negyvenes évek végén, ötvenes évek elején megállapították, hogy bizonyos vegyületekkel: cianidokkal (20) aminotiolokkal (43) és indolilaminokkal (19) mérsékelni lehet a letális dózissal besugárzott emlősök mortalitását, igen intenzív kutatómunka indult meg számos intézetben és laboratóriumban újabb, hatásosabb sugárvédő vegyületek előállítására. Mégis — közel két évtized elteltével — azt kell megállapítanunk, hogy az elért eredmények sajnos, nem állnak arányban a kutatásra fordított szellemi kapacitással és anyagi eszközökkel. Legjobb sugárvédő vegyületeink légfeljebb másfél-kétszeresére növelik az emlősök sugártűrő képességét és meg lehetően toxikusak. Az is kérdéses, hogy a maximálisan tolerált mennyiségben egyáltalán csökkentik-e az emberi sugárérzékenységet.

A kémiai sugárvédelmi kutatások az utóbbi években észrevehetően lelassultak. Egyre többen felismerik, hogy belátható időn belül csak olyan széleskörű nemzetközi összefogással érhetünk el további sikereket, amilyen a rák kemoterápiájának kutatásában kialakult (32).

Bármilyen nemzetközi összefogásnak azonban elengedhetetlen előfeltétele a kísérleti és értékelési módszerek standardizálása és egységesítése: jelenleg alig lehet összehasonlítani a különböző kutatócsoportok eredményeit. Sőt, nagyon gyakran maguk a kísérletek sem reprodukálhatók, ami minden bizonnyal azzal magyarázható, hogy a sugárvédő vegyületek hatását számos fizikai, kémiai és biológiai faktor jelentősen befolyásolja (26). Éppen ezért nagyon időszerű és hasznos lenne megfogalmazni néhány, általános elvet a sugárvédő vegyületek értékelésének és összehasonlításának, a hatásosnak talált szerek humán kipróbálásának, illetve az állatkísérleti adatok emberre történő extrapolálásának kérdésében.

Jelenlegi közleményünkben elsősorban azokat a kísérleti és értékelési

* Részben elhangzott „A kémiai sugárvédelem kérdései” c. nemzetközi szimpóziumon (Leningrád, 1966. jún. 14—18).

A Honvéddorvos 20 éves jubileuma alkalmából, a szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

módszereket kívánjuk ismertetni, amelyeket több, mint 10 esztendő saját tapasztalataink alapján az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézetben (OSSKI) kialakítottunk (54). Nem állítjuk, hogy ezek a módszerek már minden tekintetben a legmegfelelőbbek, de ismertetésük elősegítheti a kérdés végleges megoldását.

1. A sugárvédő hatás kritériuma

Az ionizáló sugárzás számos elváltozást okoz az állati szervezetben. Elvileg minden olyan elváltozás alkalmas a sugárvédő hatás vizsgálatára, amely kvantitatíve mérhető és jól reprodukálható (3). Mégis legáltalánosabban elfogadott kritérium, amelynek alapján egy vegyület hatásosnak vagy hatástalannak ítélnék meg — az *emlősök mortalitásának csökkentése*. Ennek több oka van:

a) a sugárhálal világos és félre nem érthető reakció, amely független a kísérletező szubjektív véleményétől;

b) az állatok elpusztulásában összegeződnek különböző szerveik és szöveteik funkcionális és morfológiai károsodásai;

c) az **emberi felhasználásra szánt sugárvédő vegyülettől is mindenekelőtt az akut sugárhálal megakadályozását várjuk (57).**

Hozzá kell tennünk, hogy máig sem sikerült olyan modellrendszert találni, amely teljesen azonos módon reagálna a sugárzásra és a sugárvédő vegyületekre, mint az emlősök (39). Másrészt, ha egy vegyület nem képes befolyásolni a sugárzás okozta elváltozásokat, mondjuk a nukleinsavak viszkózitásában, vagy valamely májenzim koncentrációjában, az még nem zárja ki a szervezet egészére gyakorolt farmakológiai hatás lehetőségét, amellyel pl. a haemopoetikus szövetek védelmét és végső soron a túlélést eredményezheti. (53).

Ennek megfelelően a sugárvédő hatást saját kísérleteinkben is a vizsgálandó vegyülettel előkezelt és besugárzott állatok, valamint az előkezelés nélkül besugárzott, kontroll állatok túlélési arányában, átlagos túlélési idejében, esetleg testsúlyában mutatkozó különbségek alapján értékeljük.

2. Kísérleti állatok és állattartási feltételek

A sugárvédő vegyületek kutatásához bármilyen emlős használható, amelynek fiziológiai tulajdonságai és sugárreakciói hasonlítanak az emberéhez. Természetesen legjobban megfelelnek ebből a szempontból is, testméretük alapján is a nagyállatok: kutya, sertés, majom, stb. Beszerzésük, gondozásuk, ételmezésük és kezelésük azonban komoly nehézségekkel jár. A vizsgálandó anyagból egyszerre nagy mennyiséget igényelnek, és problémák merülnek fel besugárzásuk során, mert a konvencionális terápiás röntgenkészlőlékek sugárzásával nem lehet homogén dóziselosztást elérni a szervezetükben. Ezért, különösen új vegyületek szelektálására, kezdettől fogva előnyben részesítik a sokkal olcsóbb és igénytelenebb, az eredmények statisztikai feldolgozásához elegendő számban felhasználható, kis laboratóriumi állatokat: egér, patkány, hőröcsög, tengerimalac és nyúl (58).

Egérből a jól definiált, genetikailag homogén, beltenyésztett törzseknek ma már olyan választéka áll a kutatók rendelkezésére, hogy alig-alig talá-

lunk két laboratóriumot, ahol pontosan azonos egereket használnak. Ez az egyik oka, hogy a kapott eredmények is egyre kevésbé hasonlíthatók össze, hiszen a különböző egértörzsek sugárérzékenységében és reakcióképességében jelentős eltérések mutatkoznak.

További lépés a csíramentes „germ free”, illetve patogén csírától mentes „specific pathogen free” (SPF) állatok használata. Kicsit kiélezve a kérdést, tulajdonképpen az a helyzet, hogy ezekkel az állatokkal olyan „természeti törvényeket” sikerül megállapítani, amelyek normál körülmények között nem, csak a mesterségesen kitenyésztett populációban hatnak. Márpedig minden sugárvédelmi kutatás végső soron azt a nyilvánvaló gyakorlati célt szolgálja, hogy a kísérletek eredményeként olyan gyógyszerekhez jussunk, amelyekkel az emberiség védelme biztosítható a foglalkozási, medicinális, baleseti és esetleges űrutazásokkal kapcsolatos sugárbehatások ártalmas hatásaival szemben. Az emberi populáció azonban nem beltenyésztett és távolról sem „germ free”.

Ezért saját kísérleteinkben a sugárvédő vegyületek elsődleges szelektálásához nem beltenyésztett, de lehetőleg azonos korú és testsúlyú (20 ± 3 g-os) hím egereket használunk, hogy kiküszöböljük a sugárérzékenységet befolyásoló olyan biológiai tényezők hatását, mint a nem (28), kor (18) és testsúly (11). A tenyésztőtől beszerzett állatokat 7–10 napig megfigyelés alatt tartjuk, majd taláalomra beosztjuk különféle kontroll- és kísérleti csoportokba:

a) Besugárzatlan, *biológiai kontroll-csoport* a spontán elhullás és normál súlygyarapodás ellenőrzésére. Intézetünk állattartási feltételei között a sokévi átlag alapján egy hónap alatt $5,30\%$ -ot tesz ki a kezeletlen egerek spontán elhullása. Ebből az első hétre $1,7\%$, a következő 3 hétre pedig egyenletesen heti $1,2\%$ esik. A súlygyarapodás egy hónap alatt kb. 30% -os (55).

b) *Besugárzott kontroll-csoport* a sugárzás letális hatásának és az állatok testsúlyára gyakorolt hatásának ellenőrzésére. Ezek az egerek besugárzás előtt fiziológias konyhasó-oldatot kapnak a kísérleti anyaggal azonos térfogatban és azonos módon (pl. intraperitoneális injekcióban).

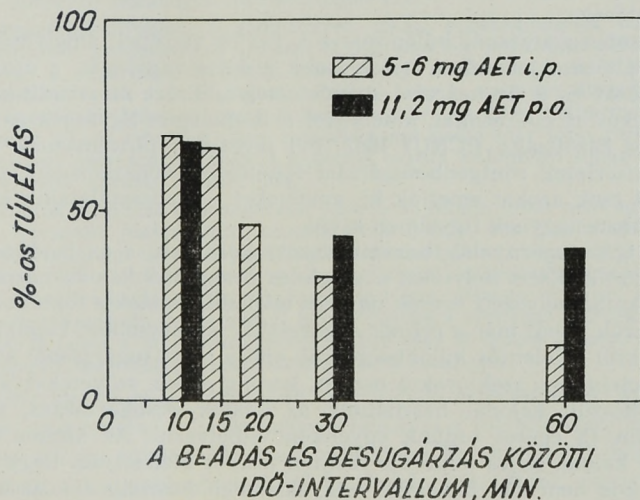
c) Standard sugárvédő vegyület (AET, ciszteamin, cisztamin) optimális mennyiségével *kezelt kontroll-csoport* a besugárzott állatok reakcióképességének ellenőrzésére.

d) A vizsgálandó anyaggal, vagy anyagokkal kezelt *kísérleti csoportok*. Az anyagokból minden esetben frissen készítünk olyan koncentrációjú oldatot, amely a beadásra szánt mennyiséget $0,5$ ml térfogatban tartalmazza. Figyelembe kell venni, hogy a besugárzott állatok érzékenysége általában fokozódik a farmakonok iránt, ezért a beadható mennyiség akár 15 – 50% -kal is kevesebb, mint a normál egerben meghatározott maximálisan tolerált adag.

A sugárvédő hatás vizsgálata előtt meghatározzuk a vegyület akut toxicitását a farmakológiából ismert módszerek valamelyikével (6,13, 34), és megállapítjuk a maximálisan tolerált (MTD), félfalás (LD₅₀) és minimális abszolút letális adagot (MALD). A jól oldódó vegyületeket desztillált vízben, fiziológias konyhasóban vagy foszfát-pufferben oldjuk, a rosszul oldódó anyagokból szuszpenziót készítünk 5 – 10% -os Tween 80 segítségével, vagy egyéb módon. Az elhullást $\frac{1}{2}$, 24, 48 és 72 óra múlva olvassuk le.

A sugárvédő hatás szempontjából vizsgált anyagokat általában intraperitoneális injekcióban adják, minthogy kisállaton ennek legkönnyebb a

technikája. Ritkábban használják a subcután, intramusculáris és intravénás injekciót, vagy a peroralis adást, amelyek már több időt és kezűgyességet igényelnek. A hasüregbe injiciált anyag gyorsabban felszívódik és toxikusabb, mint a per os adott, de gyorsabban is kiürül. Ilyenformán a bevitel módja nemcsak a toxicitást és sugárvédő hatást, hanem a hatás időtartamát is befolyásolja. Az AET pl. gyomorszondán át kétszer akkora mennyiségben adható egérnek, mint intraperitoneális injekcióban. Ennek ellenére a maximális sugárvédő hatás egyforma, viszont a hatás időtartama per os adás után hosszabb. (1. ábra).



1. ábra. 800 R dózissal röntgenbesugárzott egerek 30 napos %-os túlélése intraperitoneális injekcióban és per os adott AET (S,2-aminoetilzotiuonium) hatására a vegyület beadása és a besugárzás kezdete közötti időintervallum függvényében. A kezeletlen kontroll-állatok túlélése ugyanebben a kísérletben kevesebb, mint 1%

Tájékoztató jellegű kísérleteinkben a vegyületeket intraperitoneális injekcióban és a besugárzás kezdete előtt 5—15 perccel adjuk. Csak akkor választunk nagyobb intervallumot a beadás és a besugárzás között, ha a vegyület fizikai-kémiai tulajdonságaiból arra gyanakszunk, hogy lassan szívódik fel, illetve fokozatosan alakul át a szervezetben aktív formába, vagy ha kifejezetten a sugárvédő hatás időtartamára vagyunk kíváncsiak.

Sok intézetben a kísérletbe állított egerek ivóvizéhez antibiotikumokat kevernek, hogy megakadályozzák a Pseudomonas, Salmonella, Paratyphus és egyéb fertőzéseket (14). Az intercurrens fertőzés kétségtelenül jelentősen befolyásolja az állatok elhullási arányát és ütemét, de némelyik antibiotikum maga is megváltoztatja a sugárérzékenységet, és így zavarhatja a kérdéses vegyület sugárvédő hatásának vizsgálatát.

Az egerek elhelyezési és táplálási viszonyait folyamatosan kontrolláljuk, és igyekszünk maximálisan standard körülményeket fenntartani. Az elhullást naponta azonos időpontokban olvassuk le, és ugyanakkor végezzük el a testsúlymérést is.

3. Besugárzási feltételek

Keves kivételtől eltekintve, a potenciális sugárvédő vegyületek elsődleges vizsgálatánál általában röntgensugárzást és gamma-sugárzást használnak, noha elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt igen fontos annak tisztázása, hogy valamely vegyület képes-e csökkenteni az emlősök érzékenységet más típusú, főleg sűrűn ionizáló sugárzásokkal szemben is. Ez a kérdés azonban csak a szelektálásnál hatásosnak talált vegyületek további vizsgálatá során szokott felmerülni ugyanúgy, mint az alacsony dózisteljesítményű, protrahált sugárbehatás, valamint a frakcionált sugárbehatás elleni védelem lehetősége.

Röntgenbesugárzásnál különösen sok faktor szerepel, amelynek kisebb-nagyobb változása jelentősen befolyásolja a dózis nagyságát, a dóziseloszlás homogenitását és a besugárzás egyenletességét. Ezért maximálisan be kell tartani azokat az előírásokat, amelyeket a Radiológiai Egységek és Mérések Nemzetközi Bizottsága (ICRU) 1962. évi javaslatai tartalmaznak a sugárbiológiai kísérletek röntgenbesugárzási feltételeire vonatkozóan (47). Ezek közül most csak azokat emeljük ki, amelyeket — tapasztalataink szerint — leggyakrabban hagynak figyelmen kívül.

A röntgen-sugárnyaláb harántmetszete köralakú, s az izodózis görbék koncentrikusak. Ezért helytelen a szögletes *besugárzó kaloda* használata. A kaloda sarkaiba helyezett egerek ugyanis távolabb vannak a fókusztól, mint a középén levők, tehát már a primér sugárzásból is kevesebbet kapnak, nem is szólva azokról a jelentős különbségekről, ami a szórt sugárzásból adódik.

Kísérleteinkben szektorokra osztott, korong alakú, szövetekvivalens műanyagból készült kalodát használunk az állatok besugárzására, amelynek szektoraiiban 15 egeret tudunk egyenként elhelyezni. Az azonos fókusztávolságot a kaloda teljes átmérője mentén azáltal biztosítjuk, hogy a kaloda alsó zárólapja nem sík, hanem a leggyakrabban használt fókusztávolságnak megfelelő sugarú gömbszelet. A szórási viszonyok ilyen elrendezés mellett teljesen azonosak az egyes állatokra nézve.

A besugárzás ideje alatt elkerülhetetlenül előálló hálózati feszültségingadozásokkal négyzetes arányban változik a kapott sugárdózis. Ezért nagyon lényegesnek tartjuk a *folyamatos dózismérést*, amire az OSSKI-ban Siemens, Massiot és Mekapion dozimétereket használunk (23).

Röntgenkészülékekben a sugárzás emissiója anizotrop, s az izodózis görbék sohasem szabályos körök. A besugárzási mező inhomogenitása miatt a dóziseloszlás is egyenetlen. Ennek kiküszöbölésére ajánlják a *besugárzó kaloda lassú forgatását*. Korábbi kísérleteinkben csak a röntgenszó helyzetének változtatásával egyenlítettük ki az esetleges deformításokat, de a közeljövőben mi is rátérünk a forgatásos besugárzásra, tehát az anizotrop sugár-emissió okozta inhomogenitás átlagolására.

A röntgenkészülék gerjesztő feszültségét, a sugárzás szűrését és a fókusztávolságot pedig úgy választjuk meg, hogy az egerek szervezetében abszorbeált maximális és minimális dózis hányadosa ne legyen több, mint 1,15. Az ICRU szerint csak az ilyen besugárzás tekinthető *egyenletesnek*. (47). Meg kell mondani, hogy ezt a követelményt a sugárbiológiai röntgenbesugárzások jelentős hányada nem elégíti ki, amint a közleményekben leírt besugárzási feltételek elemzéséből kitűnik. Márpedig inhomogén besugárzás esetén aligha vethető fel az eredmények reprodukálhatóságának kérdése.

4. A sugárvédő hatás értékelése

Abban a dózistartományban, amelyben a sugárzás akut biológiai hatásait emlősökön általában vizsgáljuk (100—1000 R), a dózis növelésének arányában az egerek egyre nagyobb hányada pusztul el egyre rövidebb idő alatt. A sugárhalál első kvantitatív vizsgálata *Ellinger* nevéhez fűződik, aki 1940-ben közölte, hogy a besugárzott aranyhalak mortalitásában a dózis-hatás összefüggést ugyanolyan S alakú görbe fejezi ki, mint a farmakológiából ismert „karakterisztikus görbe”, amely az állatok farmakonok iránti egyéni érzékenységét tükrözi (16). *Bliss* és *Packard* 1941-ben megállapította, hogy az emlősök dózis-hatásgörbéje is hasonló, és probit-transzformációval kiegyenesíthető (8). *Evans* a görbe részletes elemzését adta az 1952. évi (Oberlin) radiológiai szimpozionon (17).

A sugárerzékenységet, a gyógyszerek iránti érzékenységhez hasonlóan, az 50%-os elhullást eredményező dózissal (LD_{50}) szokták jellemezni azzal a különbséggel, hogy a sugárhalál hosszabb latenciáideje miatt, az észlelési idő is hosszabb, rendszerint 30 nap. Figyelemre méltó, hogy a sugárzás dózis-hatásgörbéje sokkal meredekebb lefutású, mint a farmakonoké. Az LD_{50} kétharmada még kevesebb, mint 1%-os elhullást okoz, másfélszerese pedig már több, mint 99%-osat. *Mole* ezt azzal magyarázza, hogy a sugárzás okozta különböző funkcionális károsodások erősítik egymás hatását (38).

Az állatok elhullása a besugárzást követő 30 napon belül nem egyenletes, hanem jól kifejezett maximumok mutatkoznak benne, ami ugyancsak arra utal, hogy a sugárhalálban többféle pathológiás folyamat játszik szerepet, s azok különböző időpontokban jutnak érvényre. A sugárhalál különböző formáinak mechanizmusát *Quastler* tisztázta részben saját kísérletei, részben irodalmi adatok alapján (46). Megállapította, hogy 1000 R körüli dózsig a vérképző szervek károsodása, 1000—1200 R felett a béltraktus laesiója, több ezer R dózisu besugárzás után pedig a központi idegrendszer sugárkárosodása a halál oka.

Említettük, hogy a sugárvédő vegyületek értékelésének kritériuma a mortalitás csökkenése. A hatás megnyilvánulhat a túlélési arány növekedésében és az átlagos túlélési idő megnyúlásában. Ez azt jelenti, hogy a kezelt állatok csak a nagyobb dózisoknál kezdenek elpusztulni, nagyobb lesz az LD_1 , az LD_{50} , az LD_{99} , tehát az egész dózis-hatásgörbe eltolódik a magasabb dózisértékek felé. A túlélési arány növekedését a különböző dózisokkal besugárzott kontroll és kezelt állatok 30 napos túlélésének összevetése alapján állapítjuk meg.

A 30 napos %-os túlélésen a kísérletbe állított és az első 24 órát túlélő állatoknak a besugárzást követő 30. napon életben levő, %-ban kifejezett hányadát értjük:

$$\% \text{-os túlélés} = \frac{n'}{N-n_0} \times 100,$$

ahol n' a 30. napon életben levő egerek száma, — N a kísérletbe állított egerek száma. — n_0 az első 24 órában — főleg a vegyület toxicitása vagy az injekciózás technikai hibája miatt — elpusztuló állatok száma.

Több, mint 2500 hím és nőtény egérrel végrehajtott korábbi kísérletünkben az elhullás sebességi görbéinek elemzése azt mutatta, hogy a letális és szupraletális dózissal besugárzott egerek 98,5%-a 20 napon belül elpusztult függetlenül attól, hogy az állatokat előkezeltük, vagy sem. Joggal feltételeztük, hogy a 21—30. nap közé eső 1,5%-os elhullást már nem a besugárzás idézte elő, hiszen besugárzatlan, kontroll egereink között is 1,2—2,2%-os elhullást észleltünk 10 nap alatt. Ezek alapján az a véleményünk, hogy a sugárvédelmi kísérletek észlelési idejét le lehet rövidíteni, és a vizsgált vegyületek védőhatásáról már a 20. nap után nyilatkozhatunk. Hasonló megállapításra jutottak az elmúlt évben *Akerfeldt*, *S.* és munkatársai is (1).

Nálunk nem vált be a sugárvédő vegyületek elsődleges szelektálására a *Kimball* és *mtsai* által ajánlott, módosított sequential-analysis, amely a sugárvédő anyag hatékonyságát a kezelt csoportban túlélő állatok száma alapján értékeli abban az időpontban, amikor az 5 főből álló kontroll csoportban a középső állat elpusztul (22). Azt találtuk ugyanis, hogy a korai elhullásban és a 30 napos elhullásban mutatkozó sugárvédő hatás sok esetben erősen különbözött egymástól.

Az *átlagos túlélési idő* jelentése és meghatározási módja nem egységes az irodalomban. *Quastler* (45) 1945-ben még általában „túlélési idő”-ről (survival time) beszélt, és a 30 napon belül elpusztuló állatok 50%-ának élettartamát értette alatta, a középső állat elhullása alapján. *Langham* és *mtsai*. (33), valamint *Rothermel* és *mtsai* (50) a „közepes túlélési idő”-t (median survival time) grafikusán határozták meg olyan módon, hogy a 0%-os túlélést ábrázolták a besugárzás után eltelt idő függvényében, és az ábráról leolvasták az 50%-os túléléshez tartozó időpontot. Sajnos egyikük közleményéből sem derül ki, hogy miként jártak el az abszolút letális alatti dózisknál. *Kohn* és *Kallman* (24) megkülönböztettek „közepes és átlagos elhullási időt” (median and mean killing time), bár a kettőt közel azonosnak találták. *Catsch* és *mtsai*. „közepes túlélési idő”-n (mittlere Überlebenszeit) az elpusztult állatok túlélési idejének számtani középértékét értették (10), ami megfelel *Sapiro* és *Nuzsinyin* „közepes élettartam” (szrednyaja prodolzityelnosztyy szisnyi) fogalmának (51).

A túlélési, illetve elhullási idő fogalmának tisztázatlan volta két szempontból jelent nehézséget:

Egyrészt említettük, hogy a 0%-os túlélés is, a túlélési idő is arányos a besugárzási dózissal. Ez az arányosság azonban a 0%-os túlélésben csak szűkebb dózisintervallumban mutatható ki: kb. 300 R (LD₁) és 700 R (LD₉₉) között. A besugárzott állatok élettartama viszont LD₁ alatt és LD₉₉ felett is arányosan csökken a dózis növekedésével, egészen addig, amíg 1000–1200 R körül el nem ér egy 3–5 napos, állandó értéket (48). Számos próbálkozás történt olyan egységes dózis-hatásgörbe szerkesztésére, amely magában fogfoglalja mind a két paramétert, s így átfogja az 1200 R alatti egész dózistartományt. A javasolt módszerek többsége azonban túlságosan bonyolult (52).

Másik nehézséggel az abszolút letálisnál kisebb dózisu besugárzások esetén találkozunk. Mivel a sugárhálában több tényező játszik szerepet, előfordulhat, hogy valamely vegyület az egyiket befolyásolja, a másikat nem (35). Ennek következtében a 0%-os túlélés növekedését eredményezheti anélkül, hogy növelné a kezelés ellenére mégis elpusztuló állatok élettartamát. Ilyen esetekben nem könnyű eldönteni, hogy mit tekintünk kedvezőbb sugárvédő hatásnak: a magasabb túlélési arányt rövidebb túlélési idővel, vagy pedig az alacsonyabb 0%-os túlélést hosszabb átlagos túlélési idővel.

A nehézség áthidalására alkalmasnak tartjuk a *Kaluszyner* és *mtsai*. által javasolt „túlélési koefficiens” bevezetését, amely egyaránt tükrözi a 0%-os túlélésben és az átlagos túlélési időben megnyilvánuló sugárvédő hatást, s így lehetővé teszi a kétféle összefüggés egyesítését. Meghatározása a következő képlet szerint történik:

$$S = \frac{n_1 + n_2 + n_3 + \dots + n_{30}}{30 \times n_1}$$

ahol n_1, n_2 stb. az első, második stb. napon élő állatok számát jelenti. Amennyiben az összes kísérletbe állított egér életben marad a 30. napig, az S maximális, és egyenlő 1-gyel.

Ettől függetlenül meghatározzuk a besugárzott állatok *átlagos túlélési idejét* is, mégpedig az elhulló állatok napokban kifejezett élettartamának

számtani átlaga alapján. Ez az eljárás egyszerűbb és pontosabb, mint a grafikus módszer. Nem tartjuk érdemesnek azoknak a vegyületeknek a részletesebb vizsgálatát, amelyek az állatok mortalitását nem csökkentik, csak az elhullás idejét tolják ki későbbi időpontra.

A *testsúlymérés* is csak akkor ad megbízható képet a sugárvédő hatásról, ha a testsúlyváltozást állatonként, külön-külön regisztráljuk. Csoportos testsúlymérés esetén a legjobban leromlott állatok korábban bekövetkező elpusztulása miatt látszólagos súlygyarapodást észlelhetünk a maximális elhullás időszakában.

5. A sugárdózis megválasztása

A sugárvédelmi kísérletek alapvető kérdése a *sugárdózis helyes megválasztása*.

Langendorff és mtsai. előszeretettel végezték kísérleteiket egyetlen — LD₅₀ körüli — dózissal besugárzott egereken. Szerintük, ha egy-egy kísérleti csoport legalább 50 állatból áll, akkor 15—17%-os különbség a kontroll és kezelt csoportok túlélésében már szignifikáns sugárvédő hatást jelent. (30, 31). A módszer nagyon érzékeny. Ez részben előnye, mert ilyen módon kis sugárvédő hatás is kimutatható, részben hátránya, mert minimális kísérleti hiba jelentősen befolyásolhatja a végeredményt. Ezzel magyarázhatók olyan meglepő eredményeik, hogy más szerzőkkel szemben hatástalannak találták az AET-t (30) és a p. o. adott cisztamint (29), holott manapság éppen ezeket tartjuk a legjobb sugárvédő vegyületeknek.

Bacq és mtsai. (2,5) ugyancsak egyetlen — de LD₉₉ körüli — dózissal besugárzott egereken végezték a sugárvédő hatás vizsgálatát. A módszer aránylag kevés állattal végrehajtott kísérletben is megbízható eredményt ad, ha a vegyület sugárvédő hatása jelentékeny. Viszont nem alkalmas a gyenge hatású sugárvédő vegyületek, vagy a sugárérzékenységet fokozó vegyületek kiszűrésére.

Egyik módszerrel sem lehet megállapítani a különböző vegyületek egymáshoz viszonyított hatékonyságát, vagy az egyes vegyületek abszolút dózis-redukáló hatását. Legteljesebb és legmegbízhatóbb információ szerezhető a vegyületek sugárvédő hatásáról a kezelt és kontroll állatok dózis-hatásgörbéjének felvételével (9, 44, 57). Ez a módszer nemcsak az összehasonlítást teszi lehetővé, hanem a gyenge hatású vagy éppenséggel a sugárérzékenységet fokozó vegyületek kiszűrését is. Hátránya, hogy meglehetősen nagyszámú kísérleti állatot igényel.

Saját kísérleteinkben a potenciális sugárvédő vegyület hatását minimális abszolút letális dózissal és félhalálos dózissal besugárzott egereken egyszerűen vizsgáljuk. Egyértelműen pozitív sugárvédő hatás esetén kiegészítjük a dózis-hatásgörbét, és meghatározzuk a vegyület ún. dózis-redukációs faktort. Ebből a célból olyan szupraletális dózissal is elvégezzük a besugárzást, amely annyiszor nagyobb az LD₉₉-nél, ahányszor az LD₉₉ nagyobb az LD₅₀-nél ($2 \times \log LD_{99} - \log LD_{50}$). Ha a tájékozódó jellegű kísérlet nem ad egyértelműen pozitív vagy egyértelműen negatív eredményt, a kísérletet megismételjük.

6. A sugárvédő vegyületek hatékonysága

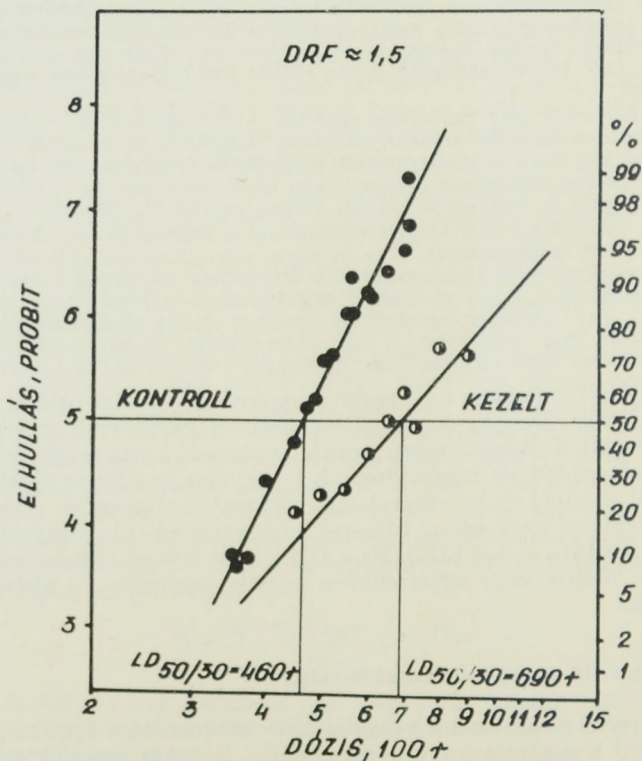
Sugárvédő hatás alatt a vegyület azon tulajdonságát értjük, hogy képes csökkenteni a sugárzás iránti érzékenységet. A hatás nemcsak a mortalitás %-os csökkenésével, hanem valamilyen dózis-redukációs faktoral is jellemezhető, minthogy — közmegegyezés alapján — a protektív hatást dózis-

redukciónak tekintjük. Általános fogalmazásban a dózis-redukciós faktor (DRF) azoknak a sugárdózisoknak az aránya, amelyek a radioprotektív vegyület jelenlétében, illetve távollétében azonos %₀-os túlélést eredményeznek (7):

$$DRF = \frac{\text{a radioprotektív vegyület jelenlétében} \\ A\%_0\text{-os túlélést eredményező dózis}}{\text{a kontroll-állatok között} \\ A\%_0\text{-os túlélést eredményező dózis}}$$

A kontroll-állatok és a radioprotektív vegyülettel kezelt állatok dózis-hatásgörbéje azonban a probit-transzformáció után nem ad párhuzamos egyeneseket (9). A sugárdózis növekedésével a görbék széjjeltérnek, tehát növekszik a dózis-redukció is (7). Ezért kísérleteinkben a DRF meghatározását az LD₅₀ dózis-értékre korlátozzuk. (2. ábra)

Dózis-hatásgörbe felvétele esetén a túlélés valószínűségét a dózis logaritmusának függvényében ábrázoljuk. Thomson szerint (57) alig jelent különbséget, hogy a dózist lineáris vagy logaritmusos léptékkal vesszük fel. Mole pedig kifejezetten előnyösnek tartja a lineáris dózis-ábrázolást. (38).

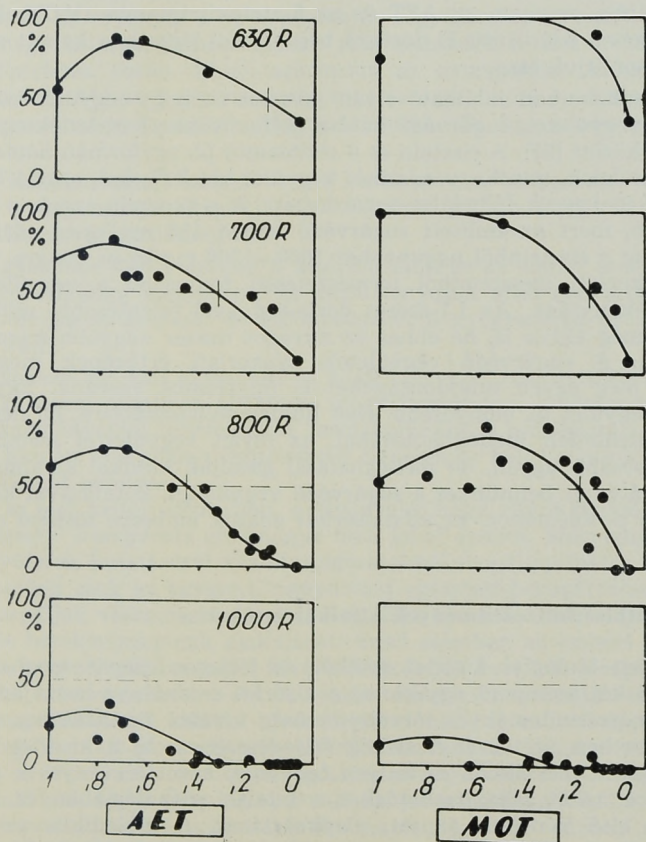


2. ábra. Röntgenbesugárzott kontroll-egerek és sugárvédő vegyülettel előkezelt egerek mortalitásának dózis-hatásgörbéje probit-transzformáció után

Olyan esetekben, amikor nem kerül sor a dózis-hatásgörbe felvételére, a besugárzott kontroll és kezelt állatok elhullásában megnyilvánuló különbségek szignifikanciáját a χ^2 kritérium alapján is értékelhetjük. Minimális abszolút letális dózisu besugárzás esetén a sugárvédő hatás már szignifikáns, ha 15 állat közül legalább 5 túlél.

Az elsődleges értékelés alapján egyértelműen sugárvédő hatásúnak talált vegyületekkel további kísérleteket állítunk be, és a dózis-redukciós faktoron kívül meghatározzuk a vegyületek minimális effektív dóziséját és profilkaktikus indexét.

Ezzel kapcsolatban rá kell mutatnunk a radioprotektív vegyületek olyan sajátosságára, amely megkülönbözteti őket a farmakonoktól. Sugárvédő vegyületek esetében ugyanis nem beszélhetünk jól definiált effektív dózissról, minthogy a beadott anyagmennyiség növekedésével arányosan nő az elér-



3. ábra. AET (S,2-aminoetilizotironium) és MOT (5-metoxitriptamin) különböző mennyiségeinek sugárvédő hatása intraperitoneális injekcióban különböző dózissal röntgenbesugárzott egereken. Abszcissán a vegyület mennyisége látható a maximálisan tolerált dózis hányadában kifejezve, ordinátán a 30 napos %₀-os túlélés

hető sugárvédelem foka, másrészt a sugárvédő hatás jelentős mértékben függ az alkalmazott sugárdózis nagyságától is. Éppen ezért sem a minimális effektív dózis, sem a farmakológiában szokásos terápiás index, vagy az ennek megfelelő profilaktikus index nem definiálható a farmakológiában szokásos módon. Különböző szerzők különböző módszereket ajánlanak ezen paraméterek meghatározására (7, 40, 56).

Tapasztalataink szerint mindkét index egyértelművé tehető, ha meghatározásukat a minimális abszolút letális dózisu besugárzás esetén hajtjuk végre. Ilyen módon *minimális effektív dózis* a vegyületnek az a mennyisége, amely minimális abszolút letális dózisu besugárzás esetén még kimutatható sugárvédő hatással rendelkezik. *Profilaktikus indexen* pedig a vegyület maximálisan tolerált dózisa (MTD) és a minimális abszolút letális dózisu besugárzás esetén 50%-os túlélést biztosító dózisa közötti arányt értjük. Hogy mennyire lényeges a profilaktikus index ilyen megszorítása, azt a 3. ábrán szemléltetjük, amelyen az AET és az 5-metoxitriptamin (MOT) különböző mennyiségével 630—1000 R dózissal besugárzott egereken kapott sugárvédő hatást hasonlítjuk össze.

Az irodalomban található olyan javaslat is, hogy tegyünk különbséget az egyes vegyületek sugárvédő hatása „effectiveness” és hatékonysága „efficiency” között (57). A cisztein és a ciszteamin pl. egyformán *hatásos* sugárvédő vegyületek, minthogy mindkét vegyület kb. 70%-kal, azaz 1,7-es DRF-fel növeli az egerek félhalálos sugárdózisát. A ciszteamin azonban jóval *hatékonyabb*, mert az említett sugárvédő hatást 150 mg/kg-os adagban biztosítja, míg a ciszteinből ugyanehhez 1000—1200 mg/kg-os adagra van szükség. Gyakorlati szempontból természetesen fontosabb a vegyület hatása, mint hatékonysága. Az 1,7-szeres dózis-redukció jelentősebb, mint a másfélszeres még akkor is, ha ehhez az anyagot tízszer nagyobb mennyiségben kell adni. A sugárvédő vegyületek gyakorlati értékének megítéléséhez azonban még egyéb tulajdonságokat is figyelembe veszünk. Egy kevésbé hatásos vegyület pl. előnyösebb lehet humán felhasználásra, ha nem rendelkezik kellemetlen mellékhatásokkal, az olyan vegyülettel szemben, amely hatásosabb ugyan, de mellékhatásai gátolják klinikai alkalmazását. Ez a kérdés átvezet bennünket a sugárvédő vegyületek kutatásával kapcsolatos következő problémához, az állatkísérleti adatok emberre történő extrapolálásához.

7. Az állatkísérleti eredmények klinikai értékelése

Minden biológiai kísérlet értékét és létjogosultságát meghatározza a következő két szempont egyike: a) a kísérlet eredménye hozzájárul-e valamely természettudományos törvényszerűség további tisztázásához, vagy szerencsés esetben új törvényszerűség felfedezéséhez; b) a kísérlet következtetései milyen mértékben és milyen feltételek között érvényesek az emberi szervezetre, tehát alkalmazhatóak-e a humán pathológiában és klinikumban? Az első kérdésre az ún. alap kutatások, a másodikra az alkalmazott kutatások eredményei adnak választ. A radioprotektívokkal végzett vizsgálatok eo ipso alkalmazott kutatások, mivel közvetlen céljuk adott: az emberi szervezet védelme az ionizáló sugárzás károsító hatásától. Ebből kiindulva elsőrendű fontosságúvá emelkedik az a kérdés, milyen kritériumok figyelembevétele szükséges ahhoz, hogy az állatkísérletek eredményeit a kli-

nikumban hasznosíthatjuk. Korántsem lezárt problémáról van szó. Az irodalmi adatok gyér voltak mellett ellentmondóak, és következtetések szerzőik szubjektivitását tükrözik. Az alábbiakban a teljesség igénye nélkül tárgyalunk meg néhány főbb kritériumot, amelyek véleményünk szerint kihatnak a sugárvédő vegyületekkel végzett kísérletek eredményeinek humán alkalmazhatóságára.

Valamely vegyület sugárvédő hatását és hatékonyságát tulajdonképpen csak egyféle módon, állatkísérletek útján állapíthatjuk meg. A másik lehetőség, a közvetlen kipróbálás emberen, már csak követi és lezárja az állatkísérletet. Jól ismert feltétele ugyanis a kísérletes farmakológiának, hogy humán alkalmazás előtt minden vegyületet sokrétű és alapos vizsgálatnak vessen alá *többféle* kísérleti állaton. A klinikai farmakológiának ezek után már csak az eredmények kiegészítése, a javallatok kibővítése, szinergista-antagonista, esetleg potenciáló társítások, kombinációk kipróbálása lehet feladata. Ez érvényes a radioprotektív vegyületekre is azzal a megszorítással, hogy klinikai felhasználásuk más feltételek között történik, mint az állatkísérletek során. Ebből származik az extrapolálás kritériumainak egész sorozata. Ahhoz, hogy valamely sugárfarmakológiai eredményt emberre transzponálhassunk, többek között a következők figyelembevételére szükséges:

1. A kísérleti feltételekkel — ide sorolhatók a besugárzás fizikai feltételei, a gyógyszerbevitel módja stb. — minél jobban meg kell közelíteni a humán klinikum körülményeit.

2. Figyelembe kell vennünk a kísérleti állat és az ember szervezete közötti filogenetikailag megszabott és külső tényezők által meghatározott reaktivitásbeli hasonlóságokat és különbségeket a gyógyszerek és az ionizáló sugárzás iránt.

3. Igyekeznünk kell az emberi és állati szervezet reaktivitásbeli különbségét csökkenteni alkalmas állattörzs megválasztásával, különleges állattartási és takarmányozási feltételekkel, farmakodinámiás befolyással.

4. A humán tolerancia megítélésénél figyelembe kell vennünk az emberi pszichés állapot befolyását.

Ami az első kritériumot illeti, nyilvánvaló, hogy eltérő fizikai feltételek között végzett *besugárzás* eredménye nem lehet azonos. Márpedig a sugárvédő vegyületek kutatásáról közölt dolgozatokból megállapítható, hogy szinte egyöntetűen csak az egyszeri, nagy dózisú egésztest-besugárzással kapcsolatban vizsgálják valamely sugárvédő vegyület toxicitásának, sugárvédő hatásának és hatékonyságának alakulását. Ezzel szemben az emberi klinikumban egyes, nagyon ritka eseteket kivéve (leukémiák heroikus terápiája), ilyen besugárzási mód nem fordul elő. A reaktor-balesetek, valamint az esetleges háborús sugársérülések szintén kivételt jelentenek, de ezúttal éppen szélsőséges jellegük miatt nem vehetők számításba. Humán klinikai vonatkozásban még a frakcionált kis dózisú egésztest-besugárzás is ritkaság. Amivel számolnunk kell, az az onkológiai javallatú, jól körülírtan lokális, meghatározott intervallumok közbeiktatásával frakcionált, tehát időben széthúzott besugárzás biológiai következménye. (Különleges változat a rács-besugárzás, de itt nem foglalkozunk sajátosságaival). *Neumeister*(42) és *Nair*(személyes közlés) igen határozottan jelölte meg a besugárzási mód eltérő voltát, mint az állatkísérleti adatok direkt klinikai extrapolációjának legfőbb akadályát. *Bacq* (4) így foglalja össze az emlős szervezet egyszeri, nagy dózisú besugár-

zásának korai biológiai következményeit: gyors neuroendokrin reakció jelentkezik (a stress sajátos formája), amely megváltoztatja a glukokortikoidok szintjét a keringő vérben; számos szövet sejtjeinek permeabilitása rövid idő alatt nagymértékben megnövekszik; mélyreható anyagcsereváltozások lépnek fel; felszabadulnak a sejten belüli enzimek, bizonyos enzimikus rendszerek aktiválódnak, mások gátlódnak; a központi idegrendszer számos vegetatív központjában korai átmeneti vagy a későbbi szakaszokra is kiterjedő, tartós elváltozások jönnek létre; a perifériás idegpályák és a szinaptikus rendszerek sérülnek. Mindezek a folyamatok aránylag gyorsan következnek be, és egyesek hatása már érvényesül, mielőtt a szervezet védekező mechanizmusai semlegesíthetnék őket. Így szervi és szervrendszeri ártalmak egész sora fejlődik ki. Más a helyzet a frakcionált és lokális besugárzásnál, ezt azonban meglepő módon, gyakran figyelmen kívül hagyják. A primér folyamatok kiterjedése aránylag kis területre korlátozódott, általános reakció vagy nem kíséri, vagy nem viharosan jelentkeznek; a reparatív folyamatok a szervezet túlnyomó részének sugárvédett volta miatt nagy intenzitással, és a besugárzási szabad intervallumok nyújtotta határokon belül, aránylag nagy effektivitással működnek; a szervezet immunállapotának relatív intaktsága biztosítja a szekundér fertőzéses komplikációk kivédését stb. Tehát éppen a sugárvédő vegyületek szempontjából döntő momentum: a hirtelen bekövetkezett nagy energiaabszorpció, hiányzik. *Ellinger* (15) és mások szerint a sugárvédő vegyületek optimális hatásterülete pedig a letális és szupraletális dózisok tartománya. Szubletális dózisok felé a hatásgörbe meredeken esik.

Áttérve a *gyógyszerbevitel módjára*, kísérletek az intraperitoneálisan, nagyobbakon az intravénásan, de mindenképpen injekcióban beadott vegyületek hatását tanulmányozzák. Emberen ellenben a per os beviteli mód a természetes és megszokott. Ebből több ismert, de bizonyosan nem egy még ismeretlen természetű különbség adódik akár a plazmában, vagy az egyes szövetekben létrejövő vegyület-koncentráció maximális értékei, akár a koncentrációs viszonyok időbeli alakulása tekintetében. Per os bevétel esetén a legtöbb vegyület maximális koncentrációja a vérben nem éri el a parenterális beadás után észlelhető, viszont csökkenése is elhúzódóbb. Csupán megemlítjük, hogy még nem tisztázódott, melyik radioprotektív-szint hatékonyabb: a tartósan mérsékelt, vagy a lökészerűen magas kiugrásokkal tartított, alacsonyabb plazma- és szöveti koncentráció.

A *reaktivitásbeli különbség* az egyik legfontosabb szempont, amelyet figyelembe kell vennünk. Azt már *Malpighi* (36) óta tudjuk, hogy a biológiai kísérlet során célszerűen az alacsonyabb filogenetikai lépcsőn álló állati szervezet megismerése vezet el a mind magasabb szervezősűken keresztül végül is magához az emberhez. Ki nem mondott posztulátuma azonban az a feltétel, hogy a rendszertani különbségek ellenére is elfogadjuk a szoros analogiát az emberi és az alacsonyabban álló állati szervezet között. Ez érvényes általában az emlősök családján belül és mindenekelőtt morfológiai tekintetben — kivéve az idegrendszer fejlettségét —, de nem érvényes funkcionális vonatkozásban. Nyilvánvalóan olyan kísérleti állaton kapott eredményeket, amelyek szerkezeti felépítése mélyrehatóan eltér az emberétől, nagyobb áttételekkel lehet csak extrapolálni, mint a hozzá közelebb állóké. A filogenetikai rokonság nem okvetlenül döntő tényező, mert pl. az emberhez legközelebb álló Primateseknél a sertés mind farmakológiai reaktivitás,

mind sugárérzékenység tekintetében sokkal jobban hasonlít az emberhez. (Dettmers, 12; Rewell 49).

Az egyes állatfajok között igen nagy eltérések ismeretesek a gyógyszer felszívódása és metabolizmusa szempontjából, aminek oka részint, hogy nem minden species rendelkezik valamennyi szükséges enzimmel, részint, hogy a vegyületek metabolizmusa fajokként különböző módon mehet végbe. Így pl. az acetamin patkányban és nyúlban dezaminálással, emberben glukuronsavas kötődéssel bomlik. Gyermekekben a glukuronizálás még hiányos, ezért az így bomló kloromicetin toxicitása nagyobb, mint felnőttnél. Az idegrendszerre ható vegyületek (s ez valószínűleg az AET és más radioprotektív anyagokra is vonatkozik) szempontjából fontos, hogy a vér-liquor-barrier nemely speciesben kevésbé fejlett, sőt pl. patkányfiókban a születés utáni 20 napig ki sem alakul. Besugárzásra általában nő ennek a barriernek az átjárhatósága, viszont a már eleve fejletlenebb barrier azonos sugárdózisra fokozottabban átteresztővé válik. Pl. érett patkány fejének besugarazása után a barrier permeabilitás-növekedése kisebb, mint azonos dózissal exponált nyúlban, ennek következtében a nyúl fokozottan érzékeny a vegetatív szerek iránt. Gyakorlati szempontból az általános érzéstelenítők és a barbiturátok reaktivitásának besugárzás utáni változása jelentős az emberben és a különböző állatfajokban. A besugárzás általában csökkenti a gyógyszerek metabolizmusához szükséges enzimek aktivitását. Ez nyilvánul meg az éter postradiációs hatásonövekedésében, de nem magyarázza a barbiturátok iránti kezdeti tolerancia-emelkedést. Különbségek észlelhetők egyéb okokból, a tápcsatorna mikroorganizmusainak eltérő szerepe miatt is, az egyes speciesek között. Emberben rossz az azauridin felszívódása, mert a bélbaktériumok elbontják. Kutyában és majomban gyors a felszívódása, de ugyanilyen gyors a metabolizmusa, hatása tehát gyengébb.

A felsorolt néhány farmakológiai és sugárfarmakológiai adat analógiaként értékelhető tekintetben, hogy milyen sajátosságok adódhatnak az egyes állatfajok örökletes tulajdonságaiból. Hozzátehetjük még, hogy örökletesen meghatározott lehet a környezeti változások iránt tanúsított viselkedésben mutatkozó különbség is. Erre példa lehet az egér és patkány sugárérzékenységének változása a külső hőmérséklet hatására. [Langendorff (25).] Az újszülött egér és patkány egyaránt poikilotherm, alacsony hőmérsékleten történt besugárzásuk alkalmával sugárrezisztenciájukat a külső hőmérséklethez való alkalmazkodás következtében fokoztnak találjuk. Érett korban a patkányon ugyanez a reakció észlelhető, míg az egér sugárrezisztenciája nem fokozható. Mivel a magasabbrendű szervezetek sugárreakciójának egyik meghatározó tényezője hormonháztartásuk állapota, azok a radioprotektív vegyületek (pl. vegetatív farmakonok, némely biogén amin), amelyek befolyást gyakorolnak az anyagcserét szabályozó endokrin-rendszerekre, a szervezet sugárérzékenységét nemcsak fajokként, de nemenként is eltérően módosíthatják (Langendorff, Koch, 27.). Ebből látható, hogy az örökletes és a külső faktorok befolyása egymással szoros kapcsolatban hat a gyógyszerérzékenységre és a sugárérzékenységre egyaránt.

Fentebb már érintettük a kísérleti állat megválasztásának kérdését, a sugárvédő vegyületek elsődleges értékelése szempontjából. Itt kissé más szempontból is foglalkoznunk kell vele. A kísérleti állat csupán modellje — és nem is bizonyosan mindig a legmegfelelőbb modellje — olyan biokémiai, szervi vagy szervrendszeri, komplex morfológiai vagy funkcionális jelenségeknek és folyamatoknak, amelyek más speciesekben vagy az emberben azonosan vagy hasonlóan zajlanak le (Müller, 41). Úgy is felfoghatjuk a kísérleti állatot, mint specifikus biológiai folyamatok mérőműszerét. Napjaink fejlett technikája biztosítja a biológus kísérleteihez az elképzelhető legprecízebb mérő- és regisztáló berendezéseket is. Számos matematikai és műszeres modellt dolgoztak ki egyes biológiai folyamatok értelmezésére és vizsgálatára. A biológus mégsem tekinthet el az állatkísérletektől, mert a kísérleti állat szervezetének bonyolultságát semmilyen modellel nem lehet pó-

tolni. Ez a bonyolultság egyben korlátot is jelent a kísérlet értékelésekor, mivel olyan ismeretlen tényezőkkel jár, amelyeket a kísérlet paramétereit között nem szerepeltethetünk, és amelyek együttesen az egyedi variabilitás fogalmát teszik ki. A variabilitás gyakorta illuzórikussá teszi a legmodernebb regisztráló készülékek használatát. Hiába van ugyanis a kutató már egy kísérlet alapján meggyőződve feltevése helyességéről, statisztikailag értékelhető számú állaton kell kísérletét újból és újból megismételnie, ilyenkor pedig a kevésbé pontos regisztráló műszer okozta hiba is kifejeződik a statisztikai szórásban, ami lényegesen már nem tér el a legpontosabb műszerrel kapott értéktől. A statisztikai módszerekkel igazolt eredmény tehát a vizsgált állatcsoportra jellemző valamilyen sajátosságot olyan módon tartalmazza, hogy a nagy számok törvényének megfelelően kiegyenlíti az egyedi variabilitás okozta különbséget.

Amikor a klinikus a betegágnál kívánja a gyakorlatba átültetni a kísérleti eredmény következtetéseit, ezt a szempontot nem szabad szem elől téveszteni. Az emberi nemhez vagy ezen belül az azonos kóriszméjű betegek csoportjához képest ugyanis egy (vagy kevés számú) beteg éppen úgy egyéni variabilitást képvisel, mint egy kísérleti állat a vizsgált állatcsoport-hoz viszonyítva. Az *egyed betegen* észlelt akár pozitív, akár negatív irányú tapasztalat nem jogosít semmiféle következtetésre a *csoport-eredmények* extrapolálhatóságát illetően. Nyilvánvaló, hogy az átvihetőség helyes kritériuma az, hogy a speciést állítjuk speciessel, de legalább a nagy számok törvényének megfelelő csoporttal szembe. (Ez a kritérium egyébként annyira általános érvényű, hogy paradox módon, gyakran éppen emiatt szoktuk figyelmen kívül hagyni.)

Az eddig tárgyalt szempontoknál fontosabb a kísérleti állatfajok közül az emberével megegyező vagy azt leginkább megközelítő reaktivitását specics kiválasztása. Egy, a közelmúltban lezajlott ilyen tárgyú szimpozium. (37) résztvevői megegyeztek abban, hogy sugárvédő vegyületekkel, vagy az ionizáló sugárzásnak a gyógyszerek iránti érzékenység változására gyakorolt hatásával kapcsolatos vizsgálatok legmegfelelőbb objektuma a sertés. Elsősorban bőre és tápcsatornája sugárérzékenysége, azonkívül sokféle gyógyszer iránti reaktivitása majdnem azonos az emberével, félhalálos és halálos sugárdózisai szintén közel állnak hozzá. Terjedelme és nagy táplálékigénye miatt a házi sertés kevésbé alkalmas, különösen sorozatkísérletekre. Az utóbbi 10 évben kezd meghonosodni az ún. „lógóhasú vietnami törpesertés”, vagy a belőle keresztezéssel kitenyészített „minnesotai törpesertés” (*Dettmers*, 12), mely kifejelett korban sem haladja meg egy kisebb kutya nagyságát, hely- és takarmányigénye tehát lényegesen kisebb. *Nair* (személyes közlés) igen kedvező tapasztalatokkal rendelkezik a rajta végzett sugárfarmakológiai kísérletei alapján, és kísérleti eredményeinek az emberre való közvetlen átvihetősége mellett száll síkra.

A kísérleti állat megválasztásával kapcsolatban az a véleményünk, hogy a radioprotektív vegyületek toxikológiai vizsgálatát ezentúl sem lehet más fajon, mint kis rágcsálókön kezdeni. A szűrés alapján hatásosnak talált vegyületek részletesebb vizsgálatába azonban valószínűleg több fajt is be kell vonnunk. Ez elsősorban nem elhatározás, hanem anyagi lehetőség kérdése. Csak a több állatfajon nyert egyöntetű eredmények birtokában szabad hűmán klinikai alkalmazásra áttérni.

Sajnos, a jelenleg ismert és állatkísérletekben kielégítő sugárvédő ha-

tásúaknak bizonyult radioprotektív vegyületek számos mellékhatása gátat szab klinikai felhasználásuk elé. Folyamatban vannak világszerte, így hazánkban is kutatások új, kevésbé toxikus vegyületek után. A jelenleg már forgalomban levő AET (Ixecur) klinikai hatásáról külföldi és hazai tapasztalatokkal is rendelkezünk onkológiai betegeken. Bár a dolog természeténél fogva emberekből nem lehetséges azonos sugárdózissal besugárzott, egészséges kontrollcsoportot létesíteni, a sugárterápiában részesült betegeken végzett vizsgálatok tájékoztató adatok nyerésére megfelelnek. Figyelembe veendő ezzel kapcsolatban, hogy a beteg szervezet reaktivitása mind a gyógyszerek, mind a sugárzás irányában erősen eltérhet a normálistól. A beteg továbbá a sugárvédő vegyületen kívül egyéb gyógyszereket is kap, amelyek szinergista vagy antagonistá hatást fejthetnek ki, és módosítják a szervezet reaktivitását. Emberen természetesen nem állapítható meg a vegyület félhalálos vagy halálos adagja. Legfeljebb a maximálisan tolerált dózis hatását tanulmányozhatjuk, mégpedig aránylag szubjektív kritérium, az elsődleges általános sugárreakció (röntgenkáter) tüneteire gyakorolt hatás alapján. A kátértünetekben nagy szerepük van pszichés faktoroknak, továbbá a tumor besugárzása nyomán széteső szövetek toxikus termékeinek. Külön probléma, és még nincs megnyugtatóan eldöntve, hogy a szervezet általános sugárártalmának kivédésére bevitt radioprotektív anyag nem védi-e meg magát a tumort is a sugárhatástól.

Az állatkísérletekben hiányzó pszichés tényező humán klinikai vonatkozásban nagyonis fontos szerepet játszik. A röntgenkáter tüneteinek placebo-therápiája sok esetben azonos értékű a farmakotherápiával. Ilyen okból emberen csak „kettős vak”-kísérlet alapján szabad véleményt mondani valamely beavatkozás — így a radioprotektív szerek adagolásának — therápiás értékéről. Sajnos, a nem klinikus kutató gyakorta hajlamos ezt a fontos szempontot figyelmen kívül hagyni, bár a klinikai farmakológiában sem tartozik a szigorúan betartott kautélák közé.

Az állatkísérleti eredmények extrapolálhatóságának ilyen vázlatos megbeszéléséből is kiderül, mennyire tisztázatlan még ez a kérdés. Bizonyára akadna még több kritérium is, de meg vagyunk róla győződve, hogy további radiofarmakológiai kutatások hosszú sorának kell még lefolynia ahhoz, hogy a probléma számos részletét megismerjük. Úgy véljük, nem felesleges az érdeklődők figyelmét e kutatási terület felé irányítani.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi adatok és több mint egy évtizedes saját tapasztalataik alapján elemzik azokat a kísérleti feltételeket, amelyek standardizálása nélkülözhetetlen a különböző laboratóriumokban és intézetekben a sugárvédő vegyületek kísérletes vizsgálata során kapott eredmények összehasonlításához. Részletesen foglalkoznak a kísérleti állatok és állattartási feltételek, a besugárzás körülményei és a sugárdózis szerepével. Ismertetik a sugárvédő hatás kritériumait, és javaslatot tesznek a vegyületek értékelésére használt indexek egzaktabb megfogalmazására. Elemzik továbbá az állatkísérletes adatok emberre való extrapolálhatóságát. Rámutatnak az állatkísérletek és a klinikai alkalmazás feltételei között fennálló hasonlóságokra és különbségekre. Végül kiemelik a klinikai farmakológiai módszereknek a sugárvédő vegyületek humán kipróbálása során betartandó fontosabb kautéláit.

1. Akerfeldt, S. stb.: Radiat. Res 35: 61. 1968. — 2. Bacq, Z. M.: Acta radiol. (Stockh.) 41: 47. 1954. — 3. Bacq, Z. M.: „Chemical Protection Against Ionizing Radiation”. C. C. Thomas Publ., Springfield — 1965. — 4. Bacq, Z. M.: Abstr. Symp.: „Modification of Drug Action in Irradiated Organisms”. Augustów. 1968. — 5. Bacq, Z. M., Alexander, P.: „Fundamentals of Radiobiology”. Butterworths Sci. Publ., London — 1955. 6. Behrens, B., Kärber, G.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 177: 379. 1935. — 7. van Bekkum, D. W.: Progr. biochem. Pharmacol. 1: 406. 1965. — 8. Bliss, C. J., Packard, C.: Amer. J. Roentgenol. 46: 400. 1941. — 9. Catsch, A.: In „Advances in Radiobiology” Oliver a. Boyd, Edinburgh — 1957. 181—186. o. 10. Catsch, A., Koch, R., Langendorff, H.: Fortschr. Röntgenstr. 84: 462. 1956. — 11. Chapman, W. H.: Radiat. Res. 2: 502. 1955. — 12. Dettmers: cit. Müller (41.) — 13. Dixon, W. J., Mood, A. M.: J. Amer. Stat. Ass. 43: 109. 1948. — 14. Doherty, D. G.: In „Radiation Protection and Recovery”. Pergamon Press, Oxford — 1960. 45—86. o. — 15. Ellinger, Fr.: Arzneim.—Forsch. 5: 262. 1955. — 16. Ellinger, Fr.: „Medical Radiation Biology”. C. C. Thomas, Springfield — 1957. 393. o. — 17. Evans, T. C.: In „Symposium of Radiobiology”. J. Wiley and Sons, N. Y. — 1952. 393—413. o. — 18. Fowler, J. E.: In „Radiation Effects in Physics, Chemistry and Biology”. Ed. by Ebert, M., Howard, A. North—Holland Publ. Co. Amsterdam — 1963. 310—332. o. — 19. Gray, J. L., Tew, J. T., Jensen, H.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 80: 604. 1952. — 20. Herve, A., Bacq, Z. M.: C. R. Soc. Biol. 143: 881. 1949. — 21. Kalusznyer, A., Czerniak, P., Bergmann, E. D.: Radiat. Res. 14: 23. 1961. 22. Kimball, A. W., Burnett, W. T. Jr., Doherty, D. G.: Radiat. Res. 7: 1. 1957. — 23. Koczkás, Gy., Dósay, K.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. 1: 305. 1966. — 24. Kohn, H. J., Kallman, R. F.: Radiat. Res. 5: 693. 1956. — 25. Langendorff, H.: Arzneim.—Forsch. 5: 265. 1955. — 26. Langendorff, H.: Arzneim.—Forsch. 15: 463. 1965. — 27. Langendorff, H., Koch, R.: Strahlentherapie 93: 411. 1954. — 28. Langendorff, H., Koch, R.: Strahlentherapie 94: 250. 1954. — 29. Langendorff, H., Koch, R.: Strahlentherapie 98: 245. 1955. — 30. Langendorff, H., Koch, R.: Strahlentherapie 99: 567. 1956. — 31. Langendorff, H., Koch, R.: Progr. Biochem. Pharmacol. 1: 418. 1965. — 32. Langham, W., Woodward, K. T. stb.: Radiat. Res. 5: 404. 1956. — 33. Litchfield, J. T. Jr., Wilcoxon, J.: J. Pharm. Exp. Ther. 96: 99. 1949. — 34. Lucsy, N. V.: Szbornyik Rabot Laboratorii Biofiziki 3: 57. 1960. — 35. Malphigi: cit. Müller (41.) — 36. Modifications of Drug Action in Irradiated Organism”. Internat. Sympos. Augustów — 1968. (Abstr.) — 37. Mole, R. H.: Radiat. Res., Suppl. 1: 124. 1959. — 38. Mozzsuhin, A. Sz., Racsinszkij, F. Ju.: „Himicseszakaja Profilaktyika Ragyiacionnih Porazsenyij”. Atomizdat, Moszkva — 1964. — 39. Muhin, E. A.: Med. radiol. (M) 9: 29. 1959. — 40. Müller, G.: Rad. biol. Ther. 6: 683. 1965. — 41. Neumeister, K., Schmidt, W.: Rad. biol. ther. 4: 473. 1963. — 42. Patt, H. M., Tyree, E. B. stb.: Science 110: 213. 1949. — 43. Pihl, A., Eldjarn, L.: Pharmacol. Rev. 10: 437. 1958. — 44. Quastler, H.: Amer. J. Roentgenol. 54: 449. 1945. — 45. Quastler, H.: Proc. int. Conf. Peaceful Uses AE. UN. N. Y. — 1956. 11: 121—124. o. — 46. Radiobiological Dosimetry. Recommendations of the ICRU. Report 10e. — 1962. NBS Handbook 88. April. 1963. — 47. Rajewsky, B.: „Strahlendosis und Strahlenwirkung”. Georg Thieme Verlag, Stuttgart — 1956. — 48. Rewell, R. E.: UFAW Handbook. II Ed. 166. 1957. — 49. Rothermel, S. M., Woodward, K. T., Storer, J. B.: Radiat. Res. 5: 433. 1956. — 50. Sapiro, N. J., Nuzs-gyin, N. I.: Szbornyik Rabot po Ragyobiologii. Izd. AN SSSR, Moszkva — 1955. 5—16. o. — 51. Smith, W. W., Cornfield, J.: Science 128: 473. 1958. — 52. Straube, R. E., Patt, H. M.: Ann. Rev. Pharmacol. 3: 293. 1963. — 53. Szanyik, L.: „Az Országos »Frédéric Joliot-Curie« Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet 10 éve”. Szerkeszt. Vilmos. Medicina — 1967. 56—64. o. — 54. Szanyik, B. L.: Adatok az AET és szerkezetileg rokon vegyületek sugárvédő hatásához. Kand. értekezés. Bpest. — 1965. — 55. Thomson, J. F., Patt, H. M.: In „Medical and Biological Aspects of the Energies of Space”. Columbia University Press, N. Y. — 1961. 391—407. o. — 56. Thomson, J. F.: „Radiation Protection in Mammals” Reinhold Publ. Co. N. Y. — 1962. — 57. Zakutyinszkij, D. I., Szelivanova, L. N.: „Biologicseszakaja Ocenka Preparatov dlja Profilaktyiki i Leccsenyija Lucevoj Boleznyi”. Medgiz, Moszkva — 1960.

Л. Станик, подполковник м/сл., кандидат мед. наук—А. Шанта, подполковник м/сл., кандидат мед. наук:

ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАЩИТЫ ПРОТИВ РАДИАЦИИ

На основании литературных данных и больше чем десятилетнего собственного опыта, авторы анализируют те экспериментальные условия, стандартизация которых необходима для сравнения результатов, полученных в различных лабораториях и институтах в ходе экспериментальных исследований противолучевых соединений. Подробно занимаются ролью выбора экспериментальных животных, условий животноводства, условий и доз облучения. Излагают критерии радиозащитного действия и предлагают более точное определение показателей, используемых для оценки соединений. Также анализируют возможность экстраполяции результатов, полученных в опытах на животных, на человека. Указывают на сходства и различия, имеющиеся между условиями опытов на животных и условиями клинического применения. В заключении подчеркивают важнейшие каутелии клинико-фармакологических методов, соблюдаемые при испытании радиозащитных соединений на человеке.

Dr. L. Sztanyik, Oberstlt. d. Med. D., Kandidat der Med. Wissenschaften,

Dr. A. Sántha, Oberstlt. d. Med. D., Kandidat d. Med. Wissenschaften:

EINIGE PRINZIPIELLE UND PRAKTISCHE FRAGEN DER VERSUCHE MIT PHARMAKOLOGISCHEN RADIOPROTEKTIVEN

Anhand der Angaben aus der Literatur sowie der mehr als zehnjährigen eigenen Erfahrungen analysieren Verfasser diejenigen Versuchsbedingungen, deren Standardisierung unentbehrlich ist um die Ergebnisse mit der experimentellen Prüfung radioprotektiver Stoffe aus verschiedenen Laboratorien und Instituten untereinander vergleichen zu können. Es wird eingehend über die Rolle der Versuchstiere und Zuchtverhältnisse, der Bestrahlungsbedingungen sowie der Strahlendosis verhandelt. Verfasser erörtern die Kriterien der radioprotektiven Wirkung und machen Vorschläge zu einer mehr exakten Abfassung einiger Indexe, die zur Auswertung radioprotektiver Stoffe benutzt sind. Man analysiert fernerhin die Möglichkeiten einer Extrapolation tierexperimenteller Resultate auf den Menschen. Es wird auf die Ähnlichkeiten und Verschiedenheiten, die zwischen Tierversuchen und klinischen Anwendungsbedingungen bestehen, bis in die Einzelheiten hingewiesen. Schliesslich hebt man die wichtigeren Kautelen der klinischen pharmakologischen Forschung hervor, die während humaner Erprobung der radioprotektiven Verbindungen eingehalten zu sein brauchen.