

## NAGYDÓZISÚ RÖNTGEN-SUGÁR HATÁSA AZ EMBERI MAGZAT FEJLŐDÉSÉRE

ANDRISKA JOLÁN, FRIGYESI GYULA, KISZELY GYÖRGY és NAGY MÁRIA

Az utóbbi időben a sugárártalom egyre inkább az érdeklődés előterébe került. Számos megfigyelést közölnek sugárártalmat szenvedett szülők utódairól, az ún. „röntgengyermekekről”. Ezek a közlések többnyire olyan személyekről, illetőleg megfigyelésekről szólnak, akik nem közvetlenül a magzati életben szenvedtek sugárártalmat, hanem olyan szülőktől származnak, akiknek gonád-jait sugárbehatás érte.

A sugárártalomnak a fejlődő magzatra gyakorolt közvetlen hatását kevesebben vizsgálták. Számos állatkísérlet történt ugyan a kérdés felderítésére, de az állatkísérletek eléggé szétágazó eredményeket adtak még azonos sugárdózis esetén is, nem szólva arról, hogy a kísérleti állatok különbözősége is módosította az eredményeket.

Esetünkben emberi magzat korai fejlődési időszakában (2—3 hónap) történt besugárzás következményeiről kívánunk beszámolni.

Sz. M. nőn 1955. januárban egy budapesti kórházban pajzsmirigy carcinomát állapítottak meg. Nagyfokú deréktáji fájdalmak miatt készített röntgenfelvétel a sacrum bal oldalán gyermektenyérszerű destructiot mutatott (metastasis). Erre a területre a beteg egy elülső és egy sacralis mezőből 1955. február 11 és 25 között 1800—1800 r., összesen 3600 r röntgenbesugárzást kapott. 1955. március 2-án a székesfehérvári kórház röntgenosztályán a besugárzás folytatása előtt készített medencefelvételen a sacrum bal szárnyában és részben a bal csípőtányérban jó tenyérszerű, teljesen szerkezetnélküli terület látszik. A destruált rész vetületében kb. 3 hónapnak megfelelő magzat csontrendszere figyelhető meg. A magzati csontok a február elején készült felvételen még nem láthatók. A későbbi röntgenképeken a magzat normális fejlődése volt megfigyelhető. Ennek ellenére részben a magzat várható sugársérülése miatt, részben az anya érdekében a terhesség megszakítását határozták el. A műtét 1955. június 12-én megtörtént, a magzat ekkor kb. 5—6 hónapos volt. Az uterust a magzattal és ovariumokkal a budapesti Szövet- és Fejlődéstani Intézetbe szállítottuk, ahol 6 órával a műtét után megejtettük a boncolást.

A boncjegyzőkönyv lényegesebb adatai a következők: 32 cm hosszú, 24 cm fejkerületű fiúmagzat. Zárt szemrés, üres scrotum, a fejen lanugo, a testen kevés magzatmáz. Külsőleg és részletes boncoláskor szabad szemmel rendellenesség nem észlelhető, csupán az agy eltávolításakor tűnt fel, hogy a corpus callosum helyén papírvékony áttetsző lemez volt, amely a legnagyobb óvatosság ellenére is elszakadt. A makroszkópos boncolási lelet tehát a corpus callosum agenésia gyanúján kívül negatív. A placenta és köldökzsinór normális.

Szövet- és Fejlődéstani vizsgálatra valamennyi szervből rögzítettünk Zenker-formolban, ill. 4%-os formalinban, a beágyazás paraffinba, ill. celloidinba történt. A magzati vérből keneteket készítettünk. Az anyai ovariumot is feldolgoztuk annak ellenőrzésére, hogy a medencére adott besugárzás az anyát milyen mértékben érte. E vizsgálat eredménye: Az erősen fibrosus stromában a Graaf tüszőknek csak a nyomai találhatók, csak itt-ott fedezhető fel néhány szétesett petesejtet tartalmazó primordialis tüsző. Halberstädter (6), Specht és Eymer hasonló megfigyelésről adnak számot.

Szövet-tani vizsgálatainkból az érdekesebb, továbbá az irodalmi adatokat kiegészítő adatokat közöljük:

A bélcatorna területén a nyálkahártya az egyes bélszakaszoknak és az embryonalis kornak megfelelő. Feltűnő azonban, hogy az oesophagusban éppúgy, mint a vékony- és vastagbélben (1. kép) a hám egyes helyeken desquamálódott, vagy bullosusan elemelkedett. Sok helyen a hámsejtek magjai homogenizálódtak, erősen festődnek, a Lieberkühn kriptákban igen kevés mitosis látható. A bélcatornában a kötőszöveti rétegek sejtdússágán kívül egyéb feltűnő elváltozás nincs, az idegi plexusok is normálisak.

A májban még megtalálhatók a vérképző szigetek, sok normoblasttal. Egyes helyeken eozinofil festődésű sejtcsoportok láthatók a májparenchymán belül (2. kép). A májsejtek általában normálisak, de egyes helyeken duzzadt májsejtek találhatók piknotikus maggal, többnyire 1—2 hatalmas vacuolummal.

A pancreas egyes részeiben súlyos elváltozást találunk. Míg a pancreas testének szerkezete nagyjából ép, a külső elválasztású részek normálisak, a farki részben a mirigyállomány szabálytalanul fejlődött, az inzularis rendszernek csak a nyomait lehet sejteni (3. kép).

A parotis mirigyállománya retardált fejlődésű, feltűnően sok az interstitium (4. kép).

A tüdőben az 5—6 hónapos magzati kornak megfelelő kép, feltűnő azonban, hogy az alveolaris hám néhol puffadt és vakuolizált. Az interstitium igen sejtdús, korábbi fejlődési állapotnak megfelelő mesenchyma.

A pajzsmirigy nagy részén feltűnő elváltozás nem látható. Köbhámmal bélelt, kolloidokkal telt középtág acinusok váltakoznak magasabb hámmal bélelt kis, vagy teljesen zárt acinusokkal. Egyes széli részekben azonban a mirigylebenykéken belül a mirigy szerkezet jórészt eltűnt (5. kép). Heges sejtdús interstitialis szövet foglalta el a mirigyek helyét és néhol csak sötétmagvú, lymphocyta jellegű sejtcsoportok jelzik az acinosus szerkezetet.

A mellékvese képe nem felel meg a magzati állapotnak. A kéregállomány 3 rétegű és kifejezetten megkülönböztethető a zona glomerulosa, sőt e rétegben a sejtek alveolaris szerkezeteket alkotnak, helyenként kifejezetten degenerációs jelekkel (6. kép). Lelapult piknotikus magok, degenerált sejtek által határolt cysták képződtek. A zona fasciculata sejtjei sem finoman habos szerkezetűek, hanem durván vacuolizáltak. A velőállományban elváltozás nem látható.

A hypophysis elülső lebenyének sejtcsoportjai is nagy részben vacuolások, kifejezetten alveolaris szerkezet látható itt is. A hátsó lebeny tisztán gliaszövetből áll.

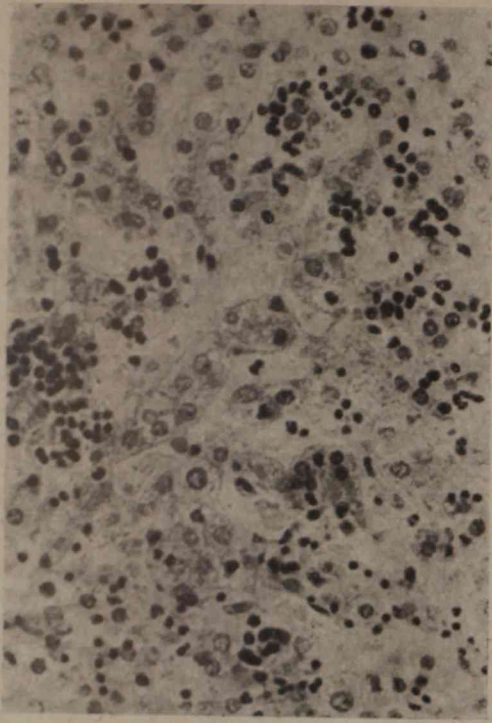
A magzati vérből készült kenetben a hatodik magzati hónapnak megfelelő vérkép látható. Csoportosan található még normoblastok, elvéve makroblastok is. Kevés a szegmentált magvú leukocyta, de elvéve makrophag is látható.

A vesében a glomerularis rendszer fejlődése retardált. A kéreg széli részén még nagy, sötét festődésű glomerulusok nagy számban találhatóak, amelyek a protonephronoknál alig fejlettebbek.

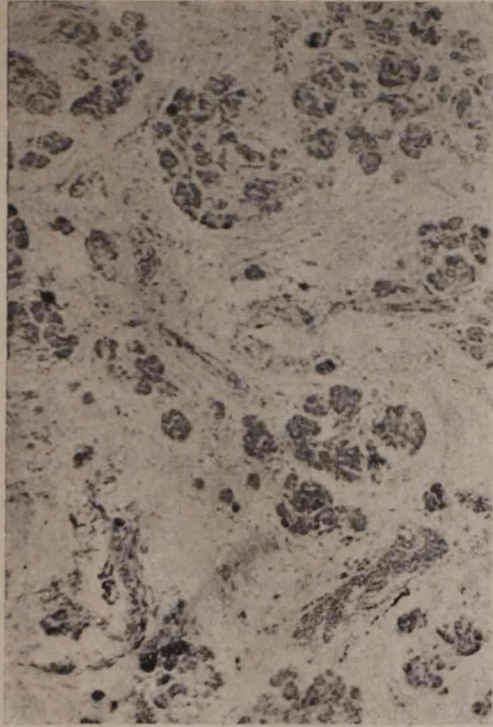
A frontális síkban korongokra szeletelt agyvelőben mutatkoztak a legváltozatosabb és legérdekesebb fejlődési rendellenességek, amelyeket összefoglalóan szeretnénk jellemezni. Felületes vizsgálat mellett a kéregben, a kéregalatti, illetőleg törzsdúcrendszerben, a kisagyban és annak dúcaiban, továbbá a nyúltvelőben feltűnő elváltozás nem látható. A szürke magvak és az összes jellegzetes sejtcsoportok megtalálhatók. Feltűnő azonban a velősődés csaknem teljes hiánya olyan pályákon is, mint pl. az extrapyramidium, ahol e magzati korban már előrehaladott velősődés van. Csak gondos vizsgálattal található itt—ott velős rostok az agypályákon belül. A boncoláskor megállapított corpus callosum agenesia mikroszkóposan méginkább szembetűnik. A corpus callosum helyén csak gliaszövet található, velős rostok nem mutathatók ki.

A nagyagykéreg szövet-tani képe a harmadik—negyedik e magzati hónap fejlettségi fokának felel meg. A corpus striatumban is a gangliondomb differenciálatlan sötétfestődésű neuroblast tömege látható. A sejtrétegződésnek nyoma sincs, viszont érdekes fészkes elrendeződés jelentkezik. A kéregalatti részekben, de egyebütt is a fehérállomány igen gliadus. A gliasejtek magva bizarr alakú, sok helyen hosszú nyúlványok indulnak ki a magból, egyes helyeken szét-esett gliasejtek magtörédekei figyelhetők meg. Gyakori, hogy a chromatin a maghártya alatti zónában halmozódott fel és gyakoriak a súlyzószerű magok is, amelyek hyperchromatikusak. Mindezek a gliasejt magalakok igen jellemzők az agyvelő kóros folyamataira. Hyperchromatikus formák elsősorban regresszív elváltozás jelei. Különösen a nyúltvelői magvakban és azok körül elég nagy számban láthatók nagymagvú, kevés chromatinu gliasejtek, amelyek tehát az aktiválódás jeleit mutatják. Ilyen sejtek az agyvelőben egyebütt is itt-ott csoportosan megtalálhatók (7. kép).

A thalamus magvakban, különösen a nucleus rostralis területén, továbbá az oliva inferiorban és a nyúltvelői trigeminus magban, az idegsejteken súlyos elváltozások láthatók (8. kép). Gyakori a sejtek nyúlványainak eltűnése, excentrikus mag, homogenizálódó tigroid állomány. Más esetben a sejt sötétén festődik, a mag zsugorodott sötét festődésű, a tigroid állomány durván összecsapódott, a sejt széli részein tömörül. Különösen a thalamus területén a gliasejtek sűrű csoportokban veszik körül a ducsejteket, azonban Nissl szerint ez ott normális jelenség (17).



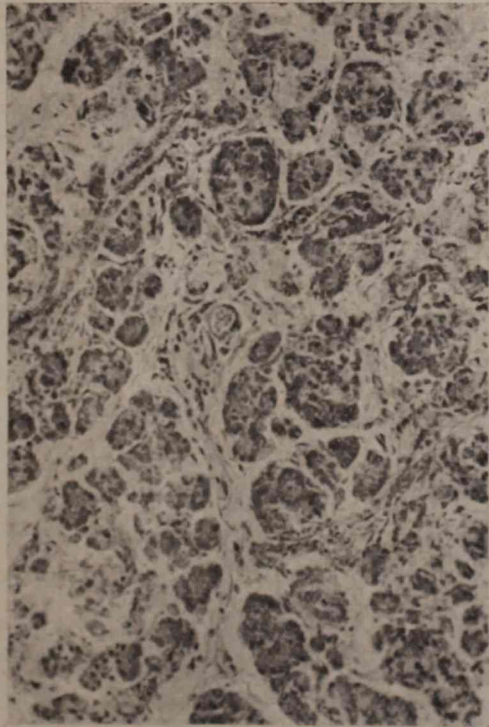
2. ábra. Máj parenchyma vérképző szigetekkel, duzzadt, vacuolizált májsejtekkel



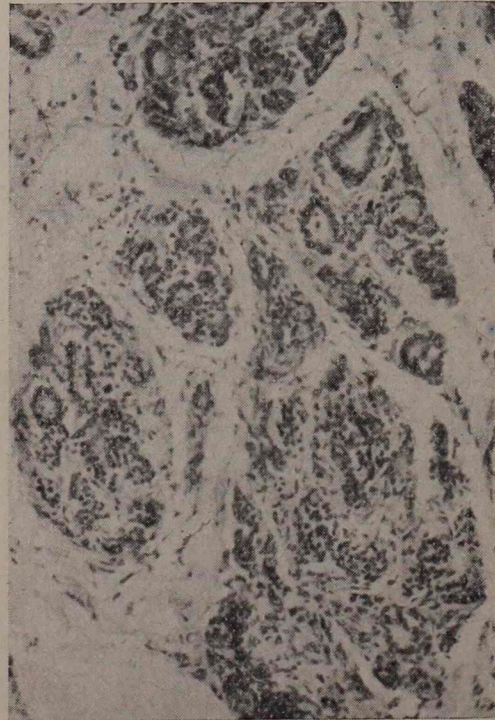
4. ábra. Parotis. Igen bőséges, sejtszegény interstitiumban retardált fejlődésű mirigyállomány



1. ábra. Vastagbél. Desquamálódott, ill. bullösusan elemelkedett hám



3. ábra. Pancreas. Dús interstitiális állomány, atrophias insularis rendszer



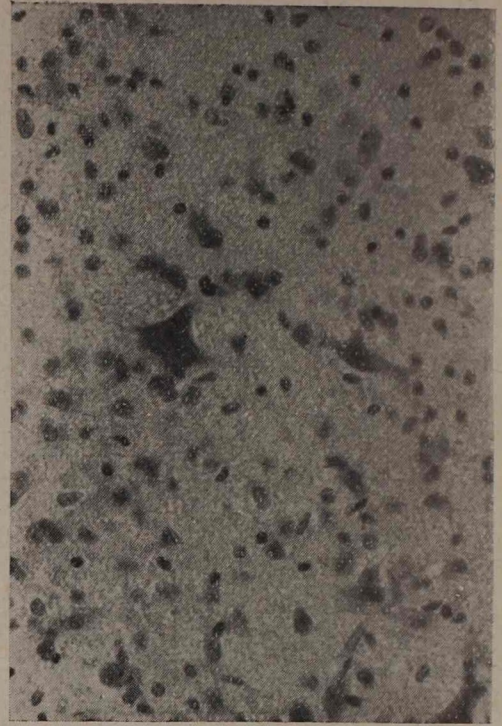
5. ábra. Thyreoidea. Néhány tágabb, és jól kivethető szerkezetű szűk vagy zárt mirigy acinus. Egyébként azonban a mirigyes szerkezet eltűnt, helyenként kötőszövet foglalja el a végkamrák helyét



6. ábra. Mellékvese kéregállománya. Erősen festődő, alveolaris zóna glomerulosa cystákkal



7. ábra. Nagymagvú, kevés chromatinú glia sejtek, ép idegsejtek a nyúltvelőben. Nissl festés



8. ábra. Nagy, homogenizált plasmájú hyperchromatikus idegsejt a trigeminus nyúltvelői magvában. Nissl festés

A *gerincvelő* területén különösen a cervicalis és thoracalis szegmentumokban a hátulsó szarvakban, a ducsejtek között egészen a sejtárnyékképződésig menő kóros alakok figyelhetők meg. A glia erős felszaporodása, a gliasejt szétesés és abnormis magalakok jelzik, hogy krónikus folyamatról van szó.

Fentebb említett megfigyeléseink nagyrészt egyeznek *Hicks* (7., 8.) megfigyeléseivel. A szervek mikroszkópikus vizsgálatával kapcsolatban külön rá kell mutatnunk azokra a negatívumokra, amelyek éppen negatív jellegüknél fogva jelentősek. Így feltűnő, hogy a csontvelő, lép, nyirokcsomó, vér részéről eltérést nem találunk. Ugyancsak említésre méltó, hogy nem mutatkozott eltérés a csontosodási folyamatokban, a fogfejlődésben, továbbá a szem és belsőfül fejlődésében. Végül érdekes és említésre méltó, hogy a sugárérzékenységi szempontból közismerten kiemelkedő thymus és here teljesen normálisnak mutatkozott.

### Discussio

Az irodalomban ismertetett „röntgengyermekek” nagy része bennünket nem érdekelt, miután mi nem a csírákárosodás szerepét, hanem a sugárzásnak a fejlődő magzatra gyakorolt közvetlen hatását vizsgáltuk. Az irodalmi adatok önmagukban is és az egyes erre irányuló kísérletek is azt mutatják, hogy a magzatot ért sugárhatás következményei nagyon nehezen értékelhetők és nem sematizálhatók [2]. Ismeretesek viszonylag csekély következményekkel járó besugárzások és ellenkezőleg aránylag kis sugárhatásra mutató súlyos fejlődési rendellenességek. A számos állatkísérleten kívül szövettenyészetek besugárzásával is végeztek kísérleteket.

A sugárdózis mennyiségén kívül a besugárzás időpontjának kétségtelenül nagy jelentőséget kell tulajdonítani. *Ellinger* [3], továbbá *Loosen* [11] összefoglaló munkájában rámutat arra, hogy az embryonális és éretlen sejtek fokozottabban érzékenyek, mint az érett sejtek. A besugárzásra a sejtfunkciókban változás áll be, a sejtműködés csökken vagy megszűnik, vagy a károsodott sejt túléli a besugárzást. A reprodukció képessége csökken vagy megszűnik vagy rendellenes. A mitosisok az első időszakban rendellenesek, az osztódás lezajlik, ezután egy mitosismentes periodus következik. A mitosisok számának csökkenése azzal magyarázható, hogy osztódás alatt a chromatint nagyobb felületen éri a rtg. besugárzás, a sérülés is fokozott mértékben jön létre. Ezenkívül morfológiai elváltozások, pyknozis és vakuolizáció is jelentkezik, a sejtlégzésben változás áll be, mind az aerob, mind az anaerob glykolysis fokozódik.

*Kremer* [10] statisztikája szerint a terhesség 1., 2. hónapjában történt besugárzás az esetek 64%-ban okozott fejlődési zavart. Sugárdózist nem közöl. *Ottweiler* [12] 200 röntgengyermecket vizsgált. Szerinte, ha a sugárhatás a terhesség első harmadában történt, elváltozások 100 r sugárdózis alatt is fellépnek. Az ötödik hónaptól kezdve a tolerancia nagyobb.

Az egyes megfigyelések közül csak *Petényi* [13] esetét említjük, aki az 5., 6. terhességi hónapban történt besugárzás után mikrocephaliát, hyc halust,

albino szemet, koponyacsont defektust és bőratrophiát talált. Csaknem minden szerző említi a mikrocephaliát, a szem fejlődési zavarait, a genitáliák hypopláziáját. *Flaskamp* [4] monográfiájában statisztikát közöl a leggyakrabban előforduló rendellenességekről. Az eltérések a lép, idegrendszer, fül- és nemiszervek részéről a leggyakoribbak. *Archangelsky* [1] vizsgálatai szerint a leggyakoribbak az idegrendszeri eltérések, a fejlődő agy dúcsejtjeiben kariorexosis jön létre. *Robinson* [14] ezzel szemben 23 olyan esetet gyűjtött össze, amelyekben nagy adag röntgensugár után sem következett be magzatártalom.

A fehér egéren, patkányon és tengerimalacon végzett besugárzási kísérletek pontosan figyelembe veszik a terhesség idejét, az alkalmazott sugárdózist és a besugárzás után eltelt időt. *Russel* és *Russel* [15] részletes munkájukban megállapítják, hogy egérembriókon kísérleti úton hasonló rendellenességeket tudtak létrehozni, mint amilyenek emberen a hasonló embryonális korban keletkeznek. A besugárzás dózisát tekintve 25—600 r-t használtak a szerzők. Megfigyeléseik közül csak a terhesség első harmadára vonatkozókat vettük tekintetbe, miután esetünk a 2., 3. hónapban volt a besugárzáskor. *Kaven* [9] fehér egéren végzett kísérletei szerint a terhesség korai időpontjában 170—250 r-el történt besugárzás után meningocele- és agydeformitások jöttek létre.

Az állatkísérletekben [19, 20] csaknem minden esetben előtérben áll ez időszakban végzett besugárzás után a központi idegrendszer súlyos laesiója. Anencephalia, encephalocele, porencephalia igen gyakoriak voltak, de legalább corpus callosum agenesia, frontalis és szagló cortex pusztulása, a corpus striatum és középagy súlyos elváltozásai, a gerincvelői hosszúpályák hiánya mutatkoztak. Mindezekhez kivétel nélkül több-kevesebb egyéb rendellenesség társult; maxilla- és mandibula, szem, gerincoszlop, végtagsontok, nemiszervek súlyos fejlődési zavara. 600 r sugárdózis után a májban, mellékvesében, vesében és csontvelőben találtak súlyos elváltozást, a thymus vagy nem fejlődött ki, vagy ha már kialakult, nekrotizált. *Hicks* és *társai* [7] szerint a terhesség első harmadában legérzékenyebbek a neuroblastok, de a megmaradó neuroblastok aktív proliferációja és mitosisa a pusztulást regenerálni igyekszik.

Szövettenyészeteken végzett kísérletek és sugárbiológiai ismereteink szerint is az ionizáló sugarak direkt hatásai között igen jelentős a nukleoproteidekre gyakorolt hatás. Úgy látszik, hogy a DNS synthesis csökken, vagy megáll, míg az RNS synthesis zavartalan. A DNS depolimerizálódik. Emiatt a mitosisokban zavar mutatkozik. A neuroblastok proteinsyntesise a fejlődés e szakában igen intenzív és ezért sugárérzékenységük is nagy. Kimutatható azonban, hogy intenzív nukleinanycsere mellett a mitosisok száma átmeneti mitosismentes periodus után ismét nő. Ilyen esetben, ha közvetlen sugárhatás megszűnt, a regeneráció lehetséges, mert a sugárártalomtól mentes, a sugárzást túléltek a helyreállító folyamatokra alkalmasak lehetnek.

### Conclusio

Esetünkben a központi idegrendszer területén általános fejlődési retardáltság volt a legszembetűnőbb. A corpus callosum agenesiáján és a corpus striatum területén mutatkozó nagyfokú fejlődési visszamaradáson és némi struktúrális eltéréseken kívül az itt-ott kimutatható sejtelváltozások az ideg- és glia elemeken tükrözik ugyan a súlyos előzetes sérülést, azonban az a tény, hogy az összes idegdúcok megtalálhatók, hogy a kéreg rétegződése ép, amellet szól, hogy a regenerációs folyamat már a pusztulás után megindult. Nem lehet természetesen jóslásokba bocsájtkozni, mi történt volna, ha a magzat fejlődése tovább folyik, azonban a corpus callosum agenesiája mint az itt észlelt legsúlyosabb elváltozás semmi esetre sem olyan, mint ami a későbbi életképességet súlyosan befolyásolta volna. Az egyéb szerveken mutatkozó elváltozások szintén arra mutatnak, hogy a fejlődés további menetében újabb nehézségek talán már nem merültek volna fel. A mellékvesén mutatkozó eltérés inkább a fejlődés gyorsabb ütemét, mintsem elmaradottságát jelzi e szervben.

### Összefoglalás

1. A terhesség 2—3. hónapjában az anya medencéjére adott 3600 r röntgenbesugárzás után több mint két hónappal történt művi koraszülésből származó magzat röntgenkárosodásairól számolnak be. 2. A rendkívül nagy sugárdózis és a korai embryonális állapot ellenére a magzaton külsőleg semmilyen fejlődési rendellenesség nem látszott, boncoláskor corpus callosum agenesiát találtak. A részletes szövettani feldolgozás kimutatott ugyan súlyos krónikus elváltozásokat, különösen a központi idegrendszer területén, azonban ennek reparációja is megindult, vagyis végeredményben a sugárhatás főleg fejlődési retardáltságot okozott.

### IRODALOM

1. *Arhangelsky* : cit. *Flaskamp*.
2. *Dyroff* : Experimentelle Beiträge zur Frage der Nachkommenschädigung durch Röntgenstrahlen. *Strahlentherapie* 24. 288—312. 1924.
3. *Ellinger* : *Behrens Atomic Medicine*. 1953.
4. *Flaskamp* : Über Röntgenschäden und Schädlen durch Radioaktive Substänze. *Strahlentherapie, Sonderband* 12, 204—354. 1930.
5. *Flaskamp* : Zur Frage der Schädigung der Nachkommenschaft durch Röntgenstrahlen. *Therapie* 24, 282. 1927.
6. *Halberstädter* : cit. *Flaskamp*.
7. *Hicks,—O'Brien, Newcomb* : Developmental malformation produced by radiation, a timetable of their development. *Am. J. Rönt.* 69, 272—290. 1953.
8. *Hicks* : Acute Necrosis and Malformation on developing Mammalian Brain caused by X Ray. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 75, 485—489. 1950.
9. *Karen* : cit. *Hicks*.
10. *Kremer* : cit. *Flaskamp*.

11. *Loosen* : Strahlenschädigungen. *Strahlentherapie*, 93, 404—416. 1954.
12. *Ottweiler* : cit. *Flaskamp*.
13. *Petényi* : Microcephalie nach therapeutisches Röntgenbestrahlung der Mutter in 5—9 Monat der Gravidität wegen Fornix carcinom. *Klin. Wochenschr.* 46, 1. 565—577. 1923.
14. *Robinson* : cit. *Flaskamp*.
15. *Russel & Russel* : An Analysis of changing radiati on of the developing mouse embryo. *J. Cellul. Comp. Thys. Suppl.* 103, 145. 1954.
16. *Russel* : Radiation hazardy to the embryo and foetus. *Radiology*, 58, 369—377. 1922.
17. *Spielmeyer* : Histopathologie des Nervensystems. 1. Springer Berlin. 1922.
18. *Villiger—Ludwig* : Gehirn und Rückenmark. Schwalbe Basel. 1946.
19. *Warkany Schraffenberg* : Congenital malformation induced in rats by Röntgen-Rays. Skelet Change in the offspring single irradiation of the wester. *Am. J. Roentgen and Radiumth.* 5, 154—463. 1947
20. *Werthemann* : Allgemeine Teratologie. *Handbuch der Allgemeinen Pathologie* VI 5—85. 1955.