

Dorota Pach

PRZYDATNOŚĆ SCYNTYGRAFII W OCENIE
STRUKTURY I FUNKCJI WĄTROBY
W OSTRYCH ZATRUCIACH
INHIBITORAMI CHOLINESTERAZ

Praca doktorska

Katedra i Klinika Endokrynologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Promotor:
Doc. dr hab. med. Bohdan Huszno

Bibl. Medyczna CM UJ



1816095224

Kraków, 1996

*Panu doc. dr hab. Bohdanowi Husznie
składam serdeczne podziękowania
za życzliwą opiekę, cenne rady i wskazówki
w czasie wykonywania tej pracy.*

Spis treści:

1. Wstęp	
1.1. Źródła zatruc inhibitorami cholinesteraz. Mechanizm działania toksycznego.	2
1.2. Przegląd klinicznego zastosowania scyntygrafii wątroby.	6
1.3. Zastosowanie scyntygrafii wątroby w toksykologii	10
1.4. Zastosowanie diagnostyki enzymatycznej dla oceny toksycznego uszkodzenia wątroby.	11
2. Cel i założenia pracy	17
3. Materiał	19
4. Metoda	19
5. Wyniki	
5.1. Wskaźniki ciężkości zatrucia.	23
5.2. Zmiany w obrazie scyntygraficznym wątroby w ostrym zatruciu inhibitorami cholinesteraz	26
5.3. Wyniki badań hepatograficznych w ostrym zatruciu inhibitorami cholinesteraz.	35
5.4. Wyniki badań enzymatycznych i biochemicznych w grupie badanej (zatrutych inhibitorami cholinesteraz) i w grupie kontrolnej.	41
5.5. Dynamika zmian scyntygraficznych	44
5.6. Dynamika zmian hepatograficznych w ostrym zatruciu inhibitorami cholinesteraz	46
6. Dyskusja i wnioski końcowe	48
7. Streszczenie	59
8. Piśmiennictwo	62

AChE w warunkach fizjologicznych hydrolizuje acetylocholinę po spełnieniu przez nią roli mediatora w synapsach nerwowych. Gdy aktywność enzymu jest zahamowana przez związki fosforoorganiczne lub karbaminiany, stężenie acetylocholiny zwiększa się, co powoduje stałe pobudzenie receptorów muskarynowych i nikotynowych w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym (64, 166).

Związki fosforoorganiczne w zależności od przynależności do klasy toksyczności (I - V) (46) powodują bądź zupełne zablokowanie enzymu i jego nieodwracalne unieczynnienie, a odnowa enzymu możliwa jest tylko przez wytwarzanie de novo, bądź wiązanie enzymu i inhibitora ulega spontanicznej, samoistnej, najczęściej powolnej hydrolizie. Proces odnowy AChE jest znacznie wolniejszy niż SChE i jest odmienny w poszczególnych narządach i tkankach. Potrzeba 30 do 40 dni aby aktywność SChE powróciła do normy, a kilku tygodni a nawet miesięcy aby osiągnęła normę aktywność AChE krwinkowej. Znacznie wolniej niż w tkankach powraca pełna aktywność AChE w ośrodkowym układzie nerwowym (166, 167, 222, 223, 225).

Estry kwasu karbaminianowego blokują nietrwale zaczep esterazowy i anionowy cholinesteraz, ich działanie jest zawsze odwracalne. Przebieg i nasilenie objawów zatrucia inhibitorami cholinesteraz zależy od ilości (dawki wchłoniętej trucizny), właściwości toksyczno-dynamicznych związku, klasy toksyczności (LD50), właściwości ustroju (wiek, płeć, wrodzony niedobór ChE), drogi wchłaniania związku (47, 166, 167).

Związki fosforoorganiczne, które charakteryzują się dobrą rozpuszczalnością w tłuszczach i rozpuszczalnikach organicznych, wchłaniają się wszystkimi drogami: przez przewód pokarmowy, skórę uszkodzoną i nie uszkodzoną, płuca i śluzówki. Przy wchłanianiu się pestycydów przez uszkodzoną skórę bezpośrednio do krwioobiegu, jak ma to miejsce w przypadkach kryminalnych, lub przy inhalacji dużej ilości trucizny przez drogi oddechowe, objawy zatrucia występują natychmiast, po kilku minutach. Po podaży drogą doustną po 30 do 60 minutach, a przez nie uszkodzoną skórę po upływie od 2 do 3 godzin, a nawet po kilku godzinach. Przy wchłanianiu się przez spojówki objawy miejscowe z narządu wzroku wyprzedzają objawy ogólne, a przy działaniu niewielkiej dawki objawy z narządu wzroku mogą być jedynymi (16, 102, 148, 166, 167).

Ostre objawy zatrucia inhibitorami cholinesteraz wynikają ze stałego pobudzenia receptorów muskarynowych (M) i nikotynowych (N). Zatrucia niskimi dawkami związków fosforoorganicznych manifestują się głównie objawami z receptorów M w synapsach pozazwojowych, większe dawki powodują stymulację receptorów N w układzie autonomicznym i stymulację receptorów M w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Wpływ związków fosforoorganicznych na AChE mózgową jest zależny od ich budowy chemicznej i ma charakter wybiórczy w stosunku do poszczególnych części OUN. W OUN większość receptorów dla acetylocholiny, najważniejszych z punktu widzenia toksyczności związków fosforoorganicznych, jest zlokalizowana w jądrach ośrodka oddechowego i

naczynioruchowego. Obniżenie aktywności AChE daje poprzez zwiększenie poziomu acetylocholino objawy zatrucia (64).

Wczesne objawy lub występujące po niewielkich dawkach trucizny to objawy muskarynowe takie jak: zwężenie źrenic, niewyraźne widzenie, ślinienie, łzawienie, parcie na mocz i stolec, biegunki, kurcze jelit, nudności, wymioty, duszność i uczucie ucisku w klatce piersiowej wynikające z nadmiernej sekrecji w drogach oddechowych i skurczu oskrzeli, oraz bradykardia, obfite pocenie się, charakterystyczny słodkawo-drażniący zapach potu.

Większe dawki trucizny wywołują objawy nikotynowe i również ze strony OUN, które to objawy dominują nad objawami muskarynowymi.

Objawy nikotynowe obejmują: ogólne osłabienie i znużenie, słabość, drżenia pęczkowe i porażenie mięśni, tachykardię.

Objawy ze strony OUN manifestują się uczuciem lęku, niepokoju, bezsennością, koszmarami sennymi, bólami i zawrotami głowy, labilnością emocjonalną, a przy ciężkich zatruciach występują ogniskowe objawy neurologiczne z osłabieniem lub zniesieniem odruchów ścięgnistych, drgawkami, depresją układu oddechowego i układu krążenia, śpiączką. Stwierdza się ponadto hipotermię, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną, uszkodzenie wątroby, martwicę skóry i śluzówek (64, 166, 167).

Ostre zatrucie o ciężkim przebiegu klinicznym prowadzi do uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Wyrazem tego uszkodzenia są występujące wcześniej zaburzenia psychiczne o charakterze psychoz, zespołu majaczeniowego. Jako następstwa późniejsze obserwowano w tomografii komputerowej uogólniony zanik mózgu manifestujący się klinicznie objawami zespołu psychoorganicznego. Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego przebiega pod postacią polineuropatii. Pojawia się w 10 dni do półtora miesiąca od ostrego zatrucia (1, 70, 124, 161, 170, 217, 219, 220).

Pochodne kwasu karbaminianowego działają kontaktowo lub po spożyciu doustnym. Działanie biologiczne tych związków polega na hamowanie esterazy cholinowej, ale kompleks z enzymem ulega szybkiej hydrolozie. Obok objawów związanych z hamowaniem esterazy cholinowej, identycznie jak przy zatruciu związkami fosforoorganicznymi, występują porażenia kończyn wynikające z uszkodzenia otoczki mielinowej komórek nerwowych, które to utrzymują się od kilku miesięcy do kilku lat.

W ustroju pochodne kwasu karbaminianowego nie kumulują się i szybko ulegają detoksykacji wskutek czego objawy zatrucia szybko mijają.

Przy przewlekłym narażeniu na karbaminiany (np. Karbaryl) wykazano nasilone zmiany w wątrobie i nerkach (68, 195).

Wczesne rozpoznanie ostrego zatrucia inhibitorami cholinesteraz opieramy na:

- 1/. Pewnym lub domniemanym narażeniu na pestycydy fosforoorganiczne lub karbaminiany w okresie 24 godzin przed badaniem
- 2/. Klinicznych objawach zatrucia

3/. Stwierdzeniu obniżenia aktywności AChE i/lub SChE

4/. Odpowiedzi na atropinę, która znosi objawy muskarynowe zatrucia i na oksymy, w wyniku stosowania których następuje wzrost aktywności AChE.

Rozpoznanie zatrucia możemy potwierdzić badaniem toksykologicznym związku w popłuczynach żołądkowych przy zatruciu drogą doustną, a także ilościowym oznaczeniem trucizny lub jej metabolitów w płynach ustrojowych (97, 166, 167).

Postępowanie lecznicze w zatruciach inhibitorami cholinesteraz polega na intensywnej terapii zachowawczej mającej za zadanie podtrzymanie ważnych dla życia czynności: układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i nerwowego (198). W przypadkach ciężkich zatruc korzystne wyniki leczenia można uzyskać w wyniku zastosowania hemoperfuzji na kolumnach węglowych lub kolumnach z żywicami jonowymiennymi. Z punktu widzenia toksykokinetycznego odzyskane ilości trucizny są niewielkie, jednak stwierdza się znamienne poprawę kliniczną, która może być związana z usunięciem toksycznych metabolitów i wspomoczeniem czynności detoksykacyjnej wątroby (39, 62, 67, 68, 69). W ostrych zatruciach drogą doustną dalszemu wchłanianiu się trucizny zapobiega prawidłowo wykonany zabieg płukania żołądka. Narażenie na działanie trucizn drogą inhalacyjną wymaga natychmiastowego usunięcia zagrożonej osoby ze skażonego środowiska oraz zapewnieniu prawidłowej wentylacji. W przypadkach skażenia skóry konieczne jest jej prawidłowe oczyszczenie, oraz usunięcie całej skażonej odzieży. Z uwagi na łatwość wchłaniania inhibitorów cholinesteraz należy pamiętać o zabezpieczeniu personelu udzielającego pomocy (64, 135, 166, 167).

Równocześnie z zabezpieczeniem funkcji życiowych należy natychmiast rozpocząć dożylnie podawanie siarczanu atropiny, który w pierwszym rzędzie znosi objawy muskarynowe zatrucia. Lecznicza dawka atropiny cechuje się dużą rozpiętością i w ciężkich zatruciach istnieje konieczność podania w ciągu doby do kilku gramów tego leku. Najlepszym kryterium zastosowania adekwatnej dawki atropiny jest pojawienie się pierwszych objawów jej przedawkowania pod postacią poszerzenia źrenic, zaczerwienienia i suchości skóry, ustąpienia wzmożonego wydzielania gruczołów i skurczu mięśniówki oraz przyspieszeniu akcji serca do około 80 uderzeń /min (166, 167, 176, 217, 225).

Wczesnym elementem leczenia jest podawanie oksymów. Odrutki te mają zdolność reaktywacji zablokowanej cholinesterazy, ale tylko we wczesnym okresie, przy czym nie dotyczy to zatruc wszystkimi inhibitorami cholinesteraz (221, 224). Przez wiele lat uważano, iż nie należy podawać tych związków w zatruciach karbaminianami z uwagi na ich potencjalne działanie kardi toksyczne. W ostatnim okresie czasu poglądy na ten temat ulegają daleko idącym zmianom i w niektórych ośrodkach toksykologicznych stosuje się oksymy także w zatruciach karbaminianami, a jedynym kryterium ich skuteczności leczniczej jest szybki wzrost aktywności esterazy cholinowej (31, 125, 176).

Wspomagające znaczenie ma stosowanie serum cholinesterazy. Jest to liofilizowany, wysoko oczyszczony koncentrat esterazy cholinowej otrzymany z osocza ludzkiego. Pozytywne wyniki lecznicze uzyskuje się tylko w przypadku bardzo wczesnego podania tego preparatu (166, 167).

1. 2. Przegląd klinicznego zastosowania scyntygrafii wątroby

Scyntygrafia radioizotopowa jest metodą badania, której celem jest wykrycie i zobrazowanie umiejscowienia, rozmieszczenia i koncentracji izotopu promieniotwórczego wewnątrz ciała poprzez pomiar zewnętrzny.

Scyntygrafia uwidacznia wielkość, kształt a także, przy użyciu odpowiednich znaczników i metod, czynność narządu (88, 139, 205, 206).

Udowodniona już diagnostyczna wartość scyntygrafii pozwala ją porównać z radiodiagnostyką. Według Atkinsa (8) szczególną wartość badań izotopowych polega na możliwości uzyskania dokładnych informacji dotyczących stanu morfologicznego i czynnościowego badanego narządu. Badania radioizotopowe wykonane techniką nie inwazyjną stwarzają minimalne ryzyko dla pacjenta. Mogą być wykonane wielokrotnie, co umożliwia ocenę dynamiki zmian morfologicznych i czynnościowych w badanym narządzie (76, 86, 203, 204, 205).

Współczesna technika scyntygraficzna posługuje się szeregiem aparatów o bardzo różnych rozwiązaniach technicznych, które mają zapewnić otrzymanie możliwie dokładnego obrazu rozmieszczenia radioizotopu w ustroju. Zadanie to spełniają detekcyjno-zapisujące urządzenia zwane aparatami scyntygraficznymi, które przyjmują sygnały (w tym przypadku promieniowanie ze wskaźników radioizotopowych w tkance), przetwarzają je, a następnie przedstawiają jako obraz złożony z kresek, plamek, gamy koloru lub liczb. Nie wchodząc w szczegóły techniczne można podzielić urządzenia scyntygraficzne na dwie grupy, z których pierwsza obejmuje scyntygrafy z ruchomym detektorem, druga zaś tzw. gamma kamery z odpowiednio dużym detektorem stacjonarnym (4, 130, 140, 182, 183, 205, 206).

Radioizotopowe badania wątroby wprowadzono do praktyki klinicznej jeszcze w latach pięćdziesiątych. Początkowo używano czerwieni bengalskiej, obecnie miejsce jej zajęły radiofarmaceutyki znakowane technetem (Tc^{99m}). Współcześnie używane radioznaczniki do badań wątroby i dróg żółciowych można podzielić w zależności od mechanizmu gromadzenia w wątrobie, na dwie grupy (4, 140, 188, 205).

➡ Pierwszą grupę stanowią związki fagocytowane przez komórki Browicza Kupfera, czyli układ siateczkowo-śródbłonkowy takie jak: znakowane Tc^{99m} koloid siarczkowo-renowy, poliwinylpirolidynon PVP, propanotetrafosfonian PTP lub fitynian.

➤ Do drugiej grupy zaliczamy związki wychwytywane przez komórki wielokątne wątroby i wydalane z żółcią. Należą do nich wspomniana czerwień bengalska oraz znakowane Tc99m, pochodne kwasu N imino-dwuoctowego.

Scyntygrafię statyczną wykonuje się obecnie z reguły radiofarmaceutykami wychwytywanymi przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Utrzymują się one przez stosunkowo długi okres czasu w miejscu nagromadzenia umożliwiając uzyskanie dobrej jakości scyntygramów w kilku projekcjach. Scyntygraficzny obraz uzyskujemy dzięki temu, że wymienione wyżej związki chemiczne gromadzą się z dostatecznie dużą wybiórczością albo w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego, albo w komórkach wielokątnych wątroby. Rozkład tych obu rodzajów komórek jest równomierny w skali makroskopowej wątroby dzięki czemu scyntygram wykonany każdą dostępną metodą wiernie przedstawia obraz narządu.

Gdy dostatecznie duża część prawidłowej tkanki wątrobowej ulegnie patologicznym zmianom, które uniemożliwiają gromadzenie izotopu, w obrazie scyntygraficznym powstają ubytki wskazujące na obecność procesu chorobowego. Ubytki te mogą ujawniać się w postaci różnie nasilonego: ogólnego lub miejscowego zmniejszenia wychwytu znacznika, gdy zmiany mają charakter rozlany czy rozsiany, lub też występują w postaci wyraźnie zarysowanych małych lub dużych ognisk ubytku obrazu, gdy zmiany patologiczne w tkance mają charakter odgraniczających się obszarów wyłączenia funkcji, a tym samym zaniku zdolności gromadzenia znacznika. Scyntygraficzne rozpoznanie procesu chorobowego sprowadza się do stwierdzenia zmniejszonego bądź niejednolitego wychwytu, albo braku wychwytywania znacznika na jakimś obszarze. Zmiany chorobowe ujawniają się w postaci zimnych negatywnych pól o różnej wielkości i nasileniu, a tylko w przypadku hepatoma jako ogniska gorące, jeśli badanie wykonane jest znacznikiem niekoloidowym (65, 140, 205).

Scyntygrafia wątroby dostarcza informacji o umiejscowieniu narządu, jego wielkości, kształcie i strukturze. Informacje o wielkości, kształcie i strukturze mają pośredni charakter ponieważ scyntygram uwidacznia jedynie rozkład radioaktywności w wątrobie. Nieswoistość informacji wynika z faktu, że np zmniejszenie gromadzenia radioaktywności może być wyrazem zarówno marskości jak i rozsianego drobnoguzkowego procesu nowotworowego. Ubytki ogniskowe mogą powstać wskutek choroby pasożytniczej - torbieli, nowotworu, blizny pooperacyjnej. Także zmiany kształtu wątroby mogą być spowodowane wieloma czynnikami. Wynika stąd konieczność traktowania badania scyntygraficznego jako jednego z licznych elementów rozpoznania. Nie mniej scyntygrafia ze względu na swój bezkruwawy, bezpieczny i prosty charakter oraz ze względu na możliwość wielokrotnego wykonania, stanowi cenne źródło informacji o stanie morfologicznym i czynnościowym wątroby (3, 8, 12, 42, 43, 63, 71, 140, 175, 205).

Scyntygrafia pozwala na szybką identyfikację stosunków anatomicznych w jamie brzusznej, co znajduje zastosowanie np. dla prześledzenia warunków anatomicznych czy stosunku wątroby do śledziony np. w wadach wrodzonych (66, 123, 205).

Największą wartość kliniczną wykazuje scyntygrafia w wykrywaniu zmian ogniskowych wątroby. Dotyczy to przede wszystkim procesów nowotworowych zarówno pierwotnych jak i przerzutowych. Dominującym obrazem scyntygraficznym w grupie nowotworu są ogniska braku wychwytu znacznika. Dość częstym objawem jest powiększenie wątroby. Jednakże stwierdzenie ubytku cienia narządu nie pozwala na rozpoznanie nozologiczne istoty procesu chorobowego i zdefiniowanie czy jest to sprawa nowotworowa czy nienowotworowa. Uzyskanie prawidłowej odpowiedzi co do istoty procesu chorobowego możliwe jest tylko po weryfikacji histopatologicznej. Badania radioizotopowe stosowane u chorych z chorobą nowotworową pozwalają w początkowym okresie na określenie obecności ewentualnych przerzutów, co daje dodatkowe informacje prognostyczne. Scyntygrafia izotopowa wykrywa obecność utajonych przerzutów u znacznej liczby pacjentów, u których "testy czynnościowe wątroby" i aktywność enzymów w surowicy krwi nie odbiegają od normy. Zmiany ogniskowe są spowodowane również przez ropnie wątroby, skrobiawicę, zabiegi operacyjne. Mogą pojawiać się także w marskości (12, 14, 27, 35, 50, 60, 82, 104, 110, 115, 121, 187).

Wczesnym objawem marskości jest powiększenie wątroby. W bardziej zaawansowanym procesie marskim występuje najpierw jedynie zmniejszenie gromadzenia znacznika w wątrobie, dopiero później może wystąpić patologiczny obraz podobny do tkaniny zniszczonej przez mole. Stosunkowo wcześniej przy zastosowaniu radioaktywnego koloidu obserwuje się zwiększoną pozawątrobową fagocytozę znacznika, jak też uwidocznienie różnie powiększonej śledziony.

Sowa i wsp. (193) wykazali, że badanie scyntygraficzne nie dawało charakterystycznego obrazu dla poszczególnych grup chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby, stanem przedmarskim i marskością wątroby, jednakże 89% badanych chorych wykazywało cechy uszkodzenia wątroby.

Dzięki stałemu doskonaleniu związków chemicznych, izotopów oraz urządzeń detekcyjno-rejestrujących, scyntygrafia wątroby znajduje coraz szersze zastosowanie w ocenie czynności wątroby (25, 26, 54, 90, 92, 93, 94, 107, 114, 116, 119, 138, 140, 185, 205, 210, 211, 213, 214, 216).

Scyntyografię dynamiczną wątroby czyli cholescyntyografię wykonuje się przy użyciu pochodnych kwasu N iminodwuoctowego znakowanego Tc^{99m}, których przykład stanowi HEPIDA - kwas N 2 4 dwumetylofenylo karbamylo-metylo -iminodwuoctowy.

W ostatnich latach wprowadzono szereg nowych generacji pochodnych kwasu N iminodwuoctowego jak dizopropyl-IDA /DISIDA/, butyl-IDA /BIDA/. Substancje te w minimalnym stopniu eliminowane są przez nerki i w związku z tym umożliwiają wykonanie badania nawet przy stężeniach bilirubiny do 500 $\mu\text{mol/l}$ (140, 172, 196, 200, 232).

Po dożylnym podaniu kwasu imino-dwuoctowego znakowanego Tc99m wykonywane kolejne scyntygramy ukazują wątrobę, drogi żółciowe wraz z pęcherzykiem żółciowym oraz pętle jelit.

Stosunkowo słaba rozdzielczość metody nie pozwala na uwidocznienie niewielkich tworów strukturalnych jak np złoży. Badanie to daje natomiast wgląd w czynność wątroby i dróg żółciowych, między innymi dzięki zapewnieniu ciągłości obserwacji przez cały okres badania (9, 85, 128, 140, 205).

Z klinicznego punktu widzenia badanie HIDA może być przydatne w ocenie czynności wątroby, wydzielania znacznika do żółci, drożności dróg żółciowych zewnątrz- i wewnątrzwątrobowych, gromadzenia żółci w pęcherzyku żółciowym i jego opróżnianiu w pasażu żółci z dróg żółciowych do jelit.

Według Totha (205) wskazania do wykonania scyntygrafii dynamicznej za pomocą HIDA Tc99m są następujące:

1. Jednostki chorobowe i stany kliniczne
 - a/ diagnostyka dolegliwości bólowych w prawym kwadrancie jamy brzusznej
 - b/ żółtaczk mechaniczna, cholestaza pooperacyjna
 - c/ stany żółtaczkowe o nieznannej etiologii
 - d/ nieczynny pęcherzyk żółciowy w badaniu rtg
 - e/ żółtaczk miąższowa: wewnątrzwątrobowa cholestaza
2. Wady wrodzone
 - a/ atrezja dróg żółciowych
3. Choroby zapalne
 - a/ wirusowe zapalenie wątroby
 - b/ przewlekłe zapalenie wątroby
 - c/ stany zapalne wątroby i pęcherzyka żółciowego
4. Choroby metaboliczne przebiegające z uszkodzeniem wątroby
5. Polekowe uszkodzenie wątroby
6. Choroby nowotworowe
 - a/ hepatoma
 - b/ rak głowy trzustki
 - c/ rak brodawki większej dwunastnicy
 - d/ cholangiocarcinoma
7. Kontrola po zabiegu operacyjnym na drogach żółciowych
8. Diagnostyka refluku dwunastniczo - żołądkowego
9. Uzupełnienie badania scyntygraficznego wątroby oraz jako drugi związek promieniotwórczy w badaniach trzustki (technika dwóch znaczników).

Przy bardzo masowym stosowaniu HIDA Tc99m nie stwierdzono żadnych reakcji ubocznych po dożylnym podaniu tego radiofarmaceutyku. Praktycznie nie istnieją (poza

ciąża) żadne przeciwwskazania przy diagnostycznym stosowaniu HIDA (10, 15, 32, 51, 59, 82, 87, 122, 134, 171, 174, 181, 191, 202, 204, 207, 228).

Zgodnie z kinetyką ustrojową podanej dożylnie HIDA Tc99m są opisywane następujące fazy gromadzenia tego znacznika w wątrobie i drogach żółciowych:

1. Faza naczyniowa 0 - 60 sekund po iniekcji, w której uwidacznia się aorta, aktywność w polu sercowym i łożysku naczyniowym wątroby, śledziony i nerek.
2. Faza mięsowa 1 do 15 minut po iniekcji. Aktywny wychwyty HIDA Tc99m przez komórki wielokątne wątroby maksimum gromadzenia w mięsach wątroby. Można dokładnie ocenić w tej fazie: kształt, wielkość wątroby i rozkład radioaktywności w jej mięsach. W fazie tej do 5 - 6 minut po iniekcji obserwuje się aktywność mięsach nerek, która stopniowo zanika. Jest to związane z częściowym (5 - 8% dawki) wydalaniem znacznika przez nerki. U osób z prawidłową funkcją wątroby nie powinno się obserwować aktywności w mięsach nerek powyżej 6 minut, w tym czasie zanika też aktywność nad zbiornikiem krwi w sercu.
3. Faza wydzielania do dróg żółciowych i wydzielanie do dwunastnicy i jelit - 20 do 45 minut.

1.3. Zastosowanie scyntygrafii wątroby w toksykologii klinicznej.

W toksykologii klinicznej od wielu lat stosuje się badania scyntygraficzne wątroby dla oceny stanu tego narządu w przebiegu ostrych i przewlekłych zatruc substancjami chemicznymi.

Pach, Szybiński, Huszno, Popiela, Stachura wraz z zespołami wykazali w swych pracach przydatność scyntygrafii statycznej dla oceny stanu wątroby u osób przewlekłe narażonych na działanie par rtęci, polichloru winylu i styrenu (149, 155, 156, 157, 165, 169, 180, 194, 201).

Porównując wyniki badań scyntygraficznych, biochemicznych i histopatologicznych wątroby autorzy nie zaobserwowali zależności pomiędzy wynikami badań, biochemicznych i scyntygraficznych. Stwierdzili natomiast korelację pomiędzy obrazem scyntygraficznym a histologicznym wątroby. Występowanie zmian w obrazie scyntygraficznym wątroby, nawet w przypadkach nie wykazujących wyraźnych odchyleń w badaniach biochemicznych określających sprawność wątroby, wskazało na większą dokładność badania scyntygraficznego (147, 194).

Badania prowadzone w Pracowni Medycyny Nuklearnej Kliniki Endokrynologii CM UJ i w Klinice Toksykologii CM UJ wykazały dużą przydatność scyntygrafii statycznej dla oceny stanu wątroby (142) w ostrych zatruciach środkami wybuchowymi (związki nitrowe i aninowe) (153), rozpuszczalnikami organicznymi (154), środkami ochrony roślin (148) i minią ołowiową (164). W prowadzonych badaniach wykazano m.in., że w przypadkach

znacznego stopnia zaawansowania zmian zwyrodnieniowych wątroby odpowiadający im obraz scyntygraficzny utrzymywał się przez okres co najmniej 12 miesięcy, natomiast gdy zmiany zwyrodnieniowe były nieznacznie nasilone, normalizację obrazu scyntygraficznego obserwowano po kilku miesiącach.

W ostrych zatruciach rozpuszczalnikami organicznymi zanotowano dużą zgodność pomiędzy odchyleniami od normy w badaniach scyntygraficznych i histopatologicznych wątroby, którym to zmianom towarzyszył znaczny wzrost aktywności enzymów wskaźnikowych i obniżenie aktywności enzymów sekrecyjnych. Podobne zależności zanotowano w ostrych zatruciach euparenem, tlenkiem węgla i minią ołowiową (109, 144, 148, 154, 164).

1. 4. Zastosowanie diagnostyki enzymatycznej dla oceny toksycznego uszkodzenia wątroby

W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost liczby badań laboratoryjnych pozwalających na ocenę stanu i funkcji wątroby.

Podstawowym zadaniem diagnostyki laboratoryjnej jest wykrycie obecności oraz stopnia uszkodzenia wątroby.

W drodze przeprowadzonych badań przyjęto pewne zestawy testów laboratoryjnych, które uzupełniając się wykazywały największą efektywność diagnostyczną. Jeden z licznych przyjmowanych podziałów badań biochemicznych wykonywanych testów to wyróżnienie:

1. Badań enzymologicznych
2. Badań białek nie enzymatycznych
3. Badań immunologicznych
4. Badań metabolicznych.

Powyższe testy są w swej istocie badaniami biochemicznymi. Termin ten określa nie tylko zakres mierzonych parametrów, ale również stosowaną w tej dziedzinie metodykę (75). Diagnostyka enzymologiczna, stanowiąca ważną gałąź analityki lekarskiej, ma za jedno z głównych zadań uzyskanie możliwie jednoznacznych informacji. Do celów diagnostycznych wykorzystuje się zmiany aktywności enzymów surowicy, osocza i znacznie rzadziej krwinek czerwonych (11, 57, 75, 97, 129, 189).

Między aktywnością enzymów komórkowych i aktywnością enzymów w surowicy ustala się stały gradient, który warunkowany jest głównie przez prawidłową funkcję błony komórkowej. Kiedy w następstwie zadziałania określonych czynników zmieni się przepuszczalność błony komórkowej, w surowicy krwi wzrasta aktywność enzymów, przede wszystkim w wyniku ucieczki enzymów cytoplazmatycznych nie związanych ze strukturami komórki. Przejście do surowicy enzymów integralnie związanych z komórką, rozmieszczonych w takich organellach jak jądro, mitochondria czy lizosomy, świadczy o znacznym stopniu uszkodzenia komórki (52, 75, 108, 227).

Prowadzone od wielu lat badania pozwoliły stwierdzić, że każdy narząd ma określony profil enzymatyczny. W związku z tym nasuwa się pytanie do jakiego stopnia można wnioskować o uszkodzeniu danego narządu po badaniu aktywności enzymu w surowicy. Jedną z prób odpowiedzi na to pytanie było dokonanie przez Hesa (78) podziału enzymów w surowicy na swoiste dla surowicy (sekrecyjne) i nieswoiste, wśród których wyróżnił ekskrecyjne i wskaźnikowe.

Enzymy sekrecyjne spełniają w surowicy określoną funkcję, a rola ich jest dobrze poznana (105, 108).

Enzymy nieswoiste w warunkach fizjologicznych znajdują się w surowicy w bardzo niewielkich ilościach., wielokrotnie więcej znajduje się ich w komórkach narządu. W warunkach fizjologicznych przechodzenie enzymów wskaźnikowych z komórek do surowicy jest minimalne, związane z naturalnym obumieraniem komórek. Przepuszczalność błony komórkowej wzrasta w zależności od stopnia jej uszkodzenia, co prowadzi do niekontrolowanej ucieczki enzymów (75, 105, 108).

Sz szczególnie interesującą grupę stanowią enzymy swoiste narządowo. Obecność tych enzymów w surowicy świadczy jednoznacznie o uszkodzeniu danego narządu (75, 108).

Większość enzymów występuje w komórkach każdego narządu w charakterystycznych proporcjach określanych jako profil enzymatyczny danego narządu. Dlatego też przy uszkodzeniu danego narządu i danych struktur wewnątrzkomórkowych dochodzi do zmiany proporcji enzymów w surowicy krwi. Zjawisko to znalazło praktyczne zastosowanie w tworzeniu tzw konstelacji enzymatycznych, czyli równoczesnego oznaczania kilku enzymów w celu ustalenia narządowej i wewnątrzkomórkowej lokalizacji uszkodzenia (75, 108, 190,).

Przy ocenie funkcji wątroby dobierane są konstelacje enzymów wywodzących się z różnych struktur hepatocytu. Dalszym kryterium doboru enzymów jest kryterium metaboliczne, a więc oznaczanie enzymów różnych szlaków metabolicznych lub metabolitów dla biochemicznej lokalizacji uszkodzenia toksycznego. Znaczące jest także kryterium praktyczne, zależące od możliwości laboratoryjnych danej jednostki.

Przy doborze enzymów i określeniu optymalnego czasu oznaczania ich aktywności wykorzystano wyniki nad przydatnością badań enzymatycznych w toksykologii klinicznej (19, 75, 84, 147).

Uwzględniając wszystkie powyższe kryteria, badana konstelacja enzymatyczna obejmowała następujące enzymy: aminotransferazę asparaginianową (AspAT), aminotransferazę alaninową (AlAT), gamma-glutamylotranspeptydazę (GGTP), fosfatazę alkaliczną (AP) i protrombinę (INR).

Tego rodzaju konstelacja, w której obecne są enzymy wskaźnikowe, sekrecyjne i ekskrecyjne daje możliwości oceny struktury i czynności wątroby w przypadku zatrucia inhibitorami cholinesteraz.

Poniżej przedstawiono właściwości enzymów i ich zachowanie w różnych stanach chorobowych.

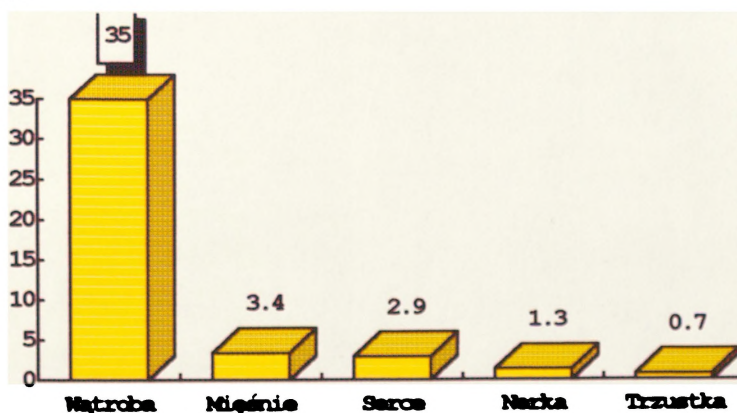
Enzym	Lokalizacja narządowa	Lokalizacja komórkowa	Rodzaj enzymu
AspAT	wątroba mięsień sercowy mięśnie szkieletowe	cytoplazma mitochondra	wskaźnikowy
AIAT	wątroba mięsień sercowy mięśnie szkieletowe	cytoplazma	wskaźnikowy
LDH	mięśnie szkieletowe wątroba mięsień sercowy	cytoplazma	wskaźnikowy
GGTP	nerki wątroba mięsień sercowy	lizosomy	wskaźnikowy obturacyjny sekrecyjny
Protrombina	wątroba	rybosomy	sekrecyjny
ChE	wątroba	mikrosomy	sekrecyjna
AP	przewód pokarmowy wątroba kości	siateczka endoplazmatyczna	ekskrecyjny

● Aminotransferaza asparaginianowa i Aminotransferaza alaninowa

Oznaczenie aktywności tych enzymów od wielu lat weszło do codziennej praktyki laboratoriów klinicznych (78, 199). Wynika to ze znacznej czułości zmian aktywności AspAT i AIAT. AIAT jest enzymem cytoplazmatycznym, znajdującym się przede wszystkim w komórce wątrobowej, ale także w mięśniach szkieletowych, w mięśniu sercowym i innych narządach.

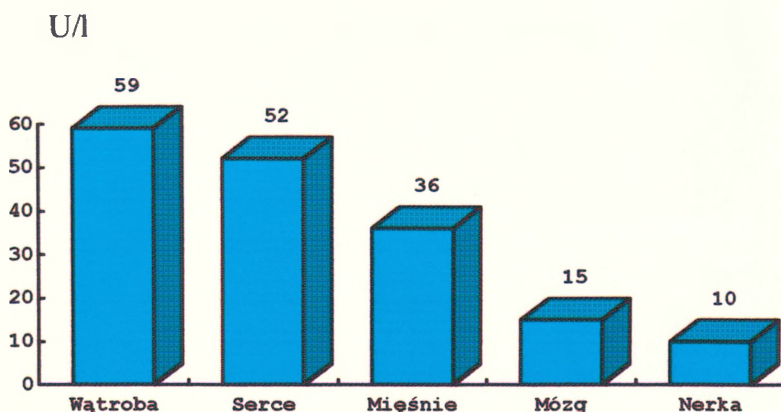
Ryc.1. Aktywność AIAT w różnych narządach

U/l



Aktywność AspAT stwierdza się zarówno w cytoplazmie jak i mitochondriach wielu narządów, w pierwszym rzędzie w wątrobie, mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych.

Ryc. 2. Aktywność AspAT w różnych narządach



Oznaczenie aktywności transaminaz znalazło zastosowanie w diagnostyce wirusowego zapalenia wątroby, pomocne może być również w rozpoznaniu lub ocenianiu ciężkości innych schorzeń, zwłaszcza wątroby i układu krążenia (77, 108, 190).

W toksykologii znalazło szerokie zastosowanie. W zatruciu lekami psychotropowymi i nasennymi stwierdzono podwyższenie aktywności obu enzymów przypisując to zjawisko uszkodzeniu komórki wątrobowej i mięśniowej (18, 75). Alkohol etylowy powodował wzrost aktywności aminotransferaz, szczególnie wyraźnie w pierwszych trzech dobach zatrucia (18, 53). Podwyższenie aktywności transaminaz obserwowano także w zatruciu salicylanami, izoniazidem, metanolem, glikolem etylenowym, rozpuszczalnikami organicznymi, środkami ochrony roślin i minią ołowiową (71, 75, 148, 160, 162).

● Gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP)

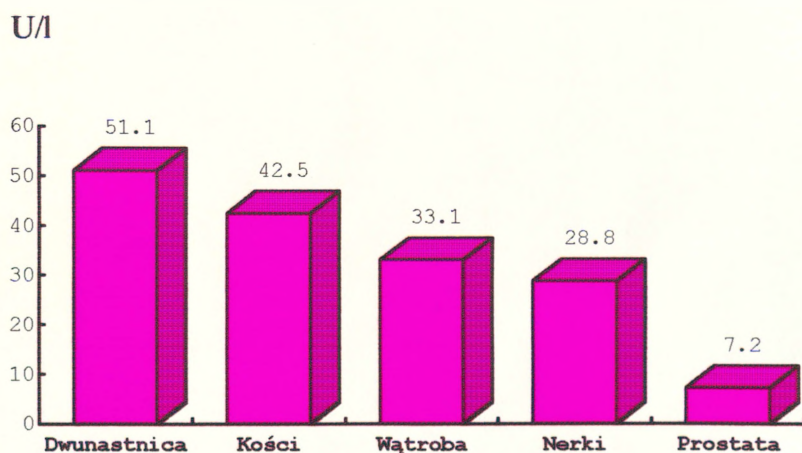
GGTP występuje w mikrosomach hepatocytów. Biosynteza tego enzymu znacznie wzrasta pod wpływem niektórych leków (np. Luminal), alkoholu, substancji wydzielanych przez nowotwory lub cholestazy. Znaczne zwiększenie aktywności GGTP u chorych z zastojem żółci jest spowodowane nie tylko jej reabsorpcją z żółci do krwi (w żółci stwierdza się znaczną aktywność tego enzymu), ale również wzmocnieniem biosyntezy w mikrosomach hepatocytów. W cholestazie zmiany aktywności GGTP są kierunkowo zgodne ze zmianami aktywności fosfatazy zasadowej. Znaczne zwiększenie aktywności tego enzymu w surowicy krwi stwierdza się również po napadach kolki żółciowej przebiegającej bez znacznej żółtaczki, w pierwotnych i przerzutowych nowotworach wątroby oraz w przewlekłych stanach zapalnych miąższu wątrobowego przebiegających z cholestazą. W wirusowym zapaleniu wątroby w fazie ostrej zwiększenie aktywności jest na ogół umiarkowane, wykazując przejściową tendencję wzrostową w fazie zdrowienia. Mierne podwyższenie

aktywności GGTP stwierdza się również w drugim lub trzecim tygodniu zawału mięśnia sercowego. Znaczne zwiększenie aktywności tego enzymu u chorych z zapaleniem trzustki spowodowane jest cholestazą, wywołaną uciśnięciem przewodu żółciowego wspólnego przez obrzękniętą trzustkę. Z powyższego wynika, że GGTP wykazuje cechy enzymu wskaźnikowego, obturacyjnego oraz sekrecyjnego (28).

● Fosfataza Alkaliczna (AP)

Enzym ten katalizuje rozkład hydrolityczny monoestrów ortofosforanowych. Fosfataza jest enzymem heterogennym, a profil izoenzymatyczny narządów jest różny. Izoenzymy AP znajdują się głównie w tkance kostnej, wątrobie i jelitach.

Ryc. 3. Aktywność AP w różnych narządach.



W surowicy można stwierdzić siedem izoenzymów fosfatazy alkalicznej pochodzących głównie z wątroby, jelit i kości (108, 190). AP jest enzymem ekskrecyjnym wydzielanym przez narządy, głównie wątrobę. Oznaczenie aktywności AP znalazło zastosowanie przede wszystkim w diagnostyce przewlekłych chorób wątroby i układu kostnego. Równocześnie z aminotransferazami oznaczenie aktywności AP pozwala na zróżnicowanie żółtaczek mechanicznych od miąższowych (75, 106).

Enzym ten jest interesujący dla toksykologa jako hipotetyczny wskaźnik możliwości detoksykacyjnych mięszu wątrobowego. Stwierdzono bowiem, iż u ludzi narażonych na działanie insektycydów polichlorowych aktywność AP w surowicy wzrasta. Związki te wykazują działanie indukujące w stosunku do enzymów mikrosomalnych wątroby, odpowiadających za procesy detoksykacyjne, a także prawdopodobnie pobudzają syntezę AP. Wzmożoną aktywność AP obserwowano w przewlekłym alkoholizmie. Alkohol etylowy wywiera również działanie indukujące na enzymy mikrosomalne, więc jedną z przyczyn wzrostu aktywności AP może być przyspieszenie syntezy enzymu (53, 83, 106).

● Esterazy cholinowe (ChE)

Biologiczną rolą esteraz cholinowych, zwłaszcza acetylocholinesterazy jest hydroliza acetylocholino w zakończeniach nerwowych i synapsach. Esteraza cholinowa, zwana dawniej pseudocholinesterazą, jest enzymem syntetyzowanym w wątrobie. Aktywność jej stwierdza się w wielu narządach, a także w surowicy, ChE jest enzymem sekrecyjnym (78, 199, 215). Obniżenie aktywności ChE obserwuje się w wielu chorobach, przede wszystkim związanych z przewlekłym upośledzeniem funkcji wątroby, np. marskości wątroby, a także chorobach wyniszczających jak choroba nowotworowa czy gruźlica (75, 199).

Oznaczenie aktywności esteraz cholinowych zajmuje w toksykologii pozycję szczególną (18, 64, 179). Wiąże się to z szerokim zastosowaniem w rolnictwie środków ochrony roślin fosforoorganicznych i karbaminianowych. Związki te są inhibitorami esteraz cholinowych, a obniżenie aktywności enzymu często wyprzedza wystąpienie objawów klinicznych. Oznaczenie aktywności esterazy cholinowej w erytrocytach lub surowicy krwi ma rozstrzygające znaczenie diagnostyczne w zatruciach związkami fosforoorganicznymi i karbaminianami, ma także dużą wartość dla oceny skuteczności stosowania odtrutek specyficznych w zatruciach tymi związkami (20, 21, 31, 49, 118, 176, 184, 225). Obserwowano zmniejszenie aktywności ChE w zatruciach rozpuszczalnikami i euparenem (148, 154, 169). Niska aktywność tego enzymu może wiązać się z upośledzeniem syntezy białek w wątrobie i zwiastować późne powikłania zatrucia w postaci przewlekłej niewydolności miększu wątrobowego (18, 75).

Protrombina

Synteza protrombiny odbywa się w komórce wątrobowej w rybosomach, przy czym synteza ta uzależniona jest od obecności witaminy K. Protrombina należy do enzymów sekrecyjnych. Spostrzeżenia kliniczne wykazują, że spadek poziomu kompleksu protrombiny (czynnik II, VII, IX i X) występuje, pomijając stany wrodzonego niedoboru, wyłącznie w przebiegu chorób związanych z uszkodzeniem miększu wątroby, co niewątpliwie przemawia za ich wątrobowym pochodzeniem (5, 6, 41, 72, 108, 231). Badanie aktywności protrombiny czynnika Stuarta Powera i prokonwertyny stanowi bardzo czuły test przemawiający za deficytem komórek wątrobowych. Czułość i specyficzność tych oznaczeń podkreślają liczni autorzy (108, 199). Zmniejszenie aktywności protrombiny obserwowano w wyniku działania wielu substancji chemicznych i toksyn roślinnych - rozpuszczalniki organiczne, środki ochrony roślin, rtęć, grzyby trujące (23, 36, 113, 147, 148, 154).

W miarę zdobywania doświadczenia w zakresie enzymologii klinicznej przekonano się, że diagnostyczne znaczenie obserwacji zaburzeń enzymatycznych ma ograniczoną wartość, ponieważ tylko w niewielu schorzeniach metody enzymatyczne rozstrzygają o rozpoznaniu. Wielką zaletą metod enzymatycznych jest natomiast możliwość śledzenia stanu

czynnościowego, a nawet anatomicznego danego narządu w toku przebiegu procesu chorobowego. W tym celu konieczne jest oczywiście wielokrotne oznaczanie określonych konstelacji enzymatycznych (73, 74, 75, 105).

● Bilirubina

Bilirubina jest metabolitem metaloporfiryn (w tym szczególnie hemoglobiny) powstającym w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym. Jej stężenie we krwi zależy od:

- ⇒ zdolności klirensowej wątroby w stosunku do bilirubiny (uwarunkowanej wielkością ukrwienia wątroby oraz stanem czynnościowym bieguna naczyniowego hepatocytów),
- ⇒ zdolności estryfikującej hepatocytów,
- ⇒ stanu czynnościowego bieguna żółciowego hepatocytów oraz
- ⇒ drożności dróg żółciowych odprowadzających żółć do światła jelita.

Podwyższone wartości bilirubiny można stwierdzić:

- ✓ przy uszkodzeniu hepatocytów (wirusowe lub toksyczne uszkodzenie wątroby, marskość wątroby, niewydolność krążenia prawokomorowa),
- ✓ cholestazie wewnątrzwątrobowej: uszkodzenie bieguna żółciowego hepatocytów lub włóściczek żółciowych lekami (androgeny, gestageny, antybiotyki itd.), toksynami bakteryjnymi lub nowotworowymi,
- ✓ zamknięciu światła zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (kamica żółciowa, nowotwory) (105).

2. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Mechanizm działania toksycznego inhibitorów cholinesteraz polega w głównej mierze na zahamowaniu aktywności acetylocholinesterazy, enzymu odpowiedzialnego za hydrolityczne rozczepienie acetylocholino i kwasu octowego. Zahamowanie aktywności AChE powoduje, że postsynaptyczna transmisja cholinergiczna nie jest zakończona we właściwym czasie, co objawia się przedłużoną stymulacją cholinergiczną (64). Dlatego też w obserwacjach klinicznych ostrego zatrucia inhibitorami cholinesteraz zwrócono szczególną uwagę na rodzaj i nasilenie objawów ze strony układu nerwowego, układu krążenia, układu oddechowego i przewodu pokarmowego.

Zmiany ze strony innych narządów i układów, występujące w przebiegu ostrego zatrucia inhibitorami cholinesteraz, opisywane są o wiele rzadziej zazwyczaj wtedy, gdy zwraca się uwagę na ich niezwykley przebieg kliniczny (102, 231).

Własne, dotychczasowe doświadczenia kliniczne pozwalają na sformułowanie poglądu, że w każdym przypadku ostrego zatrucia inhibitorami cholinesteraz drogą doustną dochodzi do uszkodzeń wielonarządowych o różnym stopniu nasilenia zmian chorobowych.

Można więc mniemać, że "wewnętrzne zatrucie acetylocholiną" wywołuje w pierwszym rzędzie zmiany chorobowe w narządzie krytycznym dla danego osobnika.

W przypadkach ciężkich zatruc inhibitorami cholinesteraz drogą doustną zostaje wchłonięte znacznie więcej trucizny niż jest to konieczne do zablokowania wszystkich cholinesteraz ustroju. Istnieje duży nadmiar trucizny, który powoduje stałe hamowanie reaktywowanych cholinesteraz, a także zwiększa możliwość bezpośredniego toksycznego oddziaływania ICh na tkanki i narządy (67).

Znacznego stopnia uszkodzenie układu nerwowego, mięśniowego, oddechowego i krążenia występujące w przebiegu zatrucia inhibitorami cholinesteraz prowadzi do niedotlenienia organizmu, które może manifestować się między innymi różnie nasilonymi objawami upośledzenia funkcji i struktury wątroby. Jest więc wielce prawdopodobne, że inhibitory cholinesteraz można zaliczyć do substancji hepatotoksycznych właściwych o działaniu pośrednim. Niejednoznaczne są wyniki badań klinicznych, w których oceniano uszkodzenie wątroby w przebiegu zatrucia inhibitorami cholinesteraz.

W przeciwieństwie do obserwacji klinicznych, w badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano hepatotoksyczne działanie inhibitorów cholinesteraz. Wyniki badań doświadczalnych są wiarygodne z uwagi na wykorzystanie w celu oceny wątroby badań histopatologicznych, histochemicznych i enzymatycznych. Zazwyczaj jednak zwierzęta narażone były na bardzo wysokie stężenia inhibitorów cholinesteraz nie spotykane w przypadkach zatruc u ludzi. Uniemożliwia to porównanie wyników badań klinicznych i doświadczalnych (13, 64, 98, 141, 186, 208).

Zaburzenia czynności wątroby wywołane działaniem czynników egzogennych wpływają w sposób zasadniczy na obraz chorobowy zatrucia i przedłużają okres jego leczenia i rehabilitacji. Prawidłowa ocena stanu upośledzenia funkcji wątroby pozwala na zastosowanie właściwego postępowania farmakologicznego, dietetycznego i spoczynkowego.

Fakty powyższe były bezpośrednią przyczyną podjęcia próby oceny stanu morfologicznego i czynnościowego wątroby w przebiegu ostrego zatrucia inhibitorami cholinesteraz przy wykorzystaniu w tym celu scyntygrafii statycznej i dynamicznej wątroby i oznaczenia określonej konstelacji enzymatycznej.

Z uwagi na różny przebieg ostrego zatrucia inhibitorami cholinesteraz u ludzi, uznano za konieczne określenie ciężkości zatrucia, jego ewentualnego związku przyczynowego z występowaniem i nasileniem zmian chorobowych ze strony wątroby.

Opierając się na dotychczasowych doświadczeniach klinicznych, w ocenie ciężkości zatrucia inhibitorami cholinesteraz uwzględniono: stężenie acetylocholinesterazy krwinkowej, stężenie cholinesterazy w surowicy krwi, liczbę występujących objawów muskarynowych i nikotynowych oraz liczbę objawów ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

3. MATERIAŁ

Przedmiotem analizy byli chorzy zatruci drogą doustną inhibitorami cholinesteraz leczeni w Klinice Toksykologii CM UJ w latach 1992 - 1995, w wieku od 14 do 70 lat; średnio 36.6 ± 15.3 lat. Materiał obejmował 37 chorych, w tym 7 kobiet (19%) i 30 mężczyzn (81%). Średnia wieku kobiet wynosiła 44 lata (od 14 do 70 lat), średnia wieku mężczyzn 35 lat (14 do 68 lat).

Z analizy wyłączono osoby zatrute, u których stwierdzono: schorzenia wątroby, dróg żółciowych, objawy przewlekłej niewydolności krążenia. Eliminowano także pacjentów z dodatnim HBs antygenem oraz nadużywających przewlekle alkoholu.

Zatrucia związkami fosforoorganicznymi zanotowano u 14 chorych, były to następujące związki: Fenitrothion - 3 osoby, Fosalon - 5 osób, Diazynon - 4 osoby, Dimetoat i Enolofos (chlorfenwinfos) - po 1 osobie.

Zatrucia karbaminianami zanotowano w 23 przypadkach, były to Furadan (Karbofuran) - 18 pacjentów i Marshal (Karbosulfan) - 5 pacjentów.

Wśród 37 pacjentów zatrutych ICh leczonych w Klinice Toksykologii CM UJ pomiędzy 6 - 12 dniem hospitalizacji wykonano u 36 osób scyntyografię statyczną i u 31 osób hepatografię.

W celu prześledzenia dynamiki zmian scyntygraficznych wezwano do badania: 36 pacjentów do kontrolnej scyntygrafii statycznej - zgłosiło się 15 wezwanych (40.5%) oraz 31 osób do kontrolnej hepatografii - zgłosiło się 14 wezwanych (45.1%).

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych mężczyzn w wieku 24 do 59 lat (średnio: 35.03 ± 9.19 lat) nie narażonych na działanie substancji hepatotoksycznych, u których nie stwierdzono obecności HBs antygeny ani przewlekłego nadużywania alkoholu.

4. METODA

U każdego zatrutego pobierano w chwili przyjęcia do Kliniki krew na oznaczenie stężenia inhibitorów cholinesteraz. Oznaczenie to wykonywano metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC) w Zakładzie Toksykologii Katedry Medycyny Sądowej CM UJ (97). Jednocześnie oznaczano aktywność acetylocholinesterazy krwinkowej (AChE) metodą spektrofotometryczną wg Fleishera oraz aktywność cholinesterazy osoczowej (SChE) metodą wg Elmana w Pracowni Analiz Toksykologiczno-Chemicznych Kliniki Toksykologii CM UJ (97).

U wszystkich 37 zatrutych po 24 godzinach od chwili przyjęcia do Kliniki oznaczano aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), protrombinę i poziom bilirubiny. Aktywność enzymów w surowicy oznaczano za pomocą zoptymalizowanych metod

kinetycznych przy użyciu fotometru HPS Vitatron z przystawką do pomiaru szybkości reakcji. Aktywność enzymów wyrażano w jednostkach międzynarodowych.

Oznaczano czas protrombinowy przy użyciu tromboplastyny mózgow króliczych firmy Biomed. Wyniki pomiaru przedstawiono w znormalizowanym współczynniku międzynarodowym (INR).

Bilirubinę oznaczano na bioanalyzerze SMA 12 firmy Technicon metodą dwuazowania z mieszkanką kofeinową.

Wszystkie powyższe oznaczenia wykonano w Katedrze Chemii Klinicznej CM UJ, ul. Kopernika 15.

W celu prześledzenia dynamiki zmian chorobowych kontrolne badania scyntygraficzne wykonano po około 45 dniach od momentu zatrucia. U 15 osób wykonano kontrolne badanie scyntygrafii statycznej, a u 14 kontrolną hepatografię.

Badanie scyntygraficzne wątroby wykonano aparatem firmy Siemens γ - kamera ZLC 7500 S z kolimatorem ^{99m}Tc , 140 KeV, low energy all purpose parallel hole.

Jako znacznika w scyntygrafii statycznej użyto koloidalnego roztworu siarczku renu znakowanego Technetem ^{99m}Tc w ilości 1 mCi na jedno badanie otrzymywanego doraźnie z kolumny generatorowej, używając gotowych zestawów dostarczonych przez OPIDI - kod M-TO-K-L. Tym sposobem ulegał w wątrobie znakowaniu układ siateczkowo-śródbłonkowy.

Zapis scyntygrafii statycznej oceniano wg kryteriów umownych przyjmując skalę czterostopniową: $\forall 0$ - obraz prawidłowy, $\forall I$ - nieznaczne powiększenie wątroby, niejednorodne jej wysycenie, $\forall II$ - uogólnione, wyraźne powiększenie narządu, wyraźne niejednorodne gromadzenie znacznika, $\forall III$ - ogniskowe ubytki w gromadzeniu znacznika.

Hepatografię (scyntyografię dynamiczną) wykonywano przy użyciu Technetu $^{99m}\text{Tc}/\text{Sn}$ HEPIDA w ilości około 5 mCi na badanie.

Ocenę funkcji wątroby opierano o wyliczenie wskaźnika wielkości wychwytu znacznika w wątrobie oraz czasu jego eliminacji z komórki wątrobowej, oznaczonego wartością $T_{1/2}$ max. W badaniu dynamicznym wykresy wykreślano za pomocą programu HISTAQ firmy Siemens. Pola zainteresowania zakreślano przy pomocy pisaka świetlnego: I - serce, II - prawy płąt wątroby, III - woreczek żółciowy, IV - jelita.

Oceniając serię scyntygramów wątroby i dróg żółciowych zwracano uwagę na pewne stałe przedziały czasowe, w których kinetyka znacznika w układzie krążenia w wątrobie i drogach żółciowych ulega zasadniczym zmianom.

1/. 5 - 15 minut po iniekcji znacznika u osób z prawidłową funkcją wątroby obserwuje się maksimum gromadzenia znacznika w mięszu wątroby. Jeżeli powyżej 5 minut jest widoczna znaczna aktywność w polu sercowym, to należy brać pod uwagę uszkodzenie mięszu wątroby, zmniejszenie przepływu (dopływu krwi do wątroby), lub niewydolność krążenia.

2/. 5 - 30 minut po iniekcji. Pojawienie się aktywności w pęcherzyku żółciowym u osób zdrowych. Znacząca aktywność mięszu nerek i polu sercowym świadczy o uszkodzeniu czynności wątroby.

3/. 20 - 45 minut po iniekcji. Wyraźne uwidocznienie przewodu wątrobowego wspólnego, pętli dwunastnicy i jelit. Brak aktywności w 40 minut po iniekcji na czczo i później jest zjawiskiem patologicznym. Również brak swobodnego przechodzenia aktywności żółci do jelit w tym czasie świadczy o przeszkodzie w przewodzie wątrobowym, żółciowym wspólnym lub na brodawce większej dwunastnicy.

Przy pomocy scyntygrafii dynamicznej istnieje możliwość oceny stopnia uszkodzenia funkcji wątroby (wyrażonego procentowo).

Zapis hepatograficzny oceniano wg kryteriów umownych przyjmując 4 stopnie:

➤I - upośledzenie funkcji od 0 - 9%, ➤II - upośledzenie funkcji o 10 - 19%,

➤III - upośledzenie funkcji o 20 - 40%, ➤IV - upośledzenie funkcji powyżej 40%.

Badanie ultrasonograficzne wątroby wykonano aparatem Siemens SL2 z głowicą sektorową linearną 3.5 MHz w celu wykluczenia kamicy pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych.

Stopień ciężkości zatrucia inhibitorami cholinesteraz (ICh) określano według punktowej oceny biorąc pod uwagę aktywność acetylocholinesterazy krwinkowej i pseudocholinesterazy badaną w chwili przyjęcia pacjenta do Kliniki oraz nasilenie objawów muskarynowych takich jak ślinotok, łzawienie, bóle kurczowe w jamie brzusznej, nudności i wymioty, bradykardia, wzmożone wydzielanie w drogach oddechowych, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zwężenie źrenic, uczucie parcia na stolec i mocz, moczenie się, biegunka. Brano pod uwagę również nasilenie objawów nikotynowych, takich jak uczucie zmęczenia, osłabienie, tachykardia, nadciśnienie, drżenie włókienkowe mięśni (zwłaszcza twarzy, szyi i powiek), sztywnienie mięśni (szczególnie łydek), obniżenie napięcia mięśniowego, osłabienie siły mięśniowej, błądź, wstrząs, duszność. Istotne są też objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, czyli niepokój, bezsenność, koszmary senne, niespokojne zachowanie, splątanie, niestabilność emocjonalna, zawroty głowy, bełkotliwa mowa, ogólna słabość, drgawki toniczno-kloniczne. Poza tym nasilone mogą być objawy niewydolności oddechowo-kraźeniowej lub śpiączki toksycznej.

Przy ocenie aktywności AChE i SChE oraz zespołu objawów przyjęto arbitralnie następujące kryteria:

- aktywność AChE: 0 - 500 U/l - 3 punkty, 501 - 1000 U/l - 2 punkty,

1001 i więcej 1 punkt (norma 3500 - 8000 U/l);

- aktywność SChE: 0 - 500 U/l - 3 punkty, 501 - 1000 U/l - 2 punkty,

1001 i więcej 1 punkt (norma 1900 - 3800 U/l);

- równoczesne wystąpienie 5 lub więcej objawów muskarynowych - 3 punkty,

3 - 4 objawów - 2 punkty, 1 - 2 objawów - 1 punkt;

- równoczesne wystąpienie 5 i więcej objawów nikotynowych - 3 punkty,
3 - 4 objawów - 2 punkty, 1 - 2 objawów - 1 punkt;
- wystąpienie objawów niewydolności oddechowo-krażeniowej
i/lub śpiączki toksycznej - 3 punkty;
- pozostałych objawów ze strony OUN w zespołach 5 i więcej objawów - 3 punkty,
3 - 4 objawów - 2 punkty, 1 - 2 objawów - 1 punkt

Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione parametry, ustalono następujące stopnie ciężkości zatrucia ICh:

I° (zatrucie lekkie) - 1 - 5 punktów,

II° (zatrucie średnie) - 6 - 10 punktów,

III° (zatrucie ciężkie) - 11 punktów i więcej.

Jednym ze wskaźników charakteryzujących przebieg zatrucia jest tempo cofania się zmian chorobowych, który wyraża okres leczenia (80). Rozróżniamy trzy takie okresy:

- ❶ 1 do 7 dni - zatrucie lekkie
- ❷ 8 do 15 dni - zatrucie średnie
- ❸ powyżej 15 dni - zatrucie ciężkie

Ponowne badanie kliniczne 15 osób z grupy zatrutych przeprowadzono w 45 dni od ostrego zatrucia. W czasie kontrolnych badań poza badaniem ogólnolekarskim wykonano scyntyografię statyczną i dynamiczną wątroby. Metodyka badań scyntygraficznych była identyczna jak w trakcie badania w czasie zatrucia.

Badania scyntygraficzne i enzymatyczne w grupie kontrolnej były wykonane przy pomocy tych samych metod jakich używano przy badaniach grupy osób zatrutych. Badanie scyntygrafii statycznej wątroby wykonano u 30 osób z grupy kontrolnej.

W pierwszym etapie analizy statystycznej zbadano charakter rozkładu dla cech mierzalnych. Dla ogromnej większości cech rozkłady były różne od normalnego, dlatego też w dalszych etapach analizy stosowano wartość minimalną, maksymalną oraz medianę. W analizie statystycznej stosowano testy: U Manna - Whitney'a, Wilcoxon, Chi - kwadrat i korelację (7, 132).

Aby umożliwić porównanie wyników z innymi pracami, w których podawano średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe, pomimo rozkładów różnych od normalnego obliczono i te statystyki. Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy komputerowego programu Statgraphics.

5. WYNIKI

5.1. Wskaźniki ciężkości zatrucia

Aktywność AChE wahała się od 0 - 2160 U/l. Średnia aktywność AChE wynosiła 486.65 ± 583.02 , co stanowi 13.8% normy. Najwyższa aktywność AChE wynosiła 2160 U/l co stanowi 61% normy. Aż 12 osób miało aktywność AChE = 0.

Aktywność SChE wynosiła od 106 do 2930 U/l (średnio: 566.6 ± 673.88).

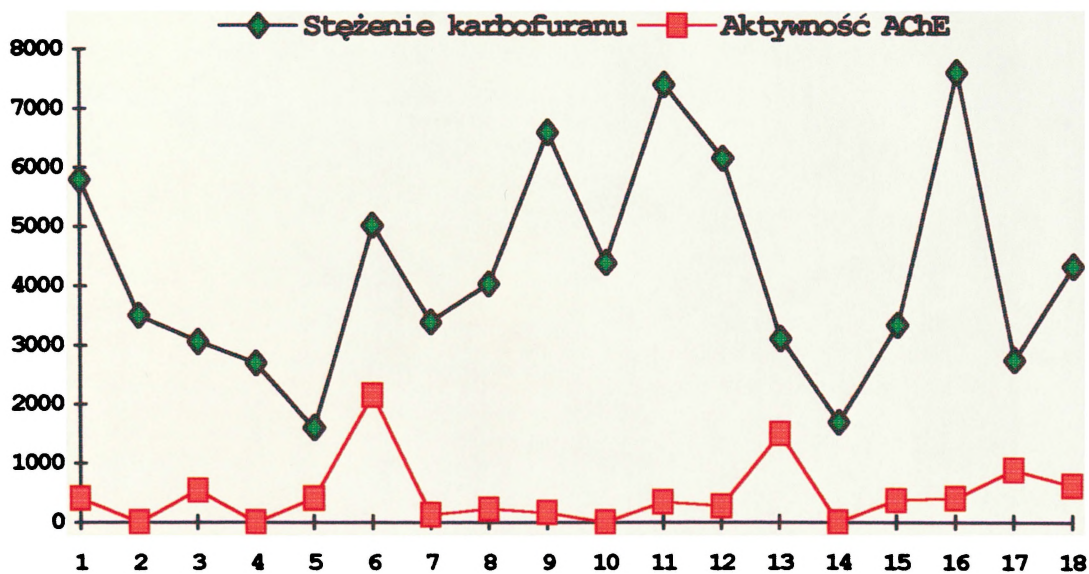
W tabeli I zestawiono dane dotyczące stężenia inhibitorów cholinesteraz w surowicy krwi zatrutych, z uwzględnieniem rodzaju środka toksycznego, stopnia ciężkości zatrucia oraz aktywności AChE i SChE.

Tabela I. Stężenie inhibitorów cholinesteraz w surowicy krwi zatrutych z uwzględnieniem rodzaju środka toksycznego, stopnia ciężkości zatrucia oraz aktywności AChE i SChE

Lp	IN	° zatrucia	Nazwa związku	Stężenie subst.toks.	AChE	SChE
1.	SA	III	karbofuran	5800	400	1170
2.	BJ	III	karbofuran	3500	0	510
3.	ST	II	karbofuran	3066	540	200
4.	KT	III	karbofuran	2700	0	190
5.	MP	II	karbofuran	1600	400	335
6.	KD	I	karbofuran	5020	2160	2620
7.	MZ	III	karbofuran	3400	130	328
8.	KB	II	karbofuran	4040	220	301
9.	ND	III	karbofuran	6600	160	500
10.	BM	II	karbofuran	4400	0	400
11.	BI	III	karbofuran	7400	340	180
12.	BM	II	karbofuran	6160	270	106
13.	OJ	II	karbofuran	3120	1500	1500
14.	WK	III	karbofuran	1700	0	200
15.	WM	III	karbofuran	3340	370	363
16.	DD	II	karbofuran	7600	400	300
17.	WJ	II	karbofuran	2750	880	600
18.	GM	III	karbofuran	4333	620	500
19.	KJ	III	karbosulfan	28200	0	550
20.	MJ	II	karbosulfan	39000	1600	370
21.	WF	II	karbosulfan	32500	1600	890
22.	SJ	III	karbosulfan	4100	400	2130
23.	MA	I	karbosulfan	11000	1070	2930
24.	PR	III	fosalon	81	380	299
25.	BW	II	fosalon	39	1800	610
26.	KE	III	fosalon	150	0	218
27.	LS	III	fosalon	66	0	207
28.	MJ	III	fosalon	120	200	300
29.	WJ	II	diazynon	4900	0	0
30.	PA	II	diazynon	4870	590	330
31.	PM	II	diazynon		350	190
32.	KT	III	diazynon		30	150
33.	KB	II	dimetoat	23500	880	660
34.	WK	III	fenitroton	180	0	200
35.	BM	III	fenitroton	720	0	210
36.	MT	III	fenitroton		0	237
37.	CW	III	chlorfenwinfos	11400	80	180

Z uwagi na niewielką liczbę zatruc poszczególnymi związkami, przeanalizowano tylko zależność pomiędzy stężeniem Karbofuranu, a aktywnością AChE u 18 chorych zatrutych tym związkiem (Ryc. 4).

Ryc. 4. Stężenie karbofuranu w surowicy krwi poszczególnych pacjentów a aktywność AChE



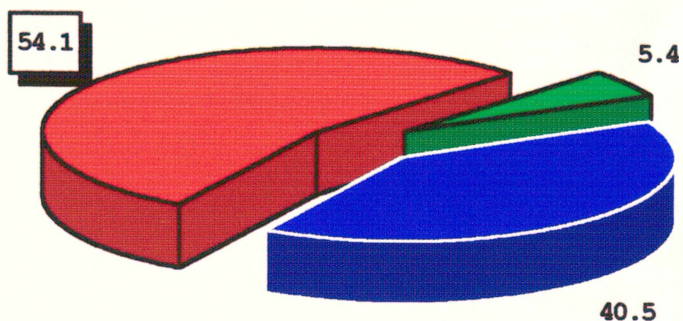
Stwierdzono występowanie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem Karbofuranu a aktywnością AChE.

☞ Należy podkreślić, iż żadne z prezentowanych stężeń nie okazało się stężeniem śmiertelnym.

Oceniany w chwili przyjęcia do Kliniki Toksykologii w/g arbitralnie przyjętych kryteriów podanych w metodyce (aktywność AChE i SChE, występowanie określonych zespołów objawów klinicznych) stopień ciężkości zatrucia przedstawiał się następująco:

- ✓ zatrucie lekkie - I stopień - 2 osoby (5.4%)
- ✓ zatrucie średnie - II stopień - 15 osób (40.5%)
- ✓ zatrucie ciężkie - III stopień - 20 osób (54.1%) - Ryc.5

Ryc. 5. Stopień ciężkości zatrucia inhibitorami cholinesteraz w chwili przyjęcia pacjentów do Kliniki Toksykologii (rozkład procentowy)



Stopnie ciężkości zatrucia:

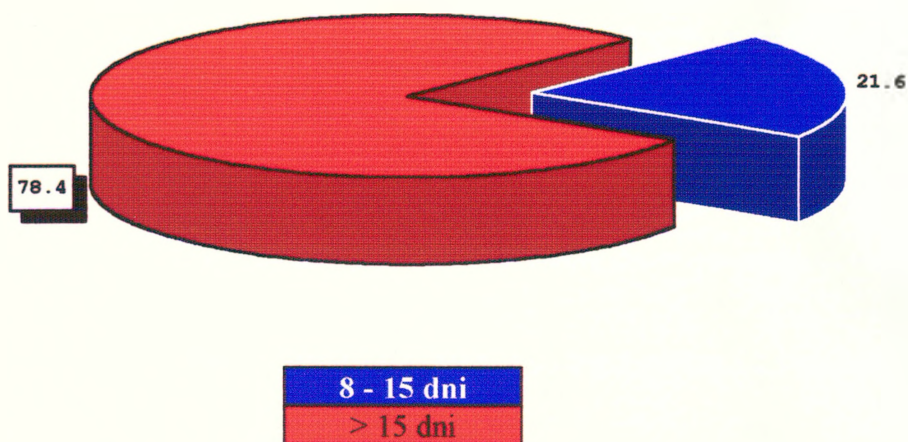


Wśród pacjentów zatrutych inhibitorami cholinesteraz leczonych w Klinice Toksykologii nie było chorych leczonych w okresie do 7 dni, chorzy leczeni od 8 do 15 dni stanowili 21.6% badanych natomiast powyżej 15 dni leczonych było 78.4% chorych. (Tabela II, Ryc. 6).

Tabela II Czasokres leczenia zatrutych inhibitorami cholinesteraz

Czas pobytu (dni)	Liczba pacjentów	
	L	%
1 - 7 dni	0	0
8 - 15 dni	8	21.62
powyżej 15 dni	29	78.38
Razem:	37	100.0

**Ryc. 6. Czasokres leczenia zatrutych inhibitorami cholinesteraz
(rozkład procentowy)**



U 37 chorych zatrutych drogą doustną inhibitorami cholinesteraz w przeważającym odsetku przypadków (ponad 90%) stwierdzono znaczny stopień ciężkości zatrucia.

☞ W badanej grupie nie zanotowano zatruc śmiertelnych.

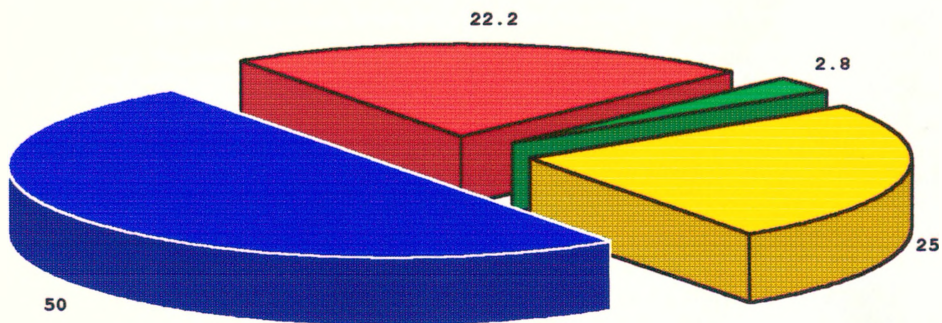
5.2. Zmiany w obrazie scyntygraficznym wątroby w ostrym zatruciu inhibitorami cholinesteraz

W analizie wstępnej zbadano częstość występowania zmian scyntygraficznych wątroby w grupie zatrutych inhibitorami cholinesteraz i w grupie kontrolnej. Wyniki badań scyntygrafii statycznej wątroby w grupie 36 zatrutych inhibitorami cholinesteraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia zmian zestawiono w tabeli III i na rycinie 7.

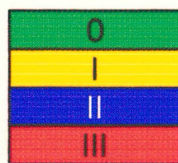
Tabela III. Wyniki badań scyntygraficznych wątroby w grupie zatrutych inhibitorami cholinesteraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia zmian scyntygraficznych

Stopień zmian scyntygraficznych	Grupa badana (n=36)	
	L	%
0	1	2.8
I	9	25.0
II	18	50.0
III	8	22.2
Razem	36	100.0

Ryc. 7. Wyniki badań scyntygraficznych wątroby w grupie zatrutych inhibitorami cholinesteraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia zmian scyntygraficznych (rozkład procentowy)



Stopnie zmian scyntygraficznych:



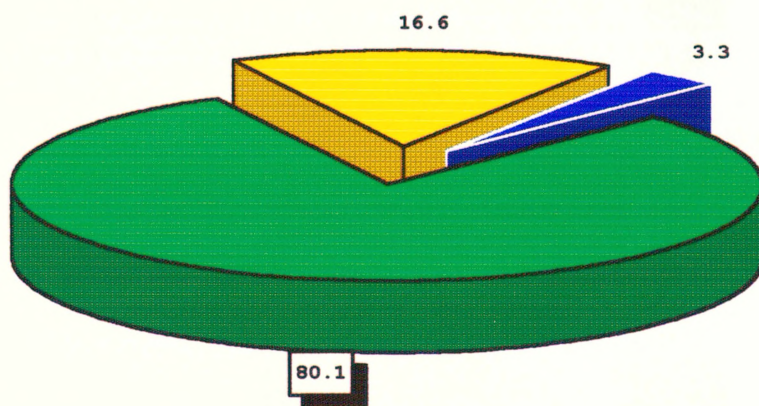
W grupie zatrutych inhibitorami cholinesteraz nieprawidłowy obraz scyntygraficzny wątroby stwierdzono u 97.2% ogółu badanych. U 9 zatrutych (25%) zmiany scyntygraficzne zaliczone zostały do stopnia I, u 18 chorych (50%) nasilenie zmian pozwoliło na zakwalifikowanie ich do stopnia II. U 8 chorych zatrutych (22.2%) stwierdzone zmiany miały charakter ogniskowych ubytków gromadzenia radiokoloidu, czyli chorzy ci znajdowali się w III stopniu zmian scyntygraficznych.

W tabeli IV i na ryc. 8 przedstawiono wyniki badań scyntygrafii statycznej wątroby w grupie kontrolnej.

Tabela IV. Wyniki badań scyntygraficznych wątroby w grupie kontrolnej z uwzględnieniem stopnia nasilenia zmian scyntygraficznych

Stopień zmian scyntygraficznych	Grupa kontrolna (L = 30)	
	N	%
0	24	80.1
I	5	16.6
II	1	3.3
III	-	0.0
Razem	30	100

Ryc. 8. Wyniki badań scyntygraficznych wątroby w grupie kontrolnej z uwzględnieniem stopnia nasilenia zmian scyntygraficznych (rozkład procentowy)



Stopień zmian scyntygraficznych:



Nieprawidłowy obraz scyntygraficzny zanotowano jedynie u 6 osób (19.9%) z grupy kontrolnej, z czego u 5 badanych (16.6%) nasilenie zmian było nieznaczne - I stopień, a u 1 osoby - stwierdzono II stopień zmian scyntygraficznych.

☞ Nie zanotowano w ani jednym przypadku ogniskowych ubytków gromadzenia radiokoloidu.

W celu uzyskania odpowiedzi na pytanie, czy stwierdzone zmiany scyntygraficzne wątroby są wynikiem działania toksycznego inhibitorów cholinesteraz, porównano częstość występowania nieprawidłowych scyntygramów w grupie badanej (zatrutych) i w grupie kontrolnej.

Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli V obie badane grupy nie różniły się pod względem wieku.

Tabela V. Wiek w latach w grupie badanej i kontrolnej

Parametr	Grupa badana				Grupa kontrolna				z
	L	$x \pm SD$	min max	med	L	$x \pm SD$	min max	med	
wiek (lata)	37	36.595 ± 15.29	14 70	37	30	35.03 ± 9.198	24 59	32.5	- 0.37223 ns

W tabeli VI przedstawiono liczbę nieprawidłowych obrazów scyntygraficznych wątroby w grupie zatrutych inhibitorami cholinesteraz i w grupie kontrolnej.

Tabela VI. Liczba nieprawidłowych obrazów scyntygraficznych wątroby w grupie badanej i kontrolnej

Grupa badana			Grupa kontrolna			chi ² p
Liczba ogółem	Liczba przypadków ze stw. zmianami scynt.		Liczba ogółem	Liczba przypadków ze stw. zmianami scynt.		
	L	%		L	%	
36	35	97	30	6	20	29.38 p<0.0001

Jak wynika z danych przedstawionych w tab.VI częstość występowania zmian scyntygraficznych była znamienne wyższa ($p<0.0001$) w grupie zatrutych inhibitorami cholinesteraz.

W tabeli VII przedstawiono częstość występowania i nasilenie zmian scyntygraficznych w grupie badanej chorych zatrutych inhibitorami cholinesteraz i kontrolnej.

Tabela VII. Wyniki badań scyntygraficznych wątroby w grupie zatrutych inhibitorami cholinesteraz i w grupie kontrolnej z uwzględnieniem stopnia nasilenia zmian scyntygraficznych

Stopień zmian scyntygraficznych	Grupa badana (L = 36)		Grupa kontrolna (L = 30)		chi ² p
	L	%	L	%	
0	1	2.8	24	80.1	41.05 p < 0.001
I	9	25.0	5	16.6	6.80 p < 0.01
II	18	50.0	1	3.3	17.38 p < 0.001
III	8	22.2	-	0.0	7.59 p < 0.001
Razem	36	100.0	30	100	

Różnice w nasileniu zmian scyntygraficznych pomiędzy grupą badanych i grupą kontrolną przedstawione w tabeli VII były wysoce znamienne statystycznie ($p<0.001$).

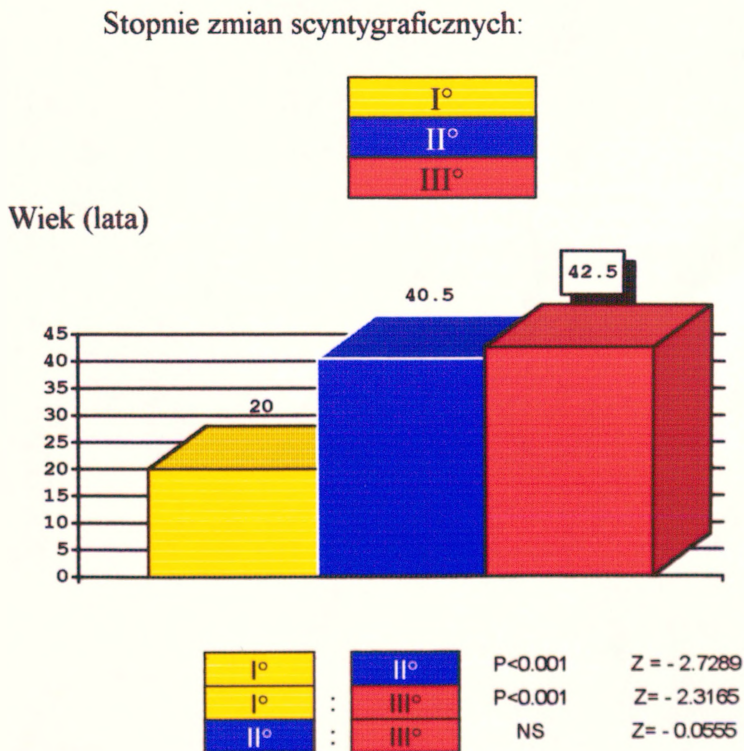
Zależność pomiędzy nasileniem zmian scyntygraficznych wątroby u zatrutych ICh, a wiekiem przedstawiono w Tabeli VIII i na Ryc.9.

W tabeli nie uwzględniono 0 stopnia zmian scyntygraficznych, którego ze względu na liczebność grupy (L=1) nie brano pod uwagę w dalszej analizie statystycznej.

Tabela. VIII. Wpływ wieku na nasilenie zmian scyntygraficznych u chorych zatrutych ICh

I stopień zmian scyntygraficznych (L =9)			II stopień zmian scyntygraficznych (L=18)			III stopień zmian scyntygraficznych (L = 8)		
x±SD	min max	med	x±SD	min max	med	x±SID	min max	med
23.1 ± 8.54	14 43	20	40.56 ± 14.77	17 68	40.5	39.25 ± 12.174	14 51	42.5

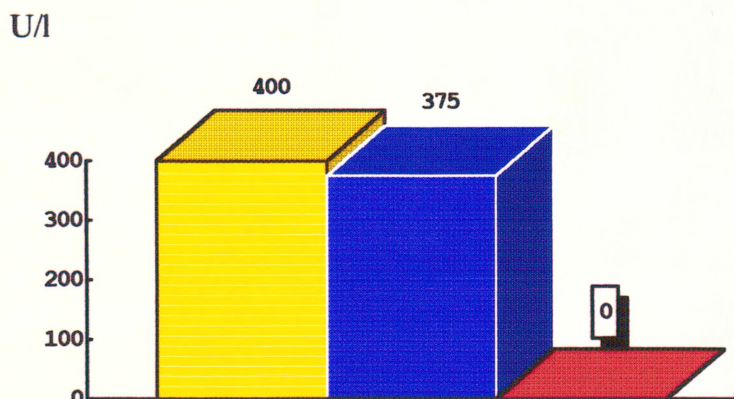
Ryc. 9. Wpływ wieku na nasilenie zmian scyntygraficznych u chorych zatrutych ICh



Chorzy zatruci inhibitorami cholinesteraz, u których stwierdzono większe nasilenie zmian scyntygraficznych wątroby (stopień II i III) byli wyraźnie starsi od chorych z mniej nasilonymi zmianami scyntygraficznymi (stopień I). Różnica wieku w badanych grupach była istotna statystycznie.

Na rycinie 10 przedstawiono aktywność AChE (mediany) z uwzględnieniem stopnia zmian scyntygraficznych u zatrutych ICh.

Ryc. 10. Nasilenie zmian scyntygraficznych wątroby w zależności od aktywności AChE u zatrutych ICh



Stopień zmian scyntygraficznych:

I°	L=9
II°	L=18
III°	L=8

Zmiany scyntygraficzne III stopnia występowały u zatrutych, u których aktywność AChE wynosiła 0. Zmiany scyntygraficzne I i II stopnia zanotowano u zatrutych z aktywnością cholinesterazy około 400 U/l. Różnice między aktywnością AChE w grupie I i III i między aktywnością AChE w grupie II i III były na granicy znamienności statystycznej (odpowiednio: $z = -0.543$, $p = 0.089$; $z = -1.6748$, $p = 0.094$).

W dalszej kolejności prześlędzono zależność pomiędzy występowaniem nasilenia zmian scyntygraficznych wątroby, a stopniem ciężkości zatrucia w momencie przyjęcia chorych do Kliniki (Tabela IX, Ryc. 11).

Tabela IX. Nasilenie zmian scyntygraficznych wątroby w zależności od stopnia ciężkości zatrucia

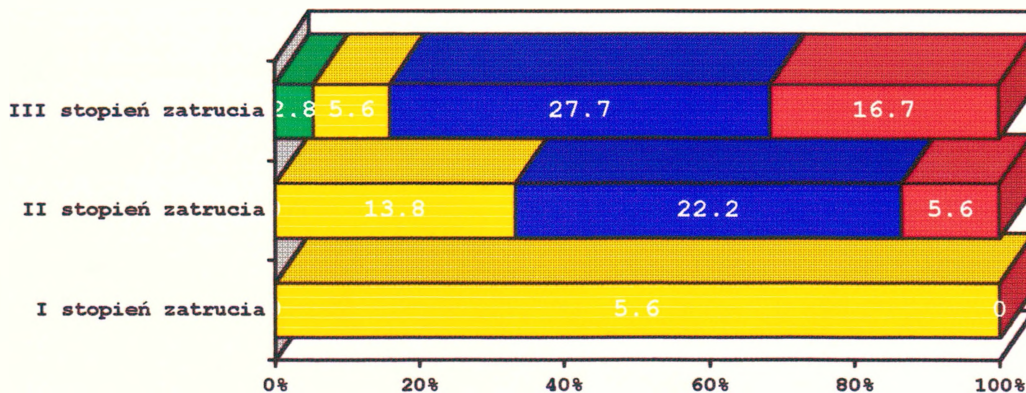
Stopień zmian scyntygraficznych	I stopień zatrucia		II stopień zatrucia		III stopień zatrucia	
	L	%	L	%	L	%
0	0	0	0	0	1	2.8
I	2	5.6	5	13.8	2	5.6
II	0	0	8	22.2	10	27.7
III	0	0	2	5.6	6	16.7
Razem	2	5.6	15	41.6	19	52.8

Razem: N = 36

% = 100

Ryc. 11. Nasilenie zmian scyntygraficznych wątroby w zależności od stopnia ciężkości zatrucia (rozkład procentowy)

Stopnie zmian scyntygraficznych:



Jak wynika z danych zamieszczonych w tabeli IX i na rycinie 11 prawidłowy obraz scyntygraficzny zanotowano tylko u 1 pacjenta (2.8%). Zmiany scyntygraficzne u chorych znajdujących się w I stopniu zatrucia zanotowano tylko u 5.6% ogółu badanych, miały one nieznaczne nasilenie. Wśród zatrutych zaliczonych do II stopnia ciężkości zatrucia nieprawidłowy obraz scyntygraficzny zanotowano u 41.6% ogółu badanych: II stopień zmian scyntygraficznych u 22.2%, III stopień zmian scyntygraficznych - u 5.6%. Tak więc w II stopniu ciężkości zatrucia zaobserwowano większe nasilenie zmian scyntygraficznych. Wśród ciężko zatrutych (III stopień ciężkości zatrucia) zmiany scyntygraficzne zanotowano u 52.8% ogółu badanych, ich nasilenie było znaczne. W tej grupie II stopień nasilenia zmian scyntygraficznych obserwowano u 27.7%, III stopień zmian scyntygraficznych zanotowano u 16.7% badanych. Stwierdzono znamienne statystycznie różnice w nasileniu zmian scyntygraficznych w poszczególnych stopniach ciężkości zatrucia ($\chi^2 = 9.139$, $p = 0.05$).

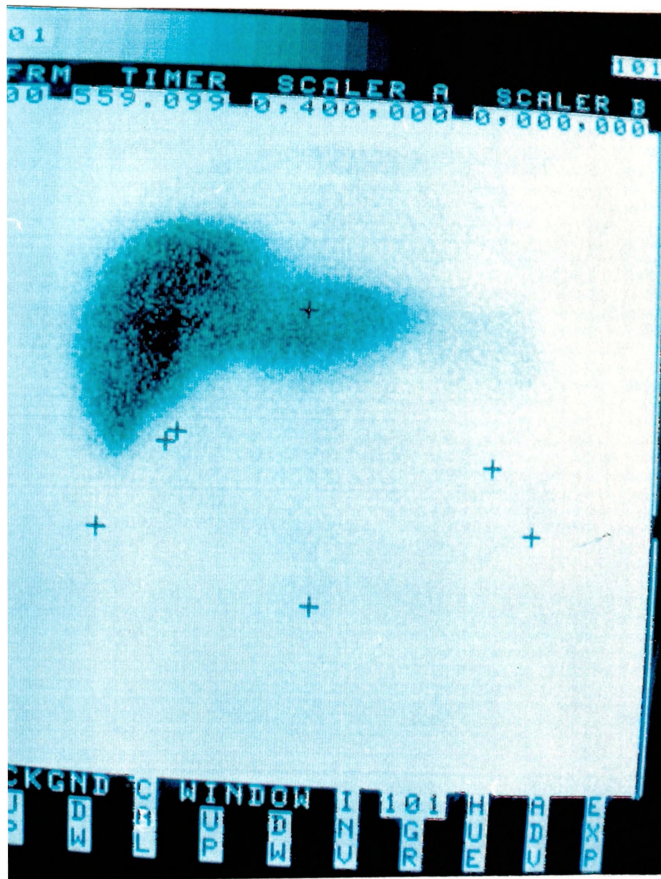
W wyniku dotychczasowej analizy stwierdzono, że zmiany w obrazie scyntygraficznym występują wśród zatrutych inhibitorami cholinesteraz znacznie częściej niż w grupie kontrolnej.

W grupie zatrutych nieprawidłowy obraz scyntygraficzny zanotowano w 97.2% ogółu przypadków.

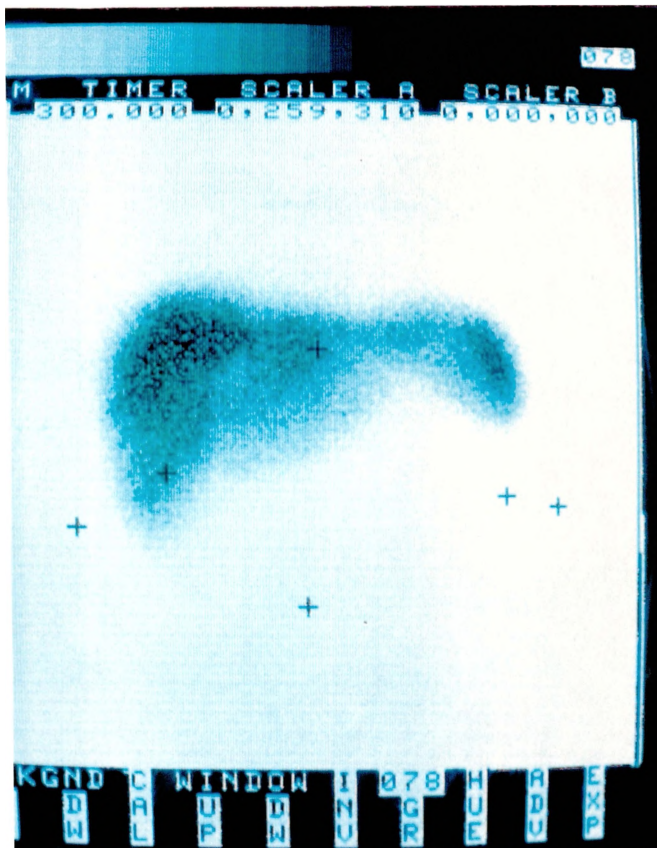
Stwierdzono, że nasilenie zmian scyntygraficznych wątroby jest zależne od wieku zatrutych i stopnia ciężkości zatrucia określanego w momencie badania wstępnego.

Znaczne nasilenie zmian scyntygraficznych wątroby (III stopień) zanotowano u zatrutych z 0 aktywnością AChE. Do występowania nieprawidłowych obrazów scyntygraficznych wątroby dochodziło u zatrutych, u których aktywność AChE wynosiła ok. 400 U/l czyli 14.2% normy.

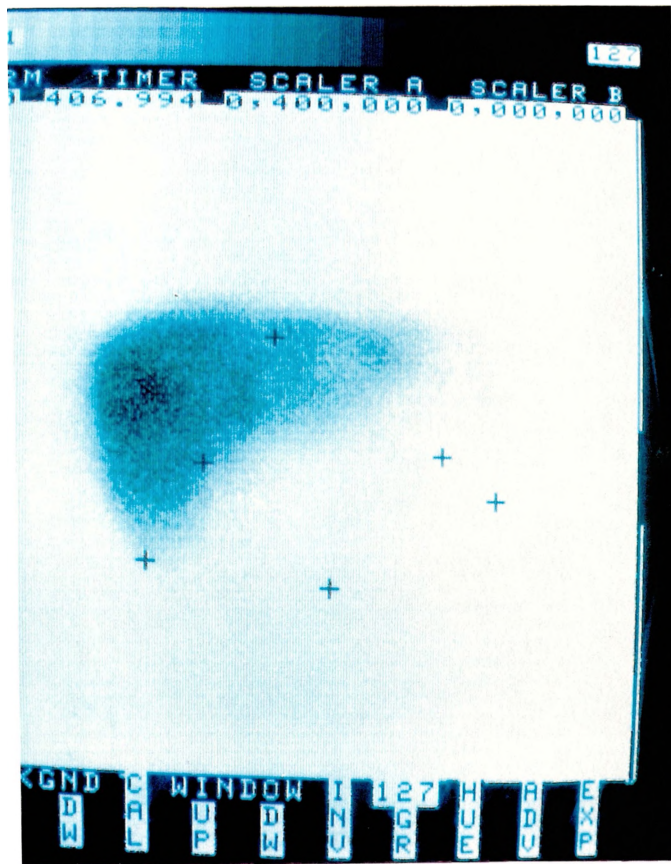
I stopień zmian scyntygraficznych



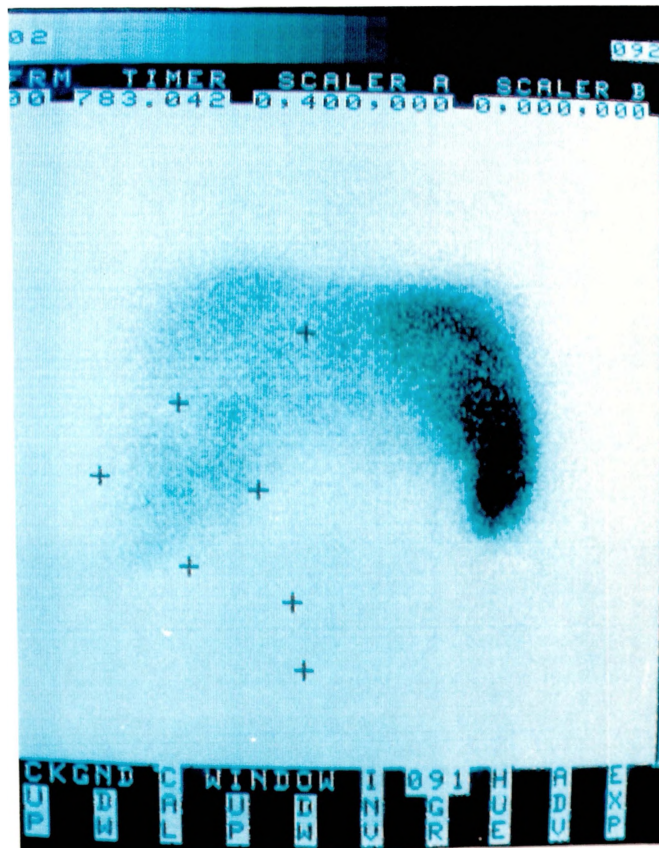
II stopień zmian scyntygraficznych



III stopień zmian scyntygraficznych



III stopień zmian scyntygraficznych ze znacznie zwiększonym wychwytem znacznika w śledzeniu



5. 3. Wyniki badań hepatograficznych w ostrym zatruciu inhibitorami cholinesteraz

U 31 chorych zatrutych inhibitorami cholinesteraz wykonano scyntyografię dynamiczną wątroby HEPIDA Tc99m. W tabeli X i na rycinie 12 przedstawiono nasilenie zmian hepatograficznych w czasie badania wstępnego u chorych zatrutych inhibitorami cholinesteraz.

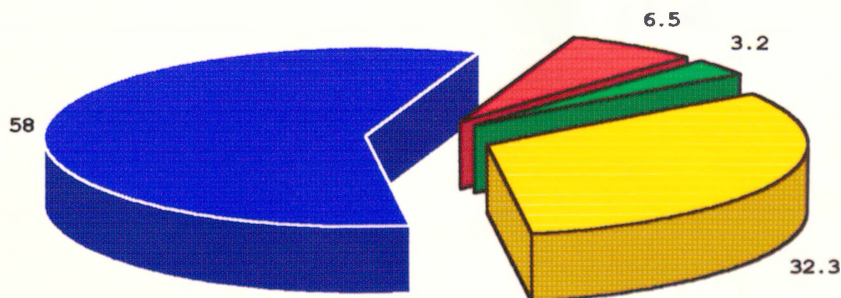
Tabela X. Stopień upośledzenia funkcji wątroby w scyntygrafii dynamicznej w grupie zatrutych inhibitorami cholinesteraz

Nasilenie zmian hepatograficznych	Liczba badanych	%
I°	1	3.2
II°	10	32.3
III°	18	58.0
IV°	2	6.5
Razem	31	100.0

Stopień upośledzenia funkcji wątroby:

I°	0 - 9% upośledzenia funkcji wątroby
II°	10 - 19% upośledzenia funkcji wątroby
III°	20 - 40% upośledzenia funkcji wątroby
IV°	> 40% upośledzenia funkcji wątroby

Ryc. 12. Stopień upośledzenia funkcji wątroby w scyntygrafii dynamicznej w grupie zatrutych inhibitorami cholinesteraz (rozkład procentowy)



Stopnie nasilenia zmian w scyntygrafii dynamicznej:



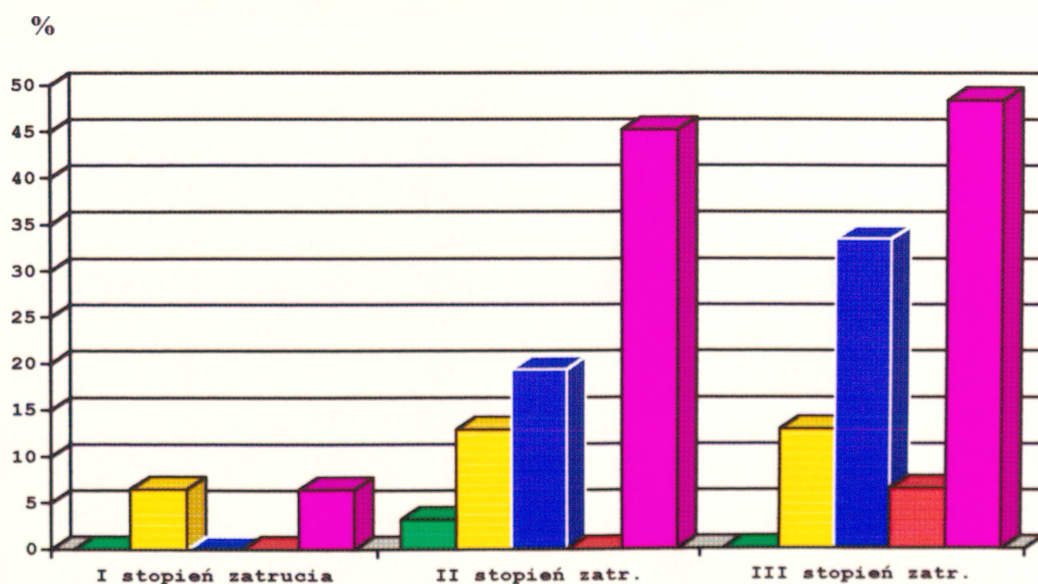
U 96.6% zatrutych stwierdzono jednoznaczne cechy upośledzenia funkcji wątroby i tak: mierne upośledzenie funkcji wątroby zanotowano u 32.3% badanych. U ponad 64% badanych upośledzenie funkcji wątroby było znacznego i bardzo znacznego stopnia.

W tabeli XI i na rycinie 13 zestawiono dane dotyczące zależności pomiędzy nasileniem zmian hepatograficznych, a stopniem ciężkości zatrucia inhibitorami cholinesteraz.

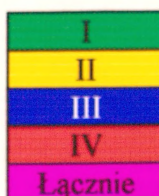
Tabela XI. Nasilenie zmian hepatograficznych w zależności od stopnia ciężkości zatrucia

Stopień upośledzenia funkcji wątroby	I stopień ciężkości zatrucia		II stopień ciężkości zatrucia		III stopień ciężkości zatrucia	
	N	%	N	%	N	%
I	0	0	1	3.2	0	0
II	2	6.5	6	12.9	2	12.9
III	0	0	7	19.4	11	33.5
IV	0	0	0	0	2	6.5
Razem	2	6.45	14	45.2	15	48.4

Ryc. 13. Nasilenie zmian hepatograficznych w zależności od stopnia ciężkości zatrucia (rozkład procentowy)



Stopień upośledzenia funkcji wątroby:



W I stopniu ciężkości zatrucia upośledzenie funkcji wątroby zanotowano u 6.45% ogółu zatrutych. Odsetek nieprawidłowych hepatogramów wzrósł do około 45.2% u chorych w II stopniu ciężkości zatrucia i do 48.4% u chorych w III stopniu ciężkości zatrucia, u tych ostatnich przeważało znaczne i bardzo znaczne uszkodzenie funkcji wątroby.

Na rycinie 14 podano wartość procentowego upośledzenia funkcji wątroby u każdego z zatrutych z uwzględnieniem stopnia ciężkości zatrucia.

Ryc. 14. Rozkład procentowego uszkodzenia funkcji wątroby w badaniu hepatograficznym z uwzględnieniem stopnia ciężkości zatrucia u poszczególnych chorych

18	15	I° zatrucia (L=2)												
II° zatrucia (L=14)														
20	23	18	18	20	15	18	1	30	15	20	30	20	10	
III° zatrucia (L=15)														
20	34	28	35	15	40	20	54	20	22	50	35	20	25	30

W toku dalszej analizy zbadano jak przedstawia się średnie nasilenie upośledzenia funkcji wątroby w poszczególnych stopniach ciężkości zatrucia (Tabela XII).

Tabela. XII. Średnie nasilenie upośledzenia funkcji wątroby w poszczególnych stopniach ciężkości zatrucia

I stopień zatrucia L=2			II stopień zatrucia L=14			III stopień zatrucia L=15		
x±SD	min max	med	x±SD	min max	med	x±SD	min max	med
16.5 ±2.12	15 18	16.5	18.429 ±7.324	1 30	19	29.867 ± 11.526	15 54	28

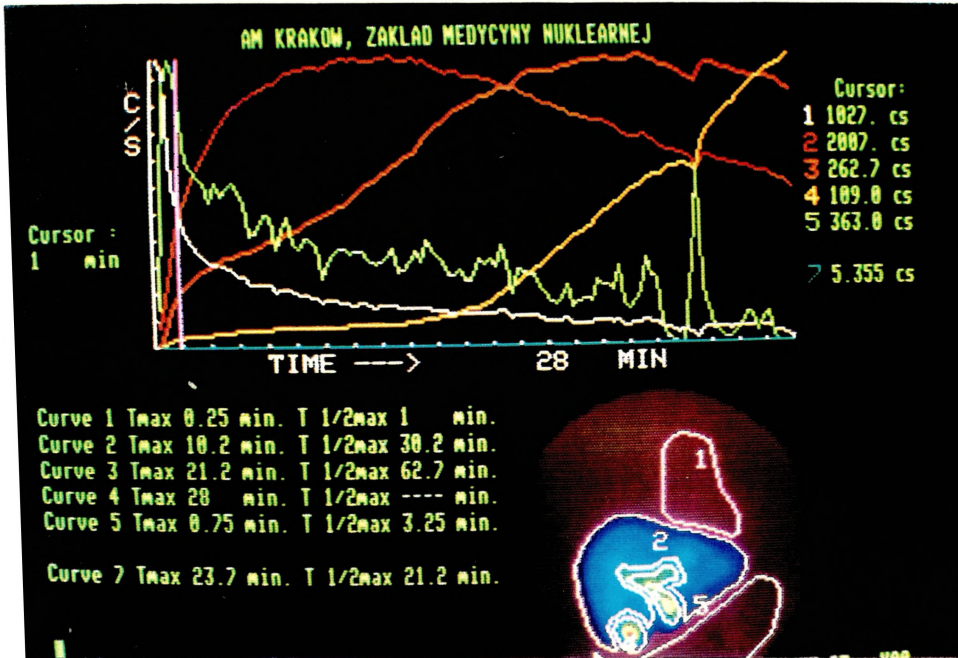
I°	:	II°	z= 0.4185	ns
I°	:	III°	z=1.9523	p = 0.05
II°	:	III°	z= 2.8934	p<0.001

Zanotowano statystycznie znamienne różnice w upośledzenia funkcji wątroby między I a III i między II a III stopniem ciężkości zatrucia ocenianym w chwili przyjęcia pacjentów do Kliniki. Wraz ze wzrostem stopnia ciężkości zatrucia wzrasta stopień upośledzenia funkcji wątroby.

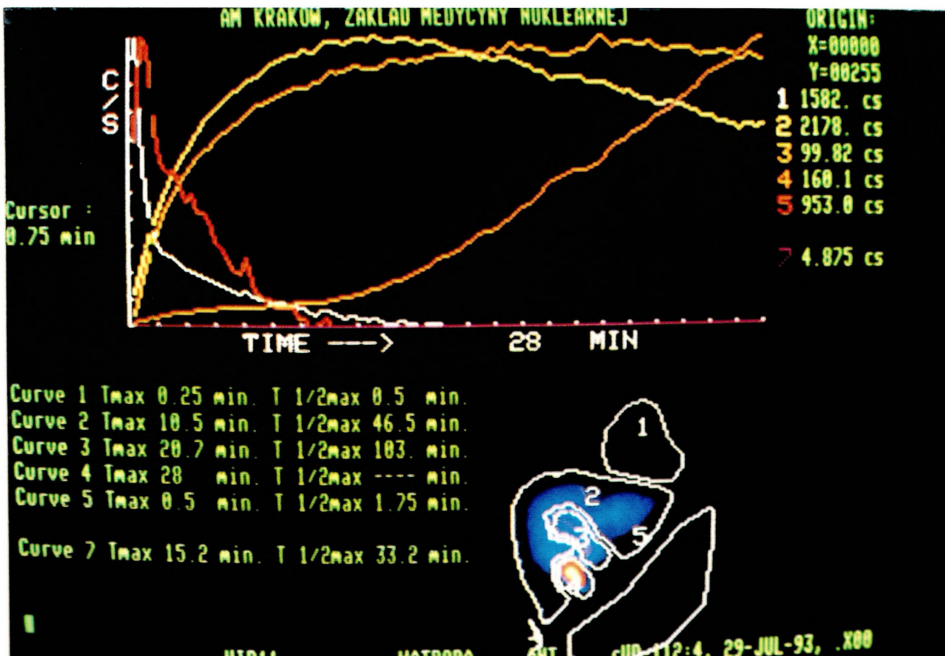
Wykonane badania hepatograficzne u 31 chorych zatrutych inhibitorami cholinesteraz drogą doustną wykazały u 96.6% badanych jednoznaczne cechy upośledzenia funkcji wątroby. Mierne upośledzenie zanotowano u 32.3%, u ponad 64% zatrutych upośledzenie funkcji wątroby osiągnęło znaczny stopień. Stwierdzono znamienne statystycznie zależność

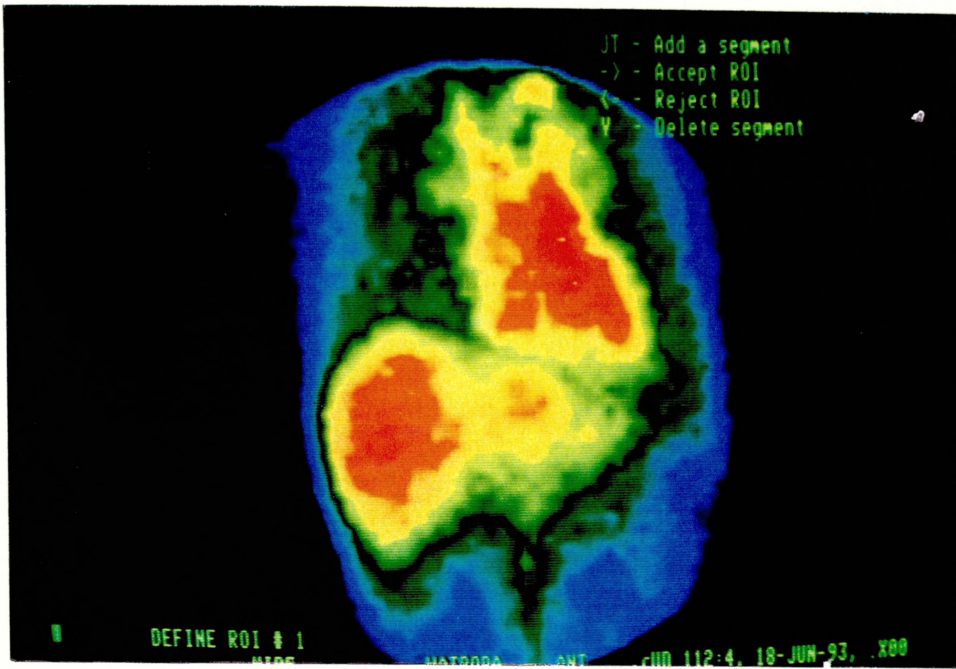
pomiędzy stopniem ciężkości zatrucia i nasileniem upośledzenia funkcji wątroby w scyntygrafii dynamicznej.

Hepatografia bez istotnych odchyień od normy

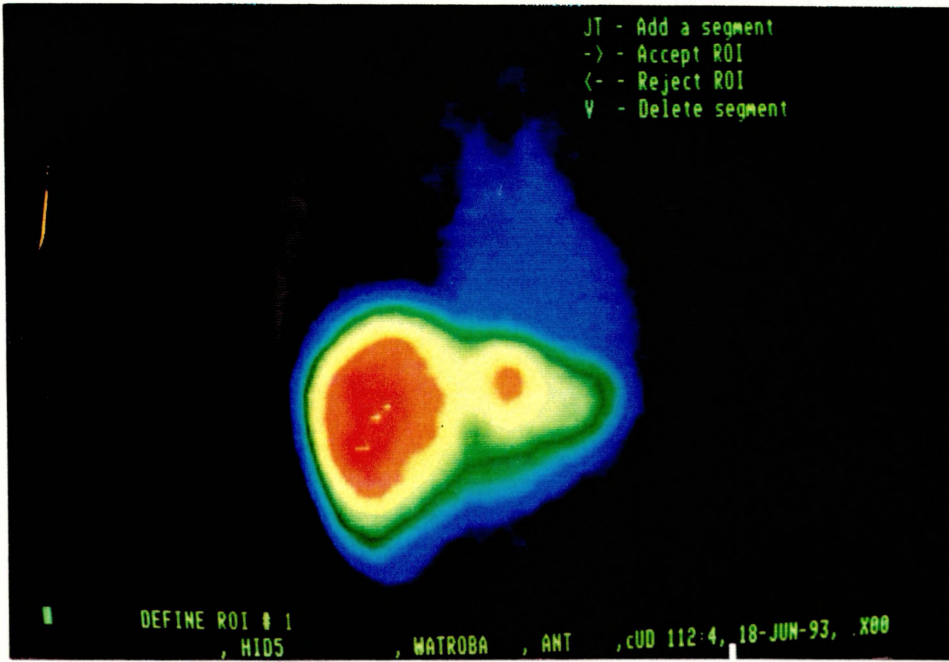


Hepatogram z patologicznym wydłużeniem fazy wydzielenia.





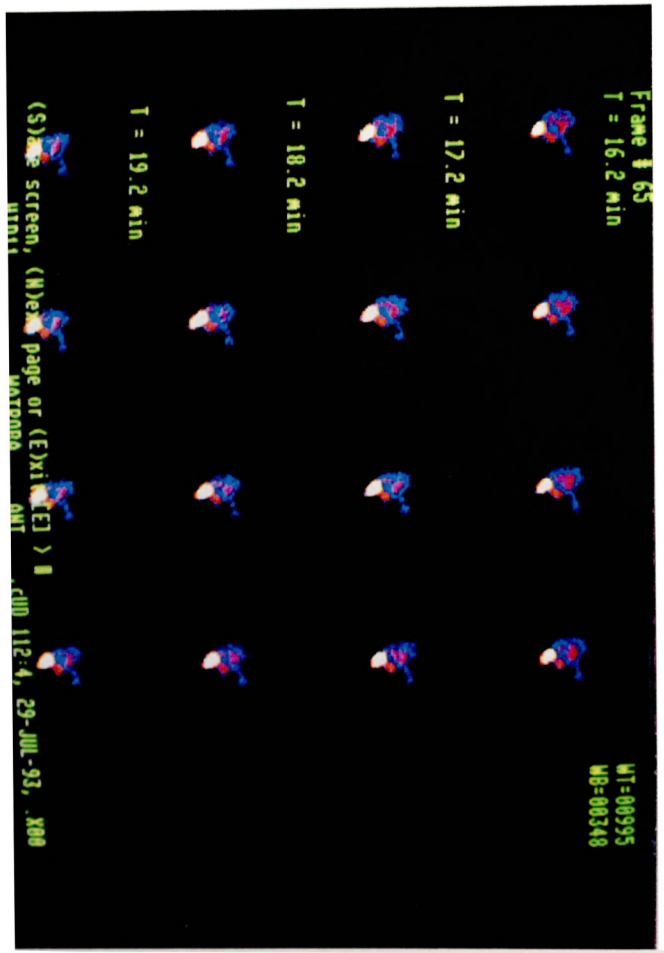
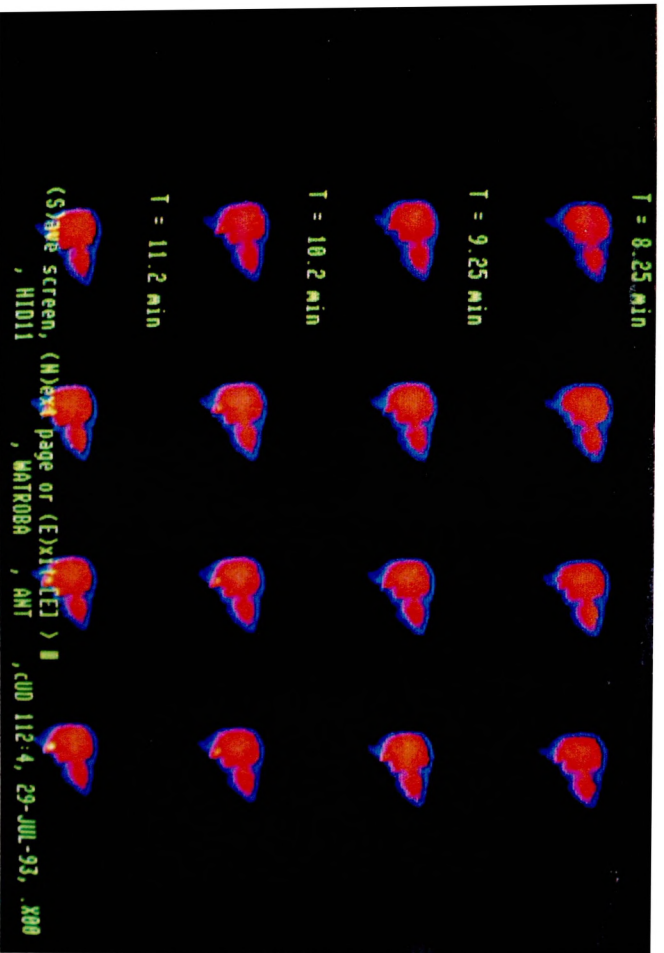
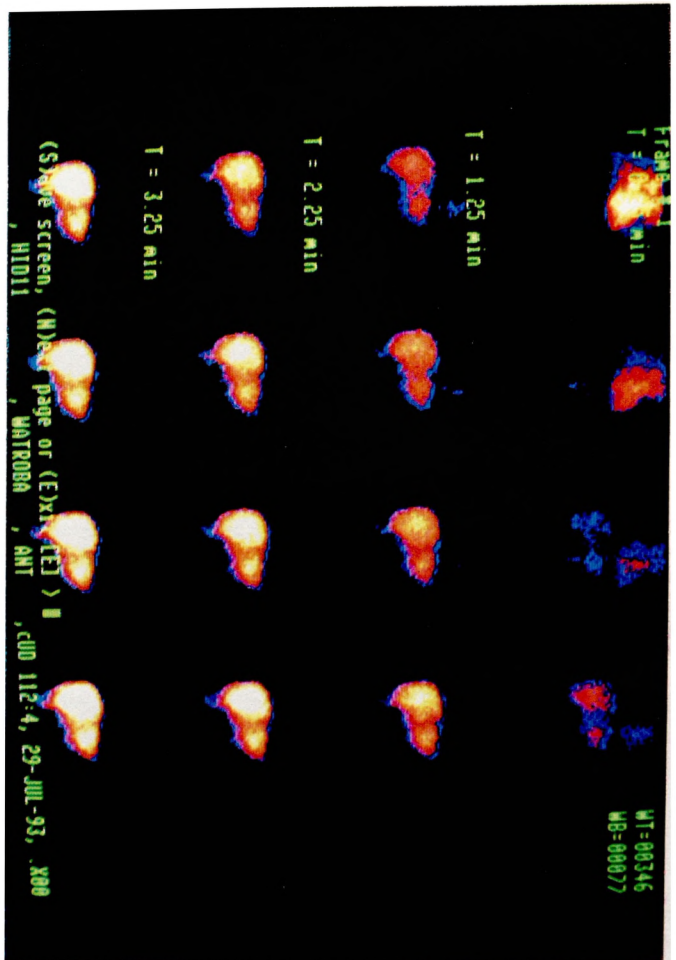
Faza naczyniowa



Faza mięśniowa



Faza wydzielenia



Osłabienie wychwytywania znacznika w fazie mięszowej. Wydłużone oczyszczanie w fazie wydzielania. W fazie wydalania kontrast w jelitach nie pojawia się do 30 min.
Wnioski: Upośledzenie funkcji narządu o ok. 20%.

5.4. Wyniki badań enzymatycznych i biochemicznych w grupie badanej (zatrutych inhibitorami cholinesteraz) i w grupie kontrolnej

Po 24 godzinach od chwili przyjęcia do Kliniki u zatrutych oznaczano aktywność AspAT, AIAT, AP, GGTP, poziom protrombiny i bilirubiny. W pierwszej kolejności porównano wyniki badań enzymatycznych i biochemicznych w grupie zatrutych i w grupie kontrolnej (Tabela XIII)

Tabela XIII. Wyniki oznaczeń enzymatycznych i biochemicznych w grupie badanej i kontrolnej

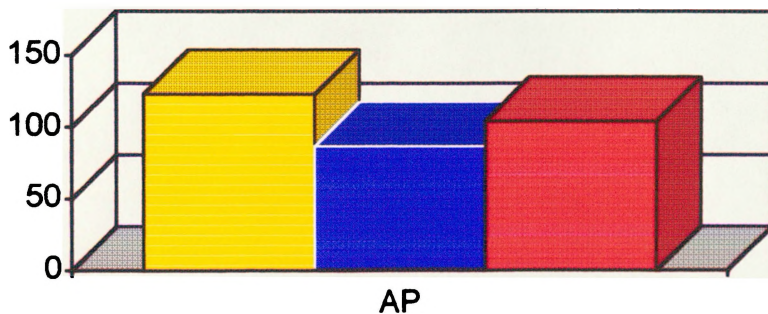
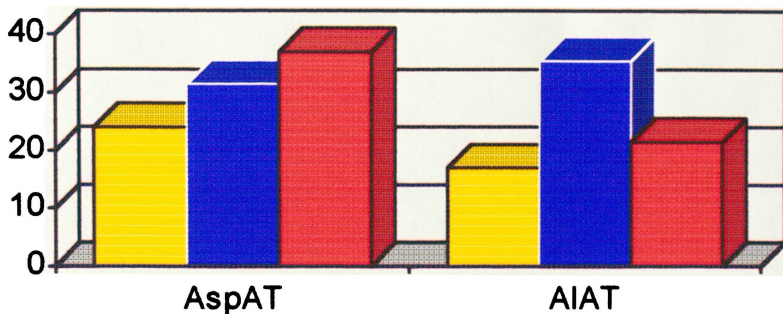
Parametr	Grupa badana				Grupa kontrolna				z p
	L	x ± SD	min max	med	L	x ± SD	min max	med	
AspAT (U/l)	37	42.892 ± 37.05	6 156	28	*	15.5 ± 5.619	6 29	15	z = - 4.297 p<0.001
AIAT (U/l)	*	48.297 ± 59.78	6 357	29	*	11.867 ± 4.607	6 22	11	z = - 5.308 p<0.001
GGTP (U/l)		53.824 ± 86.15	3 415	23	*	36.933 ± 24.095	15 144	30	z = 1.745 ns
Fosfataza alkaliczna	33	111.73 ± 40.73	67 267	98	*	58.367 19.013	32 106	57.5	z = - 6.093 p<0.001
Protrombina INR	*	1.097 ± 0.186	0.9 1.83	1.07	*	1.065 ± 0.094	0.9 1.4	1.065	z = - 0.246 ns
Bilirubina	*	18.027 ± 10.723	7 62	17	*	11.867 ± 5.393	6 31	11	z = - 3.381 p<0.001

U zatrutych inhibitorami cholinesteraz stwierdzono w stosunku do grupy kontrolnej znamienne wyższą aktywność AspAT (p<0.001), AIAT (p<0.001), AP (p<0.001) i poziomu bilirubiny (p<0.001). Nie zanotowano istotnych różnic w aktywności GGTP i poziomie protrombiny.

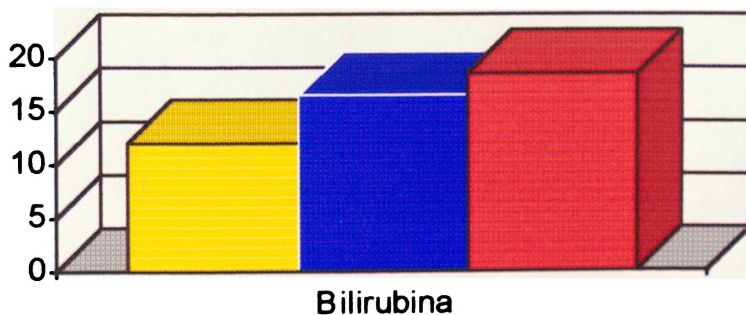
W toku dalszej analizy prześledzono zachowanie się aktywności AspAT, AIAT, AP i poziomu bilirubiny w zależności od stopnia nasilenia zmian scytygraficznych. Przedstawiono je na rycinie 15.

Ryc. 15. Wyniki badań enzymatycznych i biochemicznych u zatrutych inhibitorami cholinesteraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia zmian scyntygraficznych.

U/l (mediany aktywności enzymów)



μmol/l (mediany poziomu bilirubiny)



I° : III° z = 1.976, p < 0.05

Stopnie nasilenia zmian scyntygraficznych:



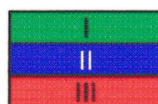
Jak wynika z danych zawartych na ryc. 15 zanotowano wzrost aktywności AspAT w zależności od stopnia zmian scyntygraficznych. Aktywność AlAT była wyższa w II i III stopniu zmian scyntygraficznych w porównaniu do jej aktywności zanotowanych w I stopniu zmian scyntygraficznych.

Poziom bilirubiny wykazywał wyraźną tendencję wzrostową związaną z nasileniem zmian w obrazie scyntygraficznym wątroby. Jednakże tylko różnica w poziomie bilirubiny pomiędzy I a III stopniem zmian scyntygraficznych była znamiennej statystycznie.

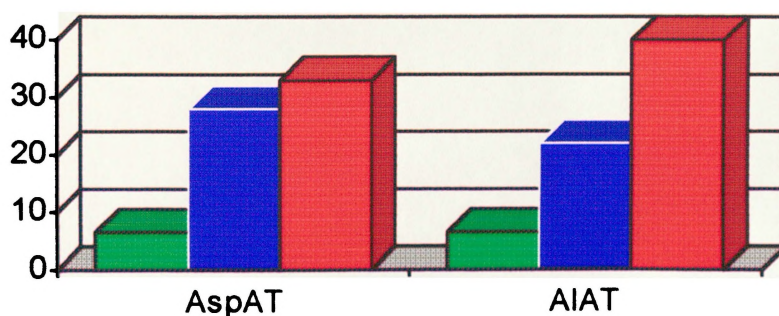
Na rycinie 16 przedstawiono wyniki badań enzymatycznych i biochemicznych w grupie zatrutych inhibitorami cholinesteraz z uwzględnieniem stopnia ciężkości zatrucia określanego w momencie badania wstępnego.

Ryc. 16. Wyniki badań enzymatycznych i biochemicznych z uwzględnieniem stopnia ciężkości zatrucia u chorych zatrutych inhibitorami cholinesteraz

Stopnie ciężkości zatrucia:



U/I (mediany aktywności enzymów)



$z = 2,163, p < 0.05$

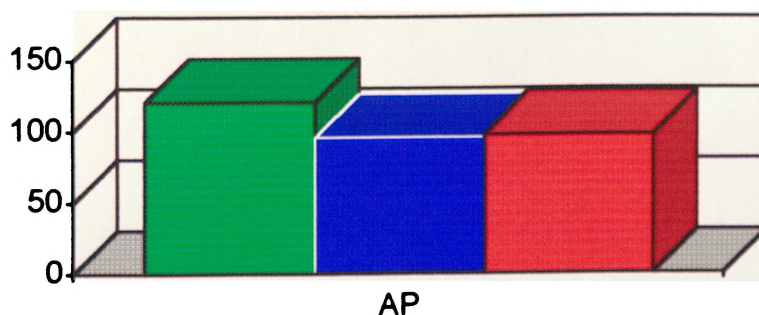
$z = 2.227, p < 0.05$



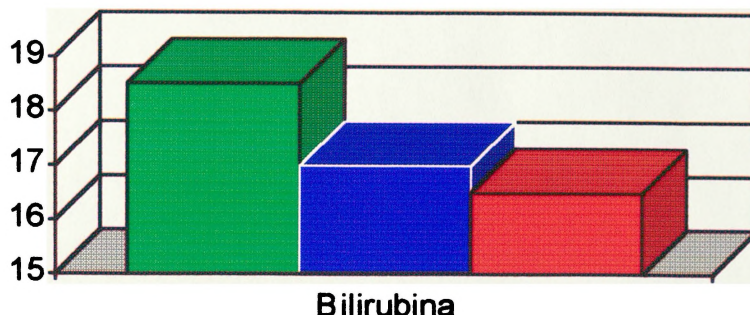
$z = 2.164, p < 0.05$

$z = 2.228, p < 0.05$

U/I



μmol/l (mediany poziomu bilirubiny)



Zaobserwowano znamienne wyższą aktywność AspAT i AlAT u chorych znajdujących się w momencie przyjęcia do Kliniki w II i III stopniu ciężkości zatrucia.

5.5. Dynamika zmian scyntygraficznych

W toku dalszych badań prześledzono dynamikę zmian w scyntygrafii statycznej u chorych zatrutych inhibitorami cholinesteraz.

W tym celu wezwano do badań kontrolnych 36 pacjentów leczonych z powodu zatrucia inhibitorami cholinesteraz. Do kontrolnej scyntygrafii statycznej zgłosiło się 15 osób, co stanowi 41.6%. Badania kontrolne wykonano w okresie 45 dni od momentu zatrucia.

W Tabeli XIV i na rycinie 17 przedstawiono wyniki badań scyntygrafii statycznej wątroby w czasie zatrucia (I badanie) i podczas badania kontrolnego (II badanie).

Tabela XIV. Dynamika zmian scyntygraficznych u pacjentów zatrutych inhibitorami cholinesteraz

Stopień zmian scyntygraficznych →	0		I		II		III		Razem	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
I badanie	-	-	3	20	8	53.3	4	26.6	15	100
II badanie (kontrolne)	-	-	5	33.3	8	53.3	2	13.3	15	100

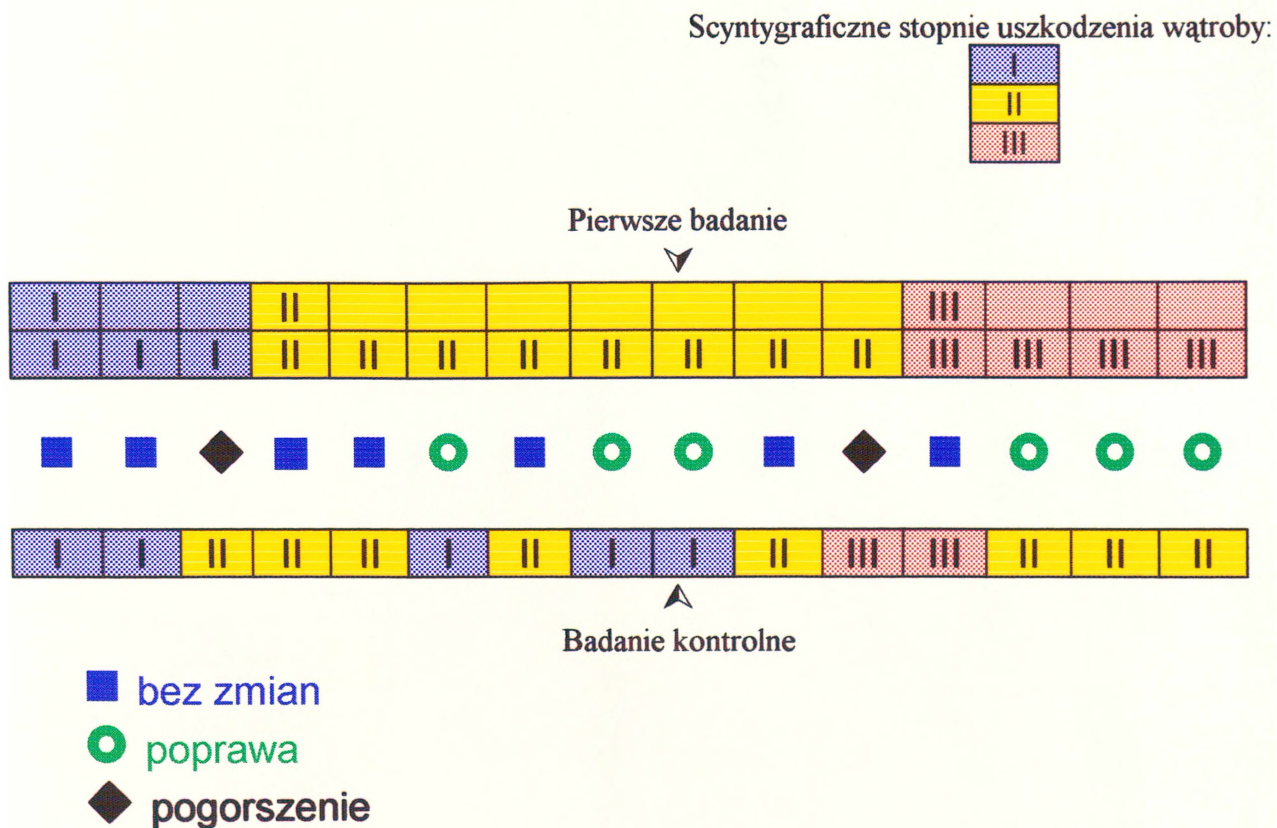
test $\chi^2 = 3.781$

ns

W badaniach wykonanych w czasie zatrucia (I badanie) nie zanotowano prawidłowego obrazu scyntygraficznego wątroby, zmiany scyntygraficzne I stopnia stwierdzono u 3 osób, zmiany scyntygraficzne II stopnia u 8 osób, zmiany scyntygraficzne III stopnia - u 4 osób zatrutych.

W badaniu kontrolnym (II badanie) zmiany scyntygraficzne I stopnia zanotowano u 5 badanych, zmiany scyntygraficzne II stopnia u 8 badanych, zmiany scyntygraficzne III stopnia - u 2 badanych.

Rycina 17. Dynamika zmian scyntygraficznych



W badaniach kontrolnych (II badanie - ryc. 17) u 6 (40%) badanych stwierdzono poprawę w postaci zmniejszenia nasilenia zmian w obrazie scyntygraficznym wątroby, w tym u 3 osób ze stopnia II do stopnia I i u 3 osób ze stopnia III do stopnia II. Pogorszenie zanotowano u 2 (13.3%) pacjentów, w tym u 1 ze stopnia I do stopnia II i u 1 ze stopnia II do stopnia III. U 7 (53.3%) osób w badaniu kontrolnym nasilenie zmian scyntygraficznych utrzymywało się na tym samym poziomie jak w badaniu wyjściowym, w tym: I stopień - 2 osoby, II stopień - 4 osoby, III stopień - 1 osoba.

Znaczne zmniejszenie nasilenia zmian w obrazie scyntygraficznym wątroby u 40% kontrolowanych pacjentów, zwiększenie nasilenia zmian u 13%, pozwalają przypuszczać, że obserwowane zmiany scyntygraficzne były wywołane działaniem inhibitorów cholinesteraz na wątrobę. U 46.6% kontrolowanych osób nasilenie zmian scyntygraficznych utrzymywało się na tym samym poziomie. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wszystkie te osoby były badane nie później niż 45 dni od momentu zatrucia. Dotychczasowe doświadczenia dotyczące badań scyntygraficznych w ostrych zatruciach pozwalają na sformułowanie poglądu, iż całkowite ustąpienie zmian scyntygraficznych przy prawidłowym leczeniu pojawia się najczęściej po okresie 6 - 12 miesięcy od momentu zatrucia.

5.6. Dynamika zmian hepatograficznych w ostrym zatruciu inhibitorami cholinesteraz

W czasie zatrucia (I badanie) u 31 chorych zatrutych inhibitorami cholinesteraz wykonano scyntyografię dynamiczną wątroby. Wszyscy oni zostali wezwani do kontrolnej hepatografii - zgłosiło się do badania 14 osób (45%). Badanie kontrolne wykonano w okresie 45 dni od momentu zatrucia.

Na rycinie 18 przedstawiono stopień upośledzenia funkcji wątroby podczas zatrucia (I badanie) i podczas badania kontrolnego (II badanie) uwzględniając przyjęte arbitralnie stopnie upośledzenia funkcji wątroby i porównując procentowy stopień upośledzenia funkcji u każdego badanego.

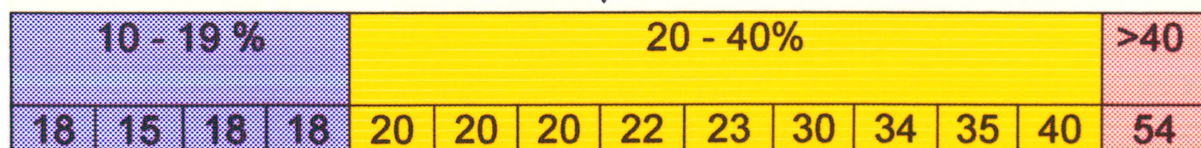
Uwzględniając przyjęte arbitralnie stopnie uszkodzenia wątroby, zmniejszenie nasilenia zmian hepatograficznych zanotowano u 6 badanych (42.8%), w tym u 5 zmniejszenie upośledzenia stopnia funkcji wątroby z III do II i u 1 z IV stopnia do III. W ani jednym przypadku nie zanotowano nasilenia upośledzenia funkcji wątroby

Ryc. 18. Dynamika zmian hepatograficznych

Stopnie uszkodzenia wątroby:

II - 10 - 19 %
III - 20 - 40%
IV - > 40

Pierwsze badanie



Badanie kontrolne

- bez zmian
- procentowa poprawa funkcji wątroby
- ◆ pogorszenie
- ★ poprawa z przesunięciem do grupy o mniejszym stopniu nasilenia zmian

Rozpatrując procent upośledzenia funkcji wątroby indywidualnie dla każdego pacjenta poprawę zanotowano u 13 osób (92.8%), z czego u 6 osób w badaniu kontrolnym poprawa była na tyle znaczna, że znalazły się one w innej grupie stopnia uszkodzenia wątroby (osobnicy z ★), zmiany o tym samym nasileniu stwierdzono u 1 badanego.

Tabela XV. Dynamika zmian hepatograficznych

I badanie (N=14)			II badanie (N=14)			p
x±SD	SEM	min max	x±SD	SEM	min max	
26.214 ±11.05	2.952	15 54	18.5 ±5.775	1.543	10 30	p<0.001

Jak wynika z danych zawartych w Tab. XIV, stwierdzono wysoce znamiennej statystycznie poprawę funkcji wątroby w czasie badań kontrolnych

Uwzględniając przyjęte arbitralnie kryteria uszkodzenia funkcji wątroby, a także rozpatrując procent uszkodzenia funkcji wątroby indywidualnie dla każdego pacjenta, stwierdzono wysoce znamiennej statystycznie poprawę funkcji wątroby w kontrolnym badaniu hepatograficznym.

6. DYSKUSJA

Wątroba jest największym endo- i egzokrynnym gruczołem w ustroju człowieka. Funkcja metaboliczna i wydzielnicza wątroby uzasadnia zaliczenie jej do narządów niezbędnych do życia (28, 61, 111).

Wątroba bierze udział w gospodarce białkowej, tłuszczowej, węglowodanowej, żelazowo-miedziowej, wodno-mineralnej oraz w "oczyszczaniu organizmu" z substancji zbędnych lub toksycznych zarówno endo- jak i egzogennych.

Wątroba ma dużą rezerwę czynnościową, odznacza się zdolnością do regeneracji.

Unikalną funkcją wątroby jest tworzenie żółci, w skład której wchodzi podstawowe składniki organiczne: sole żółciowe, lecytyna, cholesterol i bilirubina. Żółć ma ważną rolę w gospodarce tłuszczowej ustroju oraz w usuwaniu z niego sprzężonych związków pierścieniowych.

Wątroba odgrywa zasadniczą rolę w przemianie większości związków chemicznych. Główny system metaboliczny jest zlokalizowany we frakcji mikrosomalnej komórki wątrobowej przy czym elementami odgrywającymi tu zasadniczą rolę są: cytochrom P 450, reduktaza cytochromu oraz zredukowany NADPH jako kofaktor (146, 177, 209).

Przemiany enzymatyczne ksenobiotyków przebiegają zazwyczaj dwuetapowo:

- w reakcji tak zwanej pierwszej fazy zachodzi utlenianie, redukcja i hydroliza lub kombinacja tych trzech typów reakcji.
- w reakcjach drugiej fazy związki powstałe w pierwszej fazie (lub substancje niezmienione) sprzęgane są z kwasem glukuronowym, siarkowym, octowym, metioniną, cysteiną albo podlegają metylacji lub acetylacji.

Powstałe metabolity mogą wykazywać niezmienną, mniejszą lub nawet większą toksyczność. Większą toksyczność wykazują metabolity następujących substancji: Acetaminofen, Acetanilid, Anikina, Arsen - w zależności od stopnia utlenienia, tetrachlorek węgla, wodzian chloralu, glikol dietylenowy, metanol, Paration, Pirydyna, Fosforan trójortokrezolu. Zwykle jednak przemiany te prowadzą do zmniejszenia toksyczności związków chemicznych jak również do zwiększenia ich rozpuszczalności w wodzie i dysocjacji, co sprzyja wydalaniu ich z moczem (64, 177).

Mianem toksycznego uszkodzenia wątroby określamy zmiany powstałe w wątrobie wskutek działania substancji hepatotoksycznych (trucizn, leków, jadów). Są to zmiany o typie miąższowego uszkodzenia wątroby, cholestazy lub nadwrażliwości. Substancje hepatotoksyczne lub ich metabolity działają na miąższ wątrobowy w złożony sposób poprzez upośledzenie oddychania tkankowego, uszkodzenie systemu błonowego samej komórki lub poprzez zmniejszenie grup SH w hepatocycie. W efekcie doprowadza to do upośledzenia procesów oksydo-redukcyjnych, zaburzeń przemiany białkowej, tłuszczowej oraz zaburzeń transportu wewnątrzkomórkowego. Nasilenie zmian chorobowych i typ uszkodzenia wątroby przez substancje hepatotoksyczne są zależne od wielu czynników należą do nich między

innymi: wiek, płeć, stan równowagi hormonalnej, stan odżywienia, skład stosowanej diety, stan anatomiczny i czynnościowy wątroby, na którą działa substancja hepatotoksyczna (22, 33, 103, 131, 147).

Objawy kliniczne i zmiany biochemiczne oraz morfologiczne toksycznych uszkodzeń wątroby nie są specyficzne: rozpoznanie powinno uwzględnić okoliczności zachorowania, przebieg choroby oraz różnicowanie z wirusowym zapaleniem wątroby i jej chorobami o innej etiologii (28, 95).

Wśród substancji hepatotoksycznych są produkty roślinne, bakteryjne i wiele substancji toksycznych, które są produktami przemysłu chemicznego i farmaceutycznego.

Obserwacje kliniczne i badania doświadczalne pozwoliły na podział substancji hepatotoksycznych na dwie zasadnicze grupy:

❶. Czynniki hepatotoksyczne właściwe (rzeczywiste)

Ich działanie występuje u ludzi najbardziej narażonych na czynniki szkodliwe, a efekt toksyczny zależy od dawki. Czasokres od narażenia do wystąpienia objawów chorobowych jest zwykle taki sam, stosunkowo krótki.

Działanie hepatotoksyczne może być odtworzone w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach.

❷. Czynniki hepatotoksyczne działające na zasadzie idiosynkrazji

Ich działanie występuje tylko u pewnych, szczególnie wrażliwych osobników.

Efekt toksyczny nie zależy od dawki, może wystąpić nawet przy minimalnej ekspozycji. Czasokres od narażenia do wystąpienia objawów chorobowych jest zmienny, przeważnie długi. W badaniach eksperymentalnych zazwyczaj nie

wywołują powtarzalnego uszkodzenia u zwierząt doświadczalnych (91, 127, 233).

Uszkodzenia wątroby występujące w wyniku działania leków mają przeważnie charakter uczuleniowy. Substancje hepatotoksyczne występujące w środowisku pracy oraz jako czynniki w warunkach komunalnych na ogół należą do grupy właściwych czynników hepatotoksycznych i powodują uszkodzenie wątroby możliwe do przewidzenia.

Czynniki hepatotoksyczne właściwe można podzielić na bezpośrednie i pośrednie.

■ **Bezpośrednio hepatotoksyczne** są związki chemiczne i ich metabolity, które powodują bezpośrednie efekty cytotoksyczne: uszkodzenie błony plazmatycznej retikulum endoplazmatycznego, mitochondriów i innych organelli komórkowych. Prowadzi to do szybkiego rozprzestrzeniania się uszkodzenia i w efekcie do zaburzeń metabolicznych. Zmiany te pojawiają się bezpośrednio po narażeniu i doprowadzają do martwicy i stłuszczenia. Do tej grupy zaliczane są takie substancje jak tetrachlorek węgla (CCl₄), chloroform (-CHCl₃), fosfor pierwiastkowy (P).

■ **Czynniki hepatotoksyczne działające pośrednio** powodują uszkodzenie funkcji wątroby lub selektywne uszkodzenie części komórki poprzez zaburzenie metabolizmu hepatocyta. Do

tej grupy można zaliczyć między innymi organiczne związki arsenu, tlenek węgla, anaboliki, środki antykoncepcyjne.

Rozróżnia się dwa rodzaje czynników o działaniu pośrednim:

□ jedne z nich powodują uszkodzenie cytotoksyczne poprzez zaburzenie torów metabolicznych albo podstawowych procesów integrujących hepatocyta, co wywołuje stłuszczenie lub martwicę komórki,

□ inne powodują cholestazę zaburzając tylko albo głównie, procesy związane z wydzielaniem żółci, a zmiany w komórkach mają charakter wtórny. Istnieje jednak możliwość, że substancje uważane za substancje bezpośrednie mogą mieć także działanie typu pośredniego. Przykładem może być ostre uszkodzenie wątroby po tetrachlorku węgla, które jest efektem szybkiej peroksydacji, denaturacji i innego destrukcyjnego uszkodzenia błony hepatocyta to jest działania bezpośredniego. Równocześnie potencjalny efekt kancerogenny tetrachlorku węgla może być następstwem acylacji makromolekuł hepatocyta przez wolne rodniki CCl_3 i jest to działanie typu pośredniego (2, 40, 173, 177, 178, 197, 233).

Typy toksycznych uszkodzeń wątroby

1. Ostre uszkodzenie miąższowe wątroby.

Ostre toksyczne uszkodzenie może mieć charakter cytotoksyczny, cholestatyczny, mieszany. W uszkodzeniach wątroby typu cytotoksycznego dochodzi do zmian martwiczych i odczynu zapalnego albo do stłuszczenia. Martwica może mieć charakter pasmowy lub rozlany. Martwica pasmowa najczęściej występuje w centralnej części zrazika. W idiosynkrazji rzadko spotyka się martwicę pasmową - uszkodzenie najczęściej jest rozlane z wieloma małymi polami martwicy. Ostre rozlane uszkodzenie może prowadzić do martwicy masywnej. Jest to uzależnione od mechanizmu działania substancji toksycznej i lokalizacji w poszczególnych częściach zrazika określonych systemów enzymatycznych.

Rozróżnia się dwa typy stłuszczenia hepatocyta: √ stłuszczenie drobnokropelkowe, w którym krople tłuszczu są małe i nie powodują przemieszczenia jądra i √ stłuszczenie grubokropelkowe, w którym grube krople tłuszczu powodują przemieszczenie jądra na obrzeże komórki. Martwica i stłuszczenie mogą być wywołane przez te same czynniki. Niektóre z nich (CCl_4 , trinitrotoluen) częściej wywołują martwicę, inne (aflatoksyny, fosfor) częściej powodują stłuszczenie.

W cholestatycznym toksycznym uszkodzeniu wątroby stwierdza się zwykle tylko zastój żółci w drobnych drogach żółciowych i cylindry żółciowe w ich świetle. Wyróżnia się dwa rodzaje substancji chemicznych powodujących cholestazę:

➔ wywołujące cholestazę, której towarzyszy naciek zapalny i średniego stopnia uszkodzenie hepatocytów - to jest cholestazę wątrobowo - kanalikową.

☞ wywołując cholestazę, której towarzyszy niewielki naciek w przestrzeniach wrotnych i nieznaczny stopień uszkodzenia hepatocytów tj. cholestazę kanalikową np. łagodna cholestaza sterydowa (233).

Typ mieszany uszkodzenia wątroby cechuje się równoczesnymi zmianami cytotoksycznymi i objawami cholestazy.

2. Przewlekłe uszkodzenie mięszone

Przewlekłe uszkodzenie mięszone może być wynikiem długotrwałego lub powtarzającego się narażenia na czynniki hepatotoksyczne lub też może się pojawić jako następstwo przebytego jednorazowego ostrego zatrucia.

Przewlekłe lub powtarzające się uszkodzenie wątroby prowadzi do wzrostu ilości tkanki włóknistej: włóknieniu towarzyszy odnowa guzkowa, zanik mięszu, tworzenie się guzków odrostowych, niekiedy z wytwarzaniem zrazików rzekomych. Prowadzi to w konsekwencji do zaniku architektoniki zrazika i do marskości wątroby. Marskość wątroby wywołują między innymi następujące substancje chemiczne: tetrachlorek węgla, tetrachloroetan, chlorek winylu, kadm, chloroform, mangan, etanol i metotreksat.

3. Uszkodzenie naczyniowe wątroby

Stwardnienie wrotne. Każde włóknienie bez marskości może prowadzić do nadciśnienia wrotnego. Uszkodzenie naśladuje wówczas zmiany miażdżycowe. Określa się je jako nadciśnienie wrotne bez marskości. Jest ono wynikiem okołowrotnego włóknienia z towarzyszącym się odkładaniem kolagenu w przestrzeniach Disseo.

Zmiany o opisanym charakterze pojawiają się najczęściej w wyniku działania na chlorek winylu. Mogą być także związane z przewlekłym nadużywaniem witaminy A.

4. Hepatopatia z przekrwienia

Jest to forma uszkodzenia wątroby przypominająca zmiany obserwowane w przewlekłej niewydolności prawokomorowej, może ona powstawać w wyniku działania alkaloidów roślinnych i promieniowania X. Charakteryzuje się powstawaniem martwicy centralnej ze współistniejącym zamknięciem kapilar wątroby.

5. Przewlekła cholestaza wewnątrzwątrobową

Przewlekły zespół cholestatyczny przypomina pierwotną marskość żółciową. Rozwija się jako wynik ostrego zespołu cholestatycznego jeśli w trakcie tego ostatniego nie przerwano narażenia na czynnik hepatotoksyczny.

Nasuwa się pytanie czy w świetle przedstawionych poglądów można zaliczyć inhibitory cholinesteraz do substancji o działaniu hepatotoksycznym.

Mechanizm działania toksycznego ICh polega głównie na zahamowaniu AChE w wyniku czego postsynaptyczna transmisja cholinergiczna nie jest zakończona we właściwym czasie i

przejawia się przedłużoną stymulacją cholinergiczną (64, 166, 177). Powstałe zaburzenia biochemiczne prowadzą w konsekwencji także do znacznego stopnia niedotlenienia i kwasicy metabolicznej. Jak już wspomniałam własne doświadczenia kliniczne pozwalają na sformułowanie poglądu, że w każdym przypadku ostrego zatrucia ICh drogą doustną dochodzi do uszkodzeń wielonarządowych o różnym stopniu ich nasilenia. Można więc mniemać, że wewnętrzne zatrucie acetylocholiną wywołuje w pierwszym rzędzie zmiany chorobowe w narządzie krytycznym dla danego osobnika. Do takich narządów należą układ nerwowy, układ oddechowo-kръżeniowy (13, 143, 161, 166, 219).

Przedmiotem analizy byli chorzy zatruci drogą doustną inhibitorami cholinesteraz. Ten sposób zatrucia umożliwia wchłonięcie do ustroju większej ilości trucizny niż to jest konieczne do zablokowania wszystkich cholinesteraz ustrojowych. Istnieje duży nadmiar trucizny, która powoduje stałe hamowanie reaktywowanych cholinesteraz, a także zwiększa możliwość bezpośredniego toksycznego oddziaływania inhibitorów cholinesteraz na wątrobę (67). Być może jest to także powodem, iż nie zaobserwowano różnic w działaniu hepatotoksycznym związków fosforoorganicznych czy karbaminianów oraz różnej hepatotoksyczności poszczególnych rodzajów ICh.

Znacznego stopnia uszkodzenie układu nerwowo-mięśniowego, oddechowego, kръżenia występujące w przebiegu ciężkich zatruc ICh prowadzi do niedotlenienia organizmu, które może manifestować się między innymi upośledzeniem funkcji i struktury wątroby.

Jeżeli zważymy, że wątroba jest jednym z najbardziej metabolicznie czynnych narządów, o czym świadczy potrzeba zużycia 0.024 - 0.065 ml tlenu przez 1 g tkanki wątrobowej w ciągu minuty, to działanie ICh powodujące niedotlenienie na drodze różnych mechanizmów może powodować poważne zaburzenia metabolizmu tkankowego. Znajduje to swój wyraz między innymi w naruszeniu przemian energetycznych hepatocyta i obniżeniu syntezy związków wysokoenergetycznych w organizmie. W zależności od stopnia upośledzenia wytwarzania energii może wystąpić w większym lub mniejszym stopniu dezintegracja struktury komórkowej aż do cytolizy włącznie.

Zegarski (230) wraz z zespołem obserwował przy zatruciu wziewnym Sadofosem i Cynkotoxem cechy uszkodzenia mięszu wątrobowego i cholestazy wewnątrzwątrobowej. Wykonany scyntygram wątroby wykazał nierównomierny wychwyty radioizotopu charakterystyczny dla rozlanego uszkodzenia mięszu wątroby, co zostało potwierdzone badaniem bioptycznym. Według autora w wyniku inhalacyjnego zatrucia skojarzonymi pestycydami (fosforoorganicznym i karbaminianem) doszło do wystąpienia uszkodzenia wątroby.

Kłys (102) i współpracownicy opisują przypadek zażycia w celach samobójczych karbofuranu przez 17 letnią kobietę będącą w 18 tygodniu ciąży. Po dwóch godzinach od przyjęcia nieznannej ilości związku wystąpiła utrata przytomności, objawy obrzęku płuc - poziom AChE wynosił 1700 U/l. Badanie ginekologiczne i ultrasonograficzne w drugim dniu

pobytu w Klinice wskazywało na wewnątrzmaciczne obumarcie płodu. Pacjentkę przeniesiono do oddziału ginekologicznego, gdzie dokonano rozwiązania ciąży. Badania pośmiertne płodu o wieku 4 miesięcy księżycowych, wadze 260 g, długości 29 cm nie stwierdziły wad wrodzonych., w czasie autopsji pobrano próbki do badań toksykologicznych. W krwi matki zażyciowo stwierdzono stężenie karbofuranu 2.6 $\mu\text{g/g}$, natomiast w tkance płodu stężenie karbofuranu wynosiło 1.4 $\mu\text{g/g}$ w nerkach, 2.5 $\mu\text{g/g}$, w wątrobie i 0.3 $\mu\text{g/g}$ w mózgu. Przedstawiony przypadek dowodzi przechodzenia przez łożysko karbofuranu, który był przyczyną obumarcia płodu, a u matki spowodował zatrucie o ciężkim przebiegu bez odległych powikłań. Przebieg kliniczny zatrucia u matki z dominującymi objawami ze strony OUN i układu oddechowo-kръżeniowego oraz najwyższe stężenie karbofuranu u płodu w wątrobie przemawiają za uprzednio sformułowaną hipotezą o narządach krytycznych dla tego samego inhibitora cholinesterazy.

Pach i współpracownicy (148) opisują zatrucie u dwóch mężczyzn narażonych na działanie euparenu przez skórę i drogą wziewną. W obrazie klinicznym obserwowano początkowo ostry stan zapalny skóry, a następnie toksyczne uszkodzenie wątroby. Badaniem scyntygraficznym wątroby wykonanym u 54 letniego ME wykazano, że wątroba jest miernie powiększona, ogólnie nierówno wyznakowana. Obrazowi temu towarzyszyło obniżenie aktywności AChE i wzrost AlAT. Drugi pacjent MS lat 40 zmarł w 10 dniu pobytu w Klinice wśród objawów śpiączki wątrobowej i ostrej niewydolności kръżenia. Badania enzymatyczne wykazały wzrost poziomu bilirubiny i aktywności AspAT, AlAT. W badaniu sekcyjnym stwierdzono cechy żółtaczki, znaczne powiększenie wątroby i uszkodzenie jej mięszu. W badaniu mikroskopowym wycinków wątroby stwierdzono zmiany przewlekłe o charakterze marskości drobnoguzkowej i świeże uszkodzenie mięszu w postaci rozsianego drobno i grubokropelkowego stłuszczenia oraz rozsianych ognisk martwicy komórek hepatocyta, z wylewami krwawymi, odczynem komórkowym. U obu pacjentów istniały podobne warunki wchłaniania euparenu. Wybitnie toksyczne działanie euparenu na wątrobę nałożyło się prawdopodobnie u jednego z zatrutych na obecne już wcześniej zmiany marskie, będące efektem przewlekłego nadużywania alkoholu.

Raymond i współpracownicy (186) opisują przypadek przyjęcia w celach samobójczych Endosulphanu u 72 letniej kobiety zakończony zgonem. W pośmiertnych badaniach mikroskopowych w wątrobie stwierdzono bierny zastój w żyłach centralnej oraz zastój żółci w kanalikach proksymalnych.

Kłys i współpracownicy w ostrych zatruciach fosalone stwierdzili znaczne przekrwienie mięszu wątrobowego, rozlane zwyrodnienie mięszowe i drobnokropelkowe zwyrodnienie hepatocytów. W ostrym zatruciu fenitrotonem w czasie badań pośmiertnych wątroby stwierdzono: stłuszczenie, martwicę krwotoczną i pomnożenie tkanki łącznej. W zatruciu chlorfenwinfossem autorzy w pobranym pośmiertnie do badań materiale zanotowali zwyrodnienie mięszowe wątroby i stwierdzili w niej wysokie stężenie chlorfenwinfosu. W

ostrzych zatruciach dimetoatem w pośmiertnym badaniu mikroskopowym stwierdzono w wątrobie rozlane grubo- i drobnokropelkowe stłuszczenie i ogniskową krwotoczną martwicę hepatocytów (98, 99, 100, 101).

Oznaczenie stężenia inhibitorów cholinesteraz w surowicy krwi odgrywa szczególną rolę w orzecznictwie sądowo-lekarskim i w czasie stosowania zabiegów pozaustrojowej eliminacji trucizny (97, 100).

El-Sayed i współpracownicy (48) w badaniach doświadczalnych na szczurach wykazali, iż podawanie doustne Malationu w dawkach subletalnych i letalnych powoduje cholestatyczne uszkodzenie wątroby i ostrą niewydolność nerek.

Zayed i wsp. (229) wykazali przy przewlekłym podawaniu karbofuranu szczurom uszkodzenie struktury wątroby i nerek. Uszkodzeniom tym towarzyszyło bardzo znaczne obniżenie aktywności SChE i AChE.

Ozelmans (141) po podawaniu w pożywieniu przez 16 tygodni Malationu jaszczurce Lacera Parva stwierdził histopatologiczne zmiany w jelitach, wątrobie i nerkach. W wątrobie stwierdzono zwyrodnienie tłuszczowe, nacieki z komórek jednojądrzastych i martwicę hepatocytów.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania inhibitorów cholinesteraz oraz przedstawione powyżej wyniki badań doświadczalnych i obserwacji klinicznych, wydaje się być uzasadnione zaliczenie ICh do substancji hepatotoksycznych prawdziwych o działaniu pośrednim, w wyniku którego dochodzi do toksycznego uszkodzenia wątroby o typie cytotoksycznym (martwicy lub stłuszczenia).

Określenie stanu ciężkości zatrucia w momencie przyjęcia do szpitala i ewentualne prognozowanie co do jego przebiegu stwarza ciągle ogromne problemy w toksykologii klinicznej, pomimo bardzo intensywnych prac międzynarodowych organizacji medycznych, mających na celu opracowanie jednolitych kryteriów oceny stanu zatrutego (81, 126). Oznaczenie stężeń ICh w surowicy krwi zatrutych, z uwzględnieniem stopnia ciężkości zatrucia oraz aktywności cholinesteraz umożliwiło jednoznaczną identyfikację rodzaju pestycydu będącego przyczyną zatrucia. Potwierdziło również pogląd, iż w ostrzych zatruciach ICh dla celów diagnostycznych, leczniczych i prognostycznych wystarczające jest oznaczenie aktywności AChE, SChE i dokładna ocena kliniczna zatrutego we wstępnym okresie zatrucia. Jak już wspomniano oznaczenia stężeń ICh odgrywają natomiast szczególną rolę w orzecznictwie sądowo-lekarskim (97, 98, 99, 100, 101).

W badanym materiale średnia aktywność AChE wynosiła 486.6 U/l, co stanowi około 13% normy. Wielu autorów podkreśla, iż obniżenie aktywności AChE do około 10% normy jest biomarkerem skutku, pozwalającym na rozpoznanie ciężkiego zatrucia (64, 127, 166). Biorąc pod uwagę arbitralnie przyjęte w pracy kryteria ciężkości zatrucia, zatrucie średniego stopnia stwierdzono u 40% osób, a zatrucie ciężkie u około 54% badanych. U 78.3%

leczonych zatrutych czasokres pobytu w Klinice wynosił powyżej 15 dni, co wskazuje, iż większość zatruc była znacznego stopnia (80).

U 37 chorych zatrutych drogą doustną ICh w przeważającym odsetku przypadków (ponad 90%) stwierdzono znaczny stopień ciężkości zatrucia. W badanej grupie nie zanotowano zatruc śmiertelnych. Należy podkreślić, iż z badań wyłączono osoby zatrute, u których stwierdzono schorzenia wątroby, dróg żółciowych, objawy przewlekłej niewydolności krążenia. Eliminowano także pacjentów z dodatnim HBs antygenem oraz nadużywających przewlekle alkoholu.

Zmiany w obrazie scyntygraficznym wątroby w grupie zatrutych ICh stwierdzono u 97.2% ogółu badanych. U 25% występowały one pod postacią nieznacznego powiększenia wątroby i niejednorodnego jej wysycenia., u 50% zatrutych stwierdzono uogólnione wyraźne powiększenie narządu, natomiast wyraźnie niejednorodne gromadzenie znacznika- ogniskowe ubytki w gromadzeniu radiokoloиду zanotowano u około 22% badanych. Tylko u około 3% zatrutych obraz scyntygraficzny był prawidłowy.

Porównanie częstości występowania zmian scyntygraficznych w grupie zatrutych ICh i w grupie kontrolnej wykazało, że zmiany w obrazie scyntygraficznym wątroby i ich nasilenie są istotnie częstsze wśród zatrutych.

Wykazano, że występowanie zmian w obrazie scyntygraficznym wątroby jest zależne od wieku zatrutych. Chorzy zatruci inhibitorami cholinesteraz, u których stwierdzono większe nasilenie zmian scyntygraficznych wątroby (stopień II i III) byli wyraźnie starsi od chorych z mniej nasilonymi zmianami.

Znaczne nasilenie zmian scyntygraficznych wątroby - III stopnia zanotowano u zatrutych, u których aktywność AChE wynosiła 0. Do występowania nieprawidłowych obrazów scyntygraficznych wątroby dochodziło u zatrutych, u których aktywność AChE wynosiła 400U/l, czyli 14.2% normy.

Stwierdzono znamienne statystycznie zależność pomiędzy występowaniem nasilenia zmian scyntygraficznych wątroby, a stopniem ciężkości zatrucia ocenianym w momencie przyjęcia chorych do Kliniki.

U chorych znajdujących się w I stopniu ciężkości zatrucia zmiany scyntygraficzne zanotowano tylko u 5.6% i miały one nieznaczne nasilenie. Wśród zatrutych zaliczonych do II stopnia ciężkości zatrucia nieprawidłowy obraz scyntygraficzny stwierdzono u około 41% badanych. Wśród ciężko zatrutych (III stopień ciężkości zatrucia) zmiany scyntygraficzne zanotowano u około 53% badanych. Zmiany scyntygraficzne w II i III stopniu ciężkości zatrucia miały znaczne nasilenie (II i III stopień zmian scyntygraficznych).

Spośród 31 zatrutych ICh, u których wykonano scyntyografię dynamiczną wątroby HEPIDA Tc99m u 96.6% badanych stwierdzono jednoznaczne cechy upośledzenia funkcji wątroby. U ponad 64% badanych upośledzenie funkcji wątroby było znacznego i bardzo znacznego stopnia. Nasilenie zmian hepatograficznych wzrastało wraz ze wzrostem ciężkości



zatrucia. Zanotowano statystycznie znamienne różnice w upośledzeniu funkcji wątroby pomiędzy I a III, i między II i III stopniem ciężkości zatrucia ocenianym w chwili przyjęcia zatrutych do Kliniki. Wraz ze wzrostem ciężkości zatrucia wzrasta stopień upośledzenia funkcji wątroby.

Biorąc pod uwagę dotychczasowe wyniki badań, a w szczególności częstość występowania zmian w obrazie scyntygraficznym wątroby u chorych zatrutych ICh (97.2%) oraz bardzo istotne różnice w występowaniu tych zmian w grupie zatrutych w porównaniu z grupą kontrolną można stwierdzić, iż powstają one w wyniku pośredniego działania hepatotoksycznego ICh.

Scyntygraficzny obraz wątroby uzyskuje się dzięki temu, że odpowiednie związki chemiczne znakowane radiofarmaceutykami gromadzą się z dostatecznie dużą wybiórczością albo w komórkach wielokątnych wątroby pochodne kwasu N imino-octowego znakowane Tc99m, lub w komórkach Browicza-Kupfera koloidalne roztwory znakowane Tc99m.

W przedstawionych badaniach jako znacznika używano koloidalnego roztworu siarczku renu znakowanego Tc99m. Tym sposobem ulegał w wątrobie znakowaniu układ siateczkowo-śródbłonkowy, co pozwoliło na ocenę jej struktury morfologicznej. Można więc stwierdzić, że w wyniku działania ICh dochodzi do występowania różnie nasilonych zmian w strukturze morfologicznej wątroby. Prowadzone badania nie pozwalają na określenie charakteru powstałych zmian morfologicznych. Nasilenie i charakter zmian morfologicznych może być w pełni ocenione tylko poprzez badania histologiczne i badania w mikroskopie elektronowym uzyskanych zażyciowo bioptatów wątroby. W badanym materiale nie było jednoznacznych wskazań do wykonania punkcji wątroby.

W wyniku prowadzonych dotychczas w Krakowie badań oceniających przydatność scyntygrafii wątroby w zatruciach substancjami chemicznymi (153, 154, 156, 180, 194) wykazano występowanie zbieżności pomiędzy odchyleniami od normy w badaniach scyntygraficznych i badaniami histologicznymi bioptatów wątroby. Nieznaczne nasilenie zmian patologicznych w obrazie scyntygraficznym wątroby wiązało się zazwyczaj z jej stłuszczeniem. Występowanie zmian w obrazie scyntygraficznym, nawet w przypadkach nie wykazujących wyraźnych odchyżeń w próbach biochemicznych określających czynność wątroby, wskazywało na większą dokładność badania scyntygraficznego.

Dodatkowym potwierdzeniem hepatotoksycznego działania ICh było stwierdzenie w wykonanej hepatografii znacznego upośledzenia funkcji wątroby, nasilającego się w zależności od stopnia ciężkości zatrucia.

Do wykonania scyntygrafii dynamicznej używa się substancji, które wychwytywane są przez komórki wielokątne wątroby i wydzielane do żółci (np HEPIDA 99Tcm). Badanie to daje możliwość oceny czynności komórki wątrobowej (wychwyt znacznika z krwi, wydzielenie do żółci) oraz oceny drożności wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

W przedstawionym materiale stwierdzone znaczne uszkodzenie funkcji wątroby u chorych zatrutych ICh może wskazywać na przydatność hepatografii do oceny funkcji komórki, nawet tej, która nie uległa jeszcze stłuszczeniu lub martwicy, a wystąpiły jedynie zaburzenia metaboliczne w wyniku hipoksji i pośredniego działania ICh.

Ostre zatrucie ICh powodowało uwolnienie do surowicy krwi aminotransferazy alaninowej, asparginianowej, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej i poziomu bilirubiny. W prowadzonych badaniach nie stwierdzono w przebiegu ostrego zatrucia ICh znamienych statystycznie zmian w poziomie protrombiny i aktywności gammaglutamylotranspeptydazy. Jeżeli chodzi o aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i poziom bilirubiny jest to zgodne z doniesieniami innych autorów (64, 148, 166, 230) i dowodzi uszkodzenia błony komórkowej oraz cholestazy.

Więszemu nasileniu zmian scyntygraficznych towarzyszyło większe podwyższenie aktywności AspAT, AlAT. Poziom bilirubiny wykazywał wyraźną tendencję wzrostową związaną z nasileniem zmian w obrazie scyntygraficznym wątroby. U chorych ciężko i średnio zatrutych ICh stwierdzono znamienne wyższą aktywność AspAT, AlAT w porównaniu do grupy lekko zatrutych.

Stwierdzone w toku kontrolnych badań scyntygraficznych znaczne zmniejszenie nasilenia zmian w obrazie scyntygraficznym wątroby u 40% kontrolowanych pacjentów i zwiększenie nasilenia u 13% badanych potwierdzają przypuszczenie, że obserwowane zmiany scyntygraficzne były wywołane działaniem ICh na wątrobę. U 46.6% badanych osób nasilenie zmian scyntygraficznych utrzymywało się na tym samym poziomie. Dotychczasowe doświadczenia dotyczące badań scyntygraficznych w ostrych zatruciach przemawiają za tym, iż całkowite ustąpienie zmian scyntygraficznych lub zmiana ich nasilenia pojawia się najczęściej dopiero po upływie 6 do 12 miesięcy od momentu zatrucia (147, 154).

W toku dalszej analizy prześlędzono dynamikę zmian hepatograficznych w ostrym zatruciu ICh. Do badań zgłosiło się czternaście osób, co stanowi 45% wezwanych.

Uwzględniając przyjęte arbitralnie kryteria stopnia uszkodzenia wątroby, zmniejszenie nasilenia zmian hepatograficznych zanotowano u 42.8% badanych, a w ani jednym przypadku nie zanotowano nasilenia upośledzenia funkcji wątroby. Rozpatrując procent upośledzenia funkcji wątroby indywidualnie, dla każdego pacjenta, poprawę zanotowano u 92.8% badanych, zmiany o tym samym stopniu nasilenia u 7.2% badanych i w ani jednym przypadku nie zanotowano pogorszenia.

Częstość występowania nieprawidłowych scyntygramów w badaniach statycznych, stopień upośledzenia funkcji wątroby wykazany podczas zatrucia w hepatografii, zwiększenie aktywności enzymów wskaźnikowych, fosfatazy alkalicznej i poziomu bilirubiny w grupie zatrutych, a przede wszystkim zmniejszenie lub zwiększenie nasilenia zmian podczas badań kontrolnych w scyntygrafii statycznej i znaczna poprawa funkcji wątroby w kontrolnej hepatografii dowodzą hepatotoksycznego działania ICh.

W dostępnej literaturze krajowej i zagranicznej nie spotkałam prac omawiających wpływ ostrego zatrucia ICh na obraz scyntygraficzny wątroby, dlatego też nie mogłam porównać uzyskanych wyników z badaniami innych autorów.

WNIOSKI KOŃCOWE

- 1. W wyniku pośredniego hepatotoksycznego działania ICh dochodzi do rozlanego uszkodzenia struktury morfologicznej wątroby manifestującego się różnie nasilonymi zmianami w obrazie scyntygraficznym wątroby oraz uwalnianiem do surowicy enzymów wskaźnikowych i wzrostem poziomu bilirubiny.**
- 2. Powstałym w wyniku działania ICh zmianom w strukturze morfologicznej wątroby towarzyszy upośledzenie czynności hepatocytów wyrażające się różnie nasilonymi zmianami w badaniach hepatograficznych.**
- 3. Występowanie zmian w obrazie scyntygraficznym wątroby jest zależne od wieku stopnia ciężkości zatrucia i aktywności AChE.**
- 4. W oparciu o przeprowadzone badania można stwierdzić, że jednoczesne wykonanie badania scyntygraficznego wątroby (scyntygrafia statyczna i dynamiczna) i oznaczenie aktywności enzymów wskaźnikowych pozwala na ocenę stanu morfologicznego i czynnościowego wątroby w przebiegu ostrego zatrucia ICh.**
- 5. Wykonane badania pozwalają na stwierdzenie, że wątroba należy także do narządów "krytycznych" w ostrym zatruciu ICh, dlatego też należy zwrócić szczególną uwagę na ocenę stanu wątroby w czasie zatrucia jak i w prowadzonych badaniach kontrolnych.**

STRESZCZENIE

Mechanizm działania toksycznego inhibitorów cholinesteraz (ICh) w zatruciach drogą doustną polega w głównej mierze na wybiórczym wiązaniu się inhibitorów z seryną esterazowego centrum cholinesterazy surowiczej i acetylocholinesterazy tkankowej w synapsach nerwowych. Zahamowanie aktywności AChE powoduje, że postsynaptyczna transmisja cholinergiczna nie jest zakończona we właściwym czasie, co objawia się przedłużoną stymulacją cholinergiczną - dochodzi do wewnętrznego zatrucia acetylocholiną. Dlatego też w obserwacjach klinicznych ostrego zatrucia ICh zwracano szczególnie uwagę na rodzaj i nasilenie objawów ze strony układu nerwowego, krążenia, układu oddechowego i przewodu pokarmowego.

Niejednoznaczne są wyniki badań klinicznych, w których oceniano uszkodzenie wątroby w przebiegu ostrego zatrucia ICh. W przeciwieństwie do obserwacji klinicznych, w badaniach doświadczalnych wykazano hepatotoksyczne działanie ICh.

Celem prezentowanej pracy była ocena stanu morfologicznego i czynnościowego wątroby w przebiegu ostrego zatrucia ICh przy wykorzystaniu scyntygrafii statycznej i dynamicznej wątroby i oznaczenia określonej konstelacji enzymatycznej. W pracy podjęto także próbę ustalenia zależności pomiędzy występowaniem i nasileniem zmian ze strony wątroby, a ciężkością zatrucia ICh.

Przedmiotem analizy byli chorzy zatruci ICh leczeni w Klinice Toksykologii CM UJ w latach 1992 - 1995. Materiał obejmował 37 chorych, w tym 7 kobiet (19%) i 30 mężczyzn (81%). Zatrucie związkami fosforoorganicznymi zanotowano u 14 chorych (37.8%), zatrucie karbaminianami u 23 (62.2%).

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych mężczyzn w wieku 24 do 59 lat nie narażonych na działanie substancji hepatotoksycznych.

U każdego zatrutego w chwili przyjęcia do Kliniki oznaczono stężenie ICh, aktywność AChE, SChE we krwi, wykonano standardowe badania lekarskie. U wszystkich zatrutych po 24 godzinach od chwili przyjęcia do Kliniki oznaczono aktywność AspAT, AlAT, GGTP, AP, protrombiny i poziom bilirubiny. Pomędzy 6 a 12 dniem hospitalizacji wykonano w Pracowni Medycyny Nuklearnej Kliniki Endokrynologii CM UJ u 36 osób scyntyografię statyczną, a u 31 hepatografię. Z analizy wyłączono osoby zatrute, u których stwierdzono schorzenia wątroby, dróg żółciowych, objawy niewydolności krążenia. Eliminowano także pacjentów z dodatnim HBs antygenem, oraz nadużywających przewlekle alkoholu.

Scyntyografię statyczną wykonano używając koloidalnego roztworu siarczku renu znakowanego Tc99m - tym sposobem ulegał wyznakowaniu układ siateczkowo-śródbłonkowy. Zapis scyntygraficzny oceniano według czterostopniowej skali.

Hepatografię wykonywano przy użyciu HEPIDA znakowanego Tc99m, który wychwytywany jest przez komórki wielokątne wątroby i wydzielany do żółci. Pozwala to na ocenę funkcji komórki wątrobowej oraz na ocenę drożności wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczych dróg żółciowych. Scyntygrafia dynamiczna umożliwia ocenę stopnia uszkodzenia funkcji wątroby przedstawianego procentowo.

Badania scyntygraficzne wykonane były również w grupie kontrolnej oraz w czasie ponownego badania grupy zatrutych ICh po upływie 45 dni.

U 37 chorych zatrutych drogą doustną ICh, w przeważającym odsetku przypadków (ponad 90%), stwierdzono znaczny stopień ciężkości zatrucia. W badanej grupie nie zanotowano zatruć śmiertelnych.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że zmiany scyntygraficzne wątroby występują u 97.2% zatrutych ICh i są znamienne częstsze niż w grupie kontrolnej. Występowanie i nasilenie zmian scyntygraficznych wątroby jest zależne od wieku zatrutych i stopnia ciężkości zatrucia określanego w momencie przyjęcia chorych do Kliniki. Znaczne nasilenie zmian scyntygraficznych wątroby zanotowano u chorych z 0 aktywności AChE. Nieprawidłowe obrazy scyntygraficzne wątroby występowały u zatrutych, u których aktywność AChE wynosiła około 400 U/l, czyli 14.2% normy.

Wykonane badania hepatograficzne u chorych zatrutych ICh drogą doustną u 96.6% badanych wykazały jednoznaczne cechy upośledzenia funkcji wątroby. Miernie upośledzenie wątroby zanotowano u 32.3%, u ponad 64% zatrutych upośledzenie funkcji wątroby osiągnęło znaczny stopień. Stwierdzono znamiennej statystycznie zależność pomiędzy stopniem ciężkości zatrucia i nasileniem upośledzenia funkcji wątroby w scyntyigrafii dynamicznej.

U chorych zatrutych ICh stwierdzono w stosunku do grupy kontrolnej znamienne wyższą aktywność AspAT, AlAT, AP i poziomu bilirubiny. Poziom bilirubiny wykazywał wyraźną tendencję wzrostową związaną z nasileniem zmian w obrazie scyntygraficznym wątroby. Zanotowano także znamienne wyższą aktywność AspAT, AlAT u chorych znajdujących się w momencie przyjęcia do Kliniki w II i III stopniu ciężkości zatrucia.

W kontrolnych badaniach scyntygraficznych chorych zatrutych ICh zanotowano zmniejszenie nasilenia zmian scyntygraficznych u 40% kontrolowanych pacjentów, zwiększenie ich nasilenia u 13% a zmiany na tym samym poziomie u 46.6%. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wszystkie te osoby były badane nie później niż 45 dni od momentu zatrucia, a dotychczasowe doświadczenia kliniczne wykazują, iż całkowite ustąpienie zmian scyntygraficznych występuje w okresie 6 - 12 miesięcy od zatrucia.

Uwzględniając przyjęte arbitralnie stopnie uszkodzenia wątroby, w kontrolnym badaniu hepatograficznym zmniejszenie nasilenia zmian zanotowano u 42.8% pacjentów, w ani jednym przypadku nie stwierdzono nasilenia upośledzenia funkcji wątroby. Rozpatrując procent upośledzenia funkcji indywidualnie dla każdego pacjenta, w badaniach kontrolnych

poprawę zanotowano u 92.8% badanych. Stwierdzona różnica pomiędzy badaniem przeprowadzonym w momencie zatrucia, a badaniem kontrolnym była wysoce znamienne statystycznie.

Biorąc pod uwagę:

- ❶. Częstość występowania zmian w obrazie scyntygraficznym u zatrutych ICh 97.2%,
- ❷. Istotną różnicę w częstości występowania zmian scyntygraficznych w grupie zatrutych ICh i grupie kontrolnej,
- ❸. Znaczące zmniejszenie nasilenia zmian patologicznych w obrazie scyntygraficznym u 40% i zwiększenie nasilenia zmian u 13% kontrolowanych pacjentów
- ❹. Wystąpienie upośledzenia funkcji wątroby w hepatografii wykonanej w trakcie zatrucia ICh
- ❺. Zmniejszenie upośledzenia funkcji wątroby w kontrolnym badaniu hepatograficznym u 92.8% badanych

można stwierdzić, że zmiany w obrazie scyntygraficznym wątroby powstają w wyniku pośredniego hepatotoksycznego działania ICh.

Ponieważ obraz scyntygraficzny wątroby uzyskany za pomocą roztworów koloidalnych jest odbiciem jej struktury morfologicznej, występowanie zmian w obrazie scyntygraficznym dowodzi, iż w wyniku działania ICh dochodzi do występowania różnie nasilonych zmian w strukturze morfologicznej tego narządu.

Do wykonywania scyntygrafii dynamicznej używane są substancje, które wychwytywane są przez komórki wielokątne wątroby i wydzielane do żółci (np HEPIDA 99Tcm). Badanie to daje możliwość oceny czynności komórki wątrobowej. Stwierdzane podczas badania hepatograficznego w trakcie zatrucia ICh znaczne upośledzenie funkcji wątroby oraz zmniejszenie nasilenia zmian w badaniu kontrolnym dowodzi hepatotoksycznego działania ICh.

Równoczesne wykonanie scyntygrafii statycznej i dynamicznej oraz dodatkowo oznaczenie określonej konstelacji enzymatycznej pozwoliło stwierdzić, że zmianom strukturalnym i czynnościowym wątroby wykazany przy pomocy badań scyntygraficznych towarzyszy wydzielanie do surowicy enzymów wskaźnikowych i sekrecyjnych.

W oparciu o wykonane badania można stwierdzić, że równoczesne wykonanie scyntygrafii statycznej, dynamicznej, badań enzymatycznych i oznaczenie poziomu bilirubiny pozwala na ocenę stanu morfologicznego i czynnościowego wątroby w przebiegu ostrego zatrucia ICh.

PIŚMIENNICTWO

1. Abou-Donia M.B.: The joint neurotoxic action of organophosphorus insecticides. Congress of toxicology in developing countries. Cairo, Egypt, 19 - 23 November, 1995, PL 52.
2. Abdel-Rahaim E.A.: Toxicological studies concerning the effect of pure and formulated parathion on protein content and nucleic acids system in albino rats. Congress of toxicology in developing countries. Cairo, Egypt, 19 - 23 November, 1995, P 27.
3. Ahmad M., Perrillo RP., Sunwoo YC., Donati RM.: Xenon-133 retention in hepatic steatosis-correlation with liver biopsy in 45 patients: concise communication. *J. Nucl. Med.*, 1979, 20, 397.
4. Alazarak N. : Fundamentals of nuclear medicine. Liver and gastrointestinal tract. *Soc. Nucl. Med.*, NY 1984, 55.
5. Alexander B., Goldstein R.: Coagulation defect in hepatic disorders: deficiency of prothrombin conversion accessory substances. *J. Clin. Invest.* 1950, 29, 795.
6. Alkiaersig N., Seegers WH.: Formation of prothrombin by means of liver mitochondria. *Amer. J. Physiol.*, 1955, 183, 111.
7. Armitage P.: *Metody Statystyczne w badaniach medycznych*. PZWL, Warszawa 1978.
8. Atkins H.L.: Radionuclide studies of gastrointestinal tract. *Gastrointest. Radiol.*, 1980, 5, 193.
9. Baas J., Senninger N., Elser H., Herfarth C.: Dynamic liver scintigraphy: a new way of measuring the function of the reticuloendothelial system of the liver. *Eur. Surg. Res.*, 1995, 27, 137.
10. Bengoa J., Ritschatrd J., Donath A.: Scintigraphie hepatobiliare: test functional. *Schweiz Med. Wochenschr.*, 1978, 108, 1896.
11. Bergmayer H., Bernt E.: *Methods of enzymatic analysis*. Verlag Chemie Weinheim Acad., Press. Inc. New York, London 1974, 4, 729.
12. Berjian R.A., Parthasarathy K.L., Didolkar M.S., Bakshi S.P., Moore R.H.: Significance of ^{99m}Tc , sulphur colloid splenic image in malignant melanoma. *J. Surg. Oncol.*, 1980, 13, 53.
13. Betrosian A. Balla M.: Multiple Systems Organ Failure from Organophosphate Poisoning. *Clin. Toxicol.*, 1995, 33, 257.
14. Biersack H.J., Thelen M., Torres Y.F., Lackner K., Winkler C.G.: Focal modular hyperplasia of the liver as established by ^{99m}Tc sulfur colloid and HIDA scintigraphy. *Radiology* 1980, 137, 187.
15. Blaha V., Cihak I., Nicek F.: Clearance and distribution parameters of ^{99m}Tc -EHIDA, -DTPA and -MAG-3 by dynamic liver/kidney scintigraphy. *Nucl. Med. Biol.*, 1993, 20, 89.
16. Bogdanik T.: *Toksykologia kliniczna*. PZWL, Warszawa, 1988.
17. Bogdanik T.: *Ostre zatrucia pestycydami*. Stud. Mat. Monogr. Łódź 1980.
18. Bogusz M.: *Badania nad przydatnością diagnostyki enzymatycznej w toksykologii klinicznej*. Praca habilitacyjna. Kraków 1975.
19. Bogusz M.: On usefulness of the enzymatic tests in acute poisonings. *Arch. Toxicol.* 1975.
20. Bogusz M., Borkowski T.: Anwendung des Indoxylacetates als Substrat für Enzymatischer Nachweis der phosphoroorganischen Schadlingsbekämpfungsmittel mit der Methods der Dankschichtchromatographie. *Z. Rechtsmed.* 1971, 68, 267.
21. Bogusz M., Borkowski T.: The application of the thin-layer enzyme inhibition technique to organochlorine insecticides. *The Analyst.* 1973, 98, 130.
22. Bogusz M., Próchnicka B., Pach J., Cholewa L.: *Ostre śmiertelne zatrucia rozpuszczalnikami organicznymi w materiale Zakładu Medycyny Sądowej i Kliniki*

- Toksykologicznej AM w Krakowie w latach 1975 - 1980. Arch. Med. Sąd. Krym., 1981, 31, 47.
23. Boldys H., Hartleb M., Rudzik K., Nowak A., Nowak S.: Przewodnicząca scyntygrafia układu wrotnego nadtechnetem Tc-99m: kliniczna przydatność badania u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby. Pol. Arch. Med. Wewn., 1994, 92, 9.
 24. Boutin J., Morice P., Delamaire D., Chevrant-Breton J., Guerin D.: Lacunes scintigraphiques hépatiques transitoires et maladies de l'horton. Sem. Hop. Paris, 1979, 55, 813.
 25. Britten A.J., Fleming J.S., Flowerdew A.D., Taylor I., Karran S.: Regional indices of relative hepatic arterial perfusion from dynamic liver scintigraphy: the variability of indices and the use of parametric imaging. Nucl. Med. Commun., 1990, 11, 29.
 26. Britten A.J., Fleming J.S., Flowerdew A.D., et al.: A comparison of three indices of relative hepatic perfusion derived from dynamic liver scintigraphy. Clin. Phys. Physiol. Meas., 1990, 11, 45.
 27. Brzewski M., Szczudrawa J., Caban M., Dobroś., Huszno B.: Obraz morfologiczny i scyntygraficzny wątroby w łuszczycy. Przeg. Dermatol. 1979, 66, 625.
 28. Brzozowski R.: Choroby wątroby i dróg żółciowych. PZWL, Warszawa, 1991.
 29. Bucher T., Redetzki H.: Eine spezifische photometrische Bestimmung von Athyloalkohol auf fermentativen Wege. Klin. Wschr., 1951, 29, 615.
 30. Carrington K., Pimentel J.: Severe poisoning by cholinesterase Inhibitor in Portugal. Vet. Hum. Toxicol., 1982, 24, 35.
 31. Casey P.B., Gosden E., Blakey L. Thopmpson J.P., Vale J. A.: Plasma pralidoxime concentration following bolus injection and continous infusion. Przeg. Lek., 1995, 52, 203.
 32. Castellani M.R., Auudisio R.A.: Early hepatobiliary examination in major hepatic resection for cancer of the liver. Eur. J. Nucl. Med., 1991, 18, 585.
 33. Chakravarty I: A study to correlate the toxicity of pesticide under malnourished condition by biochemical analysis. Congress of toxicology in developing countries. Cairo, Egypt, 19 - 23 November, 1995, OS 11. 5.
 34. Chan J.: Acute Tubular Necrosis Following Endosulfan Insecticide Poisoning: Author's Reply. Clin. Toxicol., 1995, 33, 377.
 35. Cheng TH., Holman BL.: Radionuclide assessment of Gaucher's disease. J. Nucl. Med. 1978, 19, 1333.
 36. Cholewa L.: Differences in numbers and in clinical pictures of mushroom poisonings hospitalized in the toxicological clinic in Kraków during the period 1967 - 1975. Acta Pharm. Toxicol., 1977, 41 supp. II, 543.
 37. Cholewa L.: Ostre zatrucia środkami ochrony roślin w regionie krakowskim. Stud. Mat. Monogr. IMP, Łódź, 1980, 1, 35.
 38. Cholewa L.: Zagadnienia informacji toksykologicznej w zatruciach pestycydami. Stud. Mat. Monogr. IMP, Łódź 1980, 1, 71.
 39. Chrostek-Maj J., Wiernikowski A., Caban J., Mossor-Ostrowska J.: Plazmafereza w leczeniu śpiączki wątrobowej. Pol. Tyg. Lek., 1992, 47, 257.
 40. Cornish H., Block W.: A study of carbon tetrachloride. the effect of carbon tetrachloride inhalation on rat serum enzymes. AMA Arch. Ind. Health, 1960, 21, 549.
 41. Cowling D.C.: Coagulation defect in liver disease. J. Clin. Path., 1956, 9, 347.
 42. Davis L.P., McCarrol K.: Correlative imaging of the liver and hepatobiliary system. Semin. Nucl. Med., 1994, 24, 208.
 43. Dyrbye M.: Clinical evaluation of hepatic scintigraphy. Acta Med. Scand. Suppl., 1979, 624, 88.

44. Eikman E.A., Mack G.A., Jain V.K., Madden J.A.: Computer-essisted liver-mass estimation from gamma camera images. *J. Nucl. Med.*, 1979, 20, 144.
45. Ellman G.L.: *Biochem. Pharmacol.*, 1961, 7, 88.
46. Ellenhorn M. J., Barceloux D.G.: *Pesticides. W: Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning.* Elsevier Science Publishing Company Inc., New York, 1988.
47. El-Mehy I. M.: Human poisoning cholinesterase inhibitor insecticides: Clinical and laboratory study. *Congress of toxicology in developing countries. Cairo, Egypt, 19 - 23 November, 1995, ES 1. 7.*
48. El- Sayed A. M.: Malathion administration and its effect on some liver and kidney functions. *Congress of toxicology in developing countries, Cairo, Egypt, 19 - 23 November, 1995, OS 1.5.*
49. Faff J.: Aktywność acetylocholinesterazy w ostrych i przewlekłych zatruciach inhibitorami fosfoorganicznymi. *Pol. Tyg. Lek.*; 1971, 26, 1089.
50. Fischer G.J., Staab E.V., Lesesne H.R., McCartney W.H.: Liver - spleen imaging in patients with subacute hepatic necrosis and chronic hepatitis. *Clin. Nucl. Med.*, 1980, 5, 13.
51. Fonseca C., Rosenthal L., Greenberg D., Hernandez M., Arzoumanian A.: Differential diagnosis of jaundice by ^{99m}Tc-IDA hepatobiliary imaging. *Clin. Nucl. Med.*, 1979, 4, 135.
52. Frei J.: The meaning of enzyme activity measurements in human tissues. *Enzymol. Biol. Clin.* 1970, 11, 3.
53. French S.: Acute and chronic toxicity of ethanol. *W: The Biology of Alcoholism Ed.: Kissin B., Bergleiter H. Plenum Press. New York, 1971, 1, 437.*
54. Friedmann M.L., Esposito F.L., Ostrum B.J. Cantor R.E., Sherman B.P.: Computerized tomography and radionuclide scanning in hepatic disease a retrospective study. *Clin. Nucl. Med.* 1978, 3, 318.
55. Futagami K., Otsubo K.: Acute Organophosphate Poisoning after Disulfoton Ingestion. *Clin. Toxicol.*, 1995, 33, 151.
56. Ganier R.: Acute Tubular Necrosis Following Endosulfan Insecticide Poisoning. *Clin. Toxicol.*, 1995, 33, 375.
57. Giang P.: Organophosphorus Insecticides. *W: Methods of Enzymatic Analysis Ed.: Bergmeyer H. Verl. Chemie-Acad.Press Stuttgart, 1965, 617.*
58. Glenn Sipes I.: Mechanism of interactive hepatotoxicity: how one chemical influences the toxicity of another. *Congress of toxicology in developing countries. Cairo, Egypt, 19 - 23 November, 1995, PL 53.*
59. Goyal M., Ozgen P., Alavi A.: Value of cholecystokinin pretreatment in morphine augmented cholescintigraphy for diagnosis of acute cholecystitis. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1995, 22, 922.
60. Goldman J.M., Kowalec J.K.: Hepatic abscess and osteomyelitis from *Klebsiella pneumoniae*. *JAMA*, 1978, 240. 2660.
61. Gonciarz Z.: *Choroby wątroby i dróg żółciowych. W: Choroby wewnętrzne. PZWL, Warszawa 1982, 370.*
62. Gonciarz Z, Konturek S.: *Choroby wątroby i dróg żółciowych. W: Nauka o chorobach wewnętrznych. PZWL, Warszawa, 1989, 238.*
63. Goris M., L.: The detection of hepatic metastases using liver scintigraphy: A comparison to transmission transaxial computed tomography and ultrasonography. Sensitivity and specificity of common scintigraphic procedures. *A Review of Clinical Efficacy. Year Book Medical Publishers, INC., Chicago, 1986, 93.*
64. Gossel T., Bricker J.: *Principles of Clinical Toxicology.* Raven Press, New York, 1990.

65. Grabowska Z., Królicki L.: Radioizotopowe rozpoznanie naczyniaków wątroby - porównanie metody z zastosowaniem znakowanych erytrocytów oraz albuminy. *Probl. Med. Nukl.*, 1994, 8, 15.
66. Grigovich In., Ioffe V.G., Derbenev V.V.: The diagnosis of obstructive cholangiopathy in newborn infants. *Khirurgiia Mosk.*, 1992, 65.
67. Groszek B.: Znaczenie hemoperfuzji w leczeniu ostrych zatruc pestycydami fosforoorganicznymi. IV Symp. "Postęp toksykologii klinicznej - Zatrucia lekami. Red.: A. Wiernikowski. Kl. Toks. AM, Woj. Komisja d/s Narkomanii, Kraków, 1992, 35.
68. Groszek B., Chrostek-Maj J., Zając J.J., Kała M., Dudek J.: Hemoperfuzja w leczeniu ostrych zatruc pochodnymi kwasu karbaminowego. II Symp. "Postęp toksykologii klinicznej - XX lat działalności Kliniki Toksykologii Akademii Medycznej w Krakowie". Red.: J. Pach, A. Wiernikowski. Kl. Toks. AM, Kraków, 1986, 50.
69. Groszek B., Pach J., Bogusz M.: Zastosowanie hemoperfuzji w leczeniu ostrych zatruc związkami fosforoorganicznymi drogą doustną. *Pol. Tyg. Lek.*, 1987, 42, 318.
70. Groszek B., Pach J., Kłys M.: Intermediate syndrome in acute fenitrothion poisoning. *Przeg. Lek.*, 1995, 52, 271.
71. Grushka A., Galambos J.T.: Clinical value of liver scans. *Am. J. Gastroenterol.*, 1978, 70, 61.
72. Hallen A., Nilsson I.M.: Coagulation studies in liver disease. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, Stuttgart, 1964, 9, 51.
73. Hanke J.: Próba oceny stopnia uszkodzenia ustroju na podstawie testów enzymatycznych. *Med. Pracy*, 1963, 3, 223.
74. Hanke J.: Znaczenie diagnostyczne określania zespołu niektórych enzymów surowicy w najcięższych przypadkach zatruc. *Med. Pracy*, 1969, 20, 18.
75. Hanke J., Lutz W.: *Biochemia, toksykologia i diagnostyka laboratoryjna wątroby*. Łódź, 1986.
76. Hartleb M., Nowakowska-Dulawa E., Dziurkowska-Marek A., Kłoc T., Ziaja K.: Metody izotopowe w diagnostyce niedrożności żyły wrotnej. *Wiad. Lek.*, 1993, 46, 305.
77. Hed R.: Studies on serum transaminase activity in chronic alcoholism. *Acta Med. Scand.*, 1959, 164, 161.
78. Hess B.: *Enzymes in Blood Plasma*. Acad. Press. New York - London, 1963.
79. Houston A.S., Macleod M.A.: Processing of liver dynamic studies with technetium-labelled sulphur colloid. *Br. J. Radiol.*, 1980, 53, 87.
80. Indulski J., Szucki B., Dudek B.: Zarys problemów i koncepcja badań neurobehawioralnych skutków przewlekłego narażenia na pestycydy fosforoorganiczne. *Stud. Mat. Monogr.* Łódź, 1993, 40, 7.
81. Indulski J. *Biomarkery i ocena ryzyka. Pojęcia i zasady. Kryteria zdrowotne środowiska*. Łódź 1995, 155, 39
82. Jabłońska-Kaszewska L., Rynkiewicz H., Brzozowski J.: Przydatność scyntygrafii w ocenie zmian wątrobowych w porfirii późnej skórnej. *Pol. Tyg. Lek.*, 1979, 34, 481.
83. Jaeger K.: Aldrin, Dieldrin, Endrin and Telodrin. Elsevier Publ. Co, Amsterdam, 1970.
84. Jakubowska M.: *Laboratoryjna diagnostyka ostrych zatruc*. Łódź, 1984.
85. Jakubowski W., Pertyński T.: Sekwencyjna scyntygrafia wątroby i dróg żółciowych za pomocą ^{99m}Tc-HIDA. *Kliniczne zastosowanie i opis metody*. *Pol. Przegł. Rad. Med. Nukl.*, 1979, 43, 379.
86. Jasiński W, Chomski A., Górowski T.: *Scyntygrafia kliniczna*. PZWL, Warszawa, 1971
87. Jenner R.E., Howard E.R., Clarke M.B., Barrett J.J.: Hepatobiliary imaging, the use of ⁹⁹Tcm-pyridoxylidene glutamate scanning in jaundiced adults and infants. *Br. J. Radiol.*, 1978, 51, 862.

88. Jenner R.E., Howard E.R., Clarke M.B., Barrett J.J.: Hepatobiliary imaging, a comparison of ⁹⁹Tc-m-dihydrothioic acid and ⁹⁹Tc-pyridoxylidene glutamate in the nonjaundiced patient. *Br. J. Radiol.*, 1978, 51, 858.
89. Kamenczak A.: Ocena zagrożenia ostrymi zatruciami substancjami chemicznymi mieszkańców Krakowa w latach 1983 - 1987. *Folia Med. Crac.*, 1990, 31, 169.
90. Kaplan W.D., Drum D.E., Lokich J.J.: The effect of cancer chemotherapeutic agents on the liver-spleen scan. *J. Nucl. Med.* 1980, 21, 84.
91. Kaplowitz N.: Drug induced Hepatotoxicity. *Current Hepatology*. Ed. Gitnick G.: Year Book Medical Publishers, INC. Chicago, London, 1984, 6, 239
92. Kapuściński J., Liniecki J., Brykalski D., Ogiński M., Okruszek A.: Porównawcza, doświadczalna ocena przydatności kompleksu ^{99m}Tc-PTP i koloidu siarczkowego do scyntygrafii wątroby. *Probl. Med. Nukl.*, 1988, 2, 122.
93. Kapuściński J., Kuroszyk J., Liniecki J., Bieńkiewicz M.: Wpływ ostrego zatrucia królików czterochlorkiem węgla na czas transportu i klirensu osocza z ^{99m}Tc-mebrofeniny (^{99m}Tc-MBF). *Probl. Med. Nukl.*, 1990, 1, 18
94. Karran S.J., Eagles C.J., Fleming J.S., Ackery D.M.: In vivo measurement of liver perfusion in the normal and partially hepatectomized rat using Tc-^{99m} sulfur colloid. *J. Nucl. Med.*, 1979, 20, 26.
95. Kassura B., Januszkiewicz J.: Choroby zakaźne i inwazyjne. PZWL, Warszawa, 1988.
96. Khuroo M.S., Detta D.V.: The hepatic scintigraphy in Budd - Chiari syndrome: diagnostic value and further observations on the pathogenesis of the abnormal findings. *J. Assoc. Physicians India*, 1979, 27, 795.
97. Kłys M.: Analiza Toksykologiczna w zatruciach inhibitorami cholinesteraz. Rozprawa habilitacyjna CM UJ, Kraków 1994.
98. Kłys M., Baran E., Groszek B., Pach J.: Zatrucia pestycydem fosfoorganicznym chlorfenwinfossem z przeżyciem i ze skutkiem śmiertelnym. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 1989, 34, 199.
99. Kłys M., Groszek.: A study on the clinical aspects of cholinesterase inhibitor poisonings. *Przeg. Lek.*, 1995, 52, 199.
100. Kłys M., Groszek B., Gross A., Panasiuk L.: Problemy orzecznicze i kliniczne w zatruciach fozalonem. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 1991, 41, 258.
101. Kłys M., Groszek B., Nitecki J.: Problemy kliniczne i orzecznicze w ostrych zatruciach dimetoatem. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 1990, 40, 157.
102. Kłys M., Kosuń J., Pach J., Kamenczak A.: Carbofuran poisoning of pregnant women and foetus per ingestion. *Forensic Sci.*, 1989, 34, 1413.
103. Knapik Z.: Zarys chorób wątroby. PZWL Warszawa, 1980.
104. Koblik P.D., Hornof W.J.: Use of technetium-^{99m} sulfur colloid to evaluate changes in reticuloendothelial function in dogs with experimentally induced chronic biliary cirrhosis and portosystemic shunting. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, 56, 688.
105. Kokot F.: Diagnostyka różnicowa objawów chorobowych. PZWL, Warszawa 1990, 625.
106. Kokot F.: Diagnostyka różnicowa objawów chorobowych. Gammaglutamylotranspeptydaza. PZWL, Warszawa 1990, 661.
107. Kono A., Maeda T., Karube Y., Shickawa H., Matsushimo Y.: Complex formed from 3-hydroxy-4-formylpyridine, glutamic acid and technetium - a possible cholescintigraphic agent. *J. Nucl. Med.*, 1979, 20, 39.
108. Krawczyński J.: Podstawy diagnostyki enzymologicznej. *Diagn. Lab.*, 1971, 7, 321.
109. Kroch S, Wiernikowski A., Wojdyła Z.: Ostre zatrucia chloroformem. *Stud. Mat. Monogr.*, Łódź, 1982, 2, 197.
110. Kuni C.C., Klingensmith W.D.: Renal uptake of ^{99m}Tc-sulfur colloid in liver transplant patients. *Clin. Nucl. Med.*, 1979, 4, 335.

111. Lachowicz L.: Wątroba i wydzielanie żółci. Podstawy Fizjologii Lekarskiej. PZWL, Warszawa, 1994.
112. Lahman B., Sińczuk- Walczak H.: Przypadek ciężkiej polineuropatii po przebytych zatruciu pestycydem fosforoorganicznym. Med. Pracy, 1990, 5, 360.
113. Lasch H.C., Roka L.: Zur Prothrombinbildung in der Leber. Hoppe-Seyler's Z.Physiol. Chež., 1953, 294, 30.
114. Lass P.: Medycyna nuklearna w codziennej praktyce lekarskiej. Diagnostyka izotopowa chorób przewodu pokarmowego. Gdańsk 1994, 43.
115. Leen E., Goldberg J.A., Anderson J.R., Robertson I., Moule B.: Hepatic perfusion changes in patients with liver metastases: comparison with those patients with cirrhosis. Gut., 1993, 34, 554.
116. Lehman H., Klein U.E., Stutte H.J.: Die Lebervenenverschlusskrankheiten Klinik und Diagnostic dess Budd-Chiari Syndroms. Schweiz Med. Wochenschr., 1980, 110, 314.
117. Lima S.: Poisoning due to illegal use of carbamates as a rodenticide in Rio de Janeiro. Clin. Toxicol., 1995, 33, 687.
118. Lima J, Sankaran G.T.: Effects of ingesting chronic ethanol or choline deficient diet on liver function in rats. Eur. J. Nucl. Med., 1992, 19, 606.
119. Line B.R., Herrmannsdoerfer A.J.: Premortem biodistribution of radioactivity in the rat: measurement of blood and tissue activity of tracers used in clinical imaging studies. Lab. Anim. Sci., 1994, 44, 495.
120. Lorgue G.: Recent Data Concerning Pesticides in Veterinary Clinical Toxicology. Vet. Hum. Toxicol., 1987, 29, 16.
121. Luming M., Koch M., Abet L, Wolff U., Wenig B.: The accuracy of the imaging procedures (sonography, MRI, CT, angio-CT, Nuclear medicine) in characterizing liver tumors.. Rofo. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr., 1991, 154, 398.
122. Madacsy L., Velosy B., Lonovics J., Scernay L.: Evaluation of results of the prostigmine-morphine test with quantitative hepatobiliary scintigraphy: a new method for the diagnosis of sphincer of Oddi dyskinesia. Eur. J.Nuc. Med. 1995, 22, 227.
123. Margouleff D., Harper R.G., Kenigsberg K., Horn D., Sia C.G.: Sequential scintigraphy of the hepatosplenic system of esophopagus conjoined twins. J. Nucl. Med. 1980, 21, 246.
124. Marrs T., C.: Peripheral and central neurological effects of non-classicaly neuropathic organophosphates. Przeg. Lek., 1995, 52, 198.
125. Marrubini M.B., Laurenzi R.G., Uccelli P.: Pesticidi. W: Intossicazioni acute. Meccanismi, diagnosi e terapia. OEMF S.p.a., Milano, 1989, 973.
126. Masayuki I.: Application of biological monitoring to the diagnosis of poisoning. Clin. Toxicol., 1995, 33, 617.
127. Matthew H., Lawson A.: Treatment on Common Acute Poisonings. E.S. Livingstone, Edinburgh, 1970.
128. Maziarz Z. Małkowski B.: Wartość diagnostyczna dynamicznej angioscintygrafii wątroby. Probl. Med. Nukl., 1994, 8, 111.
129. Mendoza C., Wales P., McLeod H., McKinley W.: Enzymatic detection of ten organophosphorus insecticides and carbaryl on thin-layer chromatograms. The Analyst., 1968, 93, 34.
130. Mielcarek W, Konieczny W.: Użyteczność badania techniką SPECT w ocenie stopnia uszkodzenia mięszu wątroby. Probl. Med. Nukl., 1994, 8, 15.
131. Milewski M: Toksyczne uszkodzenie wątroby. Zarys gastrologii i hepatologii. PZWL, Warszawa, 1994, 347.
132. Miller M.: Elementy statystyki medycznej. PZWL, Warszawa, 1978.

133. Mitka A., Pach J., Bogusz M., Pach D.: Ocena zagrożenia ostrymi zatruciami substancjami chemicznymi mieszkańców Krakowa w latach 1981 - 1985. II Symp. "Postęp toksykologii klinicznej - XX lat działalności Kliniki Toksykologii Akademii Medycznej w Krakowie". Red J. Pach, A. Wiernikowski. Kl. Toksykol., Kraków 1986, 132.
134. Molenda J., Brykalski I.: Przydatność cholescyntygrafii przy użyciu 99 mTc-mebrofeniny do wykrywania zaburzeń drożności dróg żółciowych. Pol. Tyg. Lek., 1992, 47, 177.
135. Monchy J.: Treatment of severe Parathion Intoxication. Vet.Hum. Toxicol., 1979, 21, 115.
136. Morita H., Nakajima T.: Sarin poisoning in Matsumoto Japan. Lancet, 1995, 346, 290
137. Naik Y. S.: The effect of pesticides on the glutathione S-transferase of aquatic snail species. Congress of toxicology in developing countries. Cairo, Egypt, 19 - 23 November, 1995, OS 14.
138. Neirinck R.D., Holman L.B., Davis M.A.: Tantalum 178 labeled agents for lung and liver imaging. J. Nucl. Med., 1979, 20, 1176.
139. Niewiadomski T, Ryba E.: Promieniowanie jonizujące, jego źródła i skutki. Instytut Fizyki Jądrowej. Kraków, 1994
140. Nowak N., Rudzik., Bielecka W.: Zarys Medycyny Nuklearnej. Katowice 1994. Śląska AM.
141. Ozelmas U.: The effects of malathion on deaf Lizards (Iacareta Parva, Boulenger 1887). Congress of toxicology in developing countries. Cairo, Egypt, 19 - 23 November, 1995, P 32.
142. Pach J.: Metody oceny uszkodzeń narządowych w ostrych zatruciach. II Symp. "Postęp toksykologii klinicznej - XX lat działalności Kliniki Toksykologii Akademii Medycznej w Krakowie", Red. J. Pach, A. Wiernikowski. Kl. Toksykol., Kraków, 1986, 57.
143. Pach J.: Przydatność oznaczenia elektrolitów w rozpoznawaniu i leczeniu ostrych zatruc. Przeg. Lek., 1987, 44, 708.
144. Pach J.: Usefulness of scintigraphic examination and enzymatic tests for assessing hepatotoxic action of carbon monoxide in acute poisoning. Acute Poisonings: An Inercountry Review - Bulgaria, Czechoslovakia, Greece, Hungary, Malta, Poland, Portugal, Romania, Turkey, Yugoslavia. UNDP/WHO Project on European Cooperation on Environmental Health Aspects of the Control of Chemicals. Łódź, 1988, 18.
145. Pach J.: The role of clinical toxicology in the evaluation of health problems connected with the influence of chemical compounds on the inhabitants of Kraków. Przeg. Lek. 1995, 52, 241.
146. Pach J.: Wątroba. W: Toksykologia przemysłowa. Tom. I. Toksykometria i toksykologia narządowa. Red. J. K. Piotrowski, Z. Byczkowska. IMP, Łódź, 1993, 211.164.
147. Pach J., Bogusz M., Cholewa L., Szybiński Z., Czeczółko B., Skórzyńska K.: Stężenie rtęci w płynach ustrojowych a uszkodzenie narządowe u pracowników przewlekle narażonych na działanie par rtęci. Pol. Tyg. Lek., 1980, 35, 205.
148. Pach J., Bogusz M., Próchnicka B., Smoleński O.: Ostre zatrucia Euparenem przez skórę i drogą wziewną. Arch. Med. Sąd. Krym., 1981, 31, 155.
149. Pach J., Bogusz M., Huszno B., Szybiński Z., Groszek B.: Dynamika zmian scyntygraficznych i biochemicznych wskaźników wydolności wątroby u pracowników przewlekle narażonych na działanie par rtęci. V Sympozjum Toksykologiczne, 1979, 139.
150. Pach J., Cholewa L., Prochowska K., Koczur A.: The epidemiology of acute poisonings in the Kraków region. Acta Pharmacol. Toxicol., 1977, 41, suppl. 2, 528.

151. Pach J., Groszek B.: Rola toksykologii klinicznej w ocenie problemów zdrowotnych związanych z oddziaływaniem substancji chemicznych na człowieka. IV Symp. "Postęp toksykologii klinicznej - Zależność lekowa" Red.: A. Wiernikowski. Kl. Toks. AM, Woj. Komisja d/s Narkomanii, Kraków, 1992, 11.
152. Pach J., Groszek B., Bogusz M.: Haemoperfusion in treatment of acute poisoning with organophosphate pesticides. *Mat. Med. Pol.*, 1987, 19, 2, 118.
153. Pach J., Groszek B., Bogusz M., Huszno B., Czeczótka B.: Ostre wymuszone zatrucia środkami wybuchowymi drogą doustną. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 1980, 30, 321.
154. Pach J., Groszek B., Huszno B., Szczudrawa J., Kroch S.: Ostre zatrucie czterochlorkiem węgla i trójchloroetylenem drogą wziewną i przez skórę. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 1981, 31, 73.
155. Pach J., Huszno B., Szpak D.: The assessment of the condition of the liver in patients chronically exposed to mercury compounds in the place of settlement. *Przeg. Lek.* 1995, 52, 260.
156. Pach J., Huszno B., Bogusz M., Szybiński Z., Szczudrawa J., Dura K., Młodkowska K., Groszek B., Kroch S.: The hepatotoxicity of mercury vapours in the light of biochemical, scintigraphic and morphological data. *Mat. Med. Pol.*, 1985, 17, 23.
157. Pach J., Huszno B., Szpak D., Pach D., Winnik L., Kamenczak A.: The assessment of the condition of the liver in patients chronically exposed to mercury compounds in the place of settlement. *Przeg. Lek.*, 1995, 52, 260.
158. Pach J., Kamenczak A., Pach K., Marek Z., Winnik L.: The evaluation of the threat of acute chemical compound poisonings among the adult inhabitants of Kraków in years 1983 and 1993. *Przeg. Lek.*, 1995, 52, 243.
159. Pach J., Kamenczak A., Pach D.: Risk assessment model used in acute poisoning by the Department of Toxicology, Kraków. *Bull. de la Societe des Sci. Med. du Grand-Duche de Luxemburg* 1990, 226.
160. Pach J., Kuśmiderski J., Czeczótka B., Kamenczak A., Pokorska M.: Toksyczne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu ostrego zatrucia minią. *Pol. Tyg. Lek.*, 1991, 46, 452.
161. Pach J., Kuśmiderski J., Pach D., Mitka A.: Computed tomography of brain in acute intoxication by cholinesterase inhibitors. *Vet. Hum. Toxicol.* , 1987, 29, suppl. 2, 139.
162. Pach J., Macheta A., Próchnicka B.: Ostre zatrucia glikolem etylenowym. *Arch. Med. Sąd.*, 1981, 31, 308.
163. Pach J., Marek Z., Mitka A., Pach K., Bogusz M.: Zachorowania i zgony z powodu ostrych zatruc wśród dzieci i dorosłych mieszkańców Krakowa. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 1986, 36, 45.
164. Pach J., Pawlicki R., Groszek B., Kamenczak A.: Toxic hepatic lesion in acute plumboplumbic oxide poisoning. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 1992, 42, 266.
165. Pach J., Szpak D., Huszno B., Groszek B., Kamenczak A.: Stężenie rtęci w krwi a uszkodzenie wątroby u ludzi przewlekle narażonych na działanie związków rtęci w miejscu zamieszkania. IV Symp. "Postęp toksykologii klinicznej - Zależność lekowa" Red. A. Wiernikowski. Kl. Toksykol. AM, Woj. Komisja d/s Narkomanii, Kraków, 1992, 51.
166. Pach J., Wiernikowski A.: *Klinika ostrych zatruc. Zarys praktyczny dla studentów medycyny i lekarzy.* AM, Kraków, 1989.
167. Pach J., Wiernikowski A., Groszek B., Chrostek-Maj J.: *Klinika i leczenie ostrych zatruc związkami fosfoorganicznymi i karbaminianami. Pestycydy*, 1987, 3, 99.
168. Pach J., Wiernikowski A., Żulikowska E.: Ultrasonografia wątroby w zatruciu muchomorem sromotnikowym. *Probl. Higieny*, 1992, 36, 71.

169. Pach J., Wołek E., Panas M., Czczótko B., Huszno B., Sołtycka M.: Bewertung des Gesundheitszustandes bei ständiger Einwirkung von Styren am Arbeitsplatz. Beiträge zur Diagnose und Therapie von Intoxikationen. Ed: von R.K. Müller, Abt. für Toxikologische Chemie des Inst. für Gerchtlche Medizin der Karl-Marx-Universität, Leipzig, 1985, 94.
170. Pach J., Wiernikowski A.: Insektycydy fosforoorganiczne i karbaminiany. Klinika ostrych zatruc, Kraków 1989, 272.
171. Parker G., Burke T.: Technetium -99m- Medronate Uptake in Hepatic Necrosis Associated with Budd-Chiari Syndrome. J. Nucl. Med., 1992, 33, 1390.
172. Pauwels S., Steels M., Piret L.: Clinical evaluation of Tc99m-diethyl-IDA in hepatobiliary disorders. J. Nucl. Med., 1978, 19, 783.
173. Pawlicki R., Wiernikowski A., Cichocki T., Bogdał J.: Ostre zatrucia czterochlorkiem węgla - ultrastruktura hepatocytów w okresie klinicznego wyleczenia. Stud. Mat. Monogr. IMP, Łódź, 1982, 2, 134.
174. Pertyński T., Brykalski D., Joss A.: Wartość diagnostyczna HIDA-99mTc w ocenie czynności wątroby i efektów zabiegów operacyjnych na drogach żółciowych. Pol. Przegl. Radiol. 1979, 43, 303.
175. Petrini J., Stolz A., Kaplowitz N.: Drug Metabolism and Drug-Induced Liver Injury. W: Current Hepatology, Ed.: Gitnick G, Year Book Medical Publishers, INC, Chicago, 1984, 4, 247.
176. Pfab R., Felgenhauer N., Zilket Th., Mast U., Thiermann H., Eyer P.: Pharmacokinetics and laboratory findings during continuous infusion of obidoxime and atropine in a patient with severe oxydeneton-methyl poisoning. Przegl. Lek., 1995, 52, 202.
177. Piotrowski J., Zareba G.: Aktywne metabolity: wiązanie kowalencyjne. Działanie toksyczne wolnych rodników. W: Podstawy toksykologii, Łódź 1992, CC 90, 93.
178. Plaa G., Hewitt W.: Toxicology of the liver. Target organ toxicology series, Raven Press, New York, 1982.
179. Podolak M.: Aktywność cholinesterazy we krwi jako wskaźnik przewlekłego narażenia pracowników zatrudnionych przy produkcji związków fosforoorganicznych. Stud. Mat. Monogr. 1993, 40, 34.
180. Popiela T., Szybiński Z., Wędrychowicz A., Huszno B., Stachura J., Dura K., Billewicz O.: Wyniki badań klinicznych u pracowników narażonych na działanie chlorku winylu. Przegl. Lek., 1979, 36, 651.
181. Quereshi H., Kamal S., Khan R.A., Zuberi S.J., Alam S.E.: Differentiation of cirrhotic Vs idiopathic portal hypertension using 99mTc-Sn colloid dynamic and static scintigraphy. JPMA J.Pak. Med. Assoc., 1991, 41, 126.
182. Radwan M.W.: Jakość statystycznych obrazów scyntygraficznych przetwarzanych w systemach minikomputerowych macierzami o różnej liczbie elementów. Pol. Przegl. Radiol. 1979, 43, 322.
183. Radioterapia i diagnostyka radioizotopowa. Red. Z. Toth, PZWL, Warszawa, 1980.
184. Raffle P., Lee W.: Hunter's diseases of occupations. Cholinesterase enzymes. Hodder and Stoughton, London, 1987, 331.
185. Rajvanshi P., Bhargava K., Palestro C., Gupta S.: Nuclear Medicine approaches for analyzing liver repopulation with transplanted hepatocytes. Eur. J. Nucl. Med., 1995, 22, 922.
186. Raymond S.K., Chan J.: Acute Tubular Necrosis Following Endosulphan Insecticide Poisoning. Clin. Toxicol., 1995, 33, 67.
187. Rubinstein M., Urbain D.: Prognostic value of various liver tests in alcoholic liver cirrhosis. Nuc. Med., 1987, 26, 131.
188. Saha G.B.: Fundamentals of nuclear pharmacy, Springer-Verlag New York, Heidelberg, Berlin, 1979, 205.

189. Schmidt E., Schmidt F.: Enzym activities in human liver. *Enzymol. Biol. Clin.* 1970, 11, 67.
190. Schmidt E., Schmidt F.: *Enzym-Fibel*. Boehringer GmbH, Mannheim, 1971.
191. Serdiuk V.A., Novopashennaia V.V.: Liver function in diabetics with secondary sulfanilamide resistance (based on the data from dynamic hepatobiliary scintigraphy). *Vrach. Delo.*, 1991, 76.
192. Sińczuk- Walczak H.: Stan układu nerwowego u pracowników zatrudnionych przy produkcji pestycydów fosforoorganicznych. *Med. Pracy*, 1990, 4, 238.
193. Sowa J., Huszno B., Szybiński Z.: Porównanie rozpoznań laparoskopowych i scyntygraficznych w chorobach wątroby. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1979, 2, 143.
194. Stachura J., Dura K.: Histopatologiczny obraz punktatów wątroby osób wybranych z grupy dużego narażenia na chlorek winylu. *Pamiętnik Krajowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Medycyny Pracy*, Łódź, 1981, 199.
195. Starek A.: Środki ochrony roślin - pestycydy. W: *Chemiczne substancje toksyczne w środowisku i ich wpływ na zdrowie człowieka*. Red. Gumińska M. PAN, Kraków, 1990.
196. Sty J.R., Babbitt D.P., Squires W.: Tc-99m-IDA hepatobiliary imaging: a fractured liver. *Clin. Nucl. Med.*, 1979, 4, 493.
197. Sudandara Priya E. J.: Genotoxic effects of an organophosphorous pesticide. *Congress of toxicology in developing countries*. Cairo, Egypt, 19 - 23 November, 1995, P 26.
198. Sych M., Pach J., Macheta A.: Rozwój intensywnej terapii toksykologicznej w Krakowie w latach 1966 - 1985. *Mat. Nauk. Symp. "Historia anestezjologii w Polsce. Kat. i Zakł. Anestezjol. i Intens. Terapii AM*, Kraków, 1986, 190.
199. Szczeklik E.: *Enzymologia kliniczna*. PZWL, Warszawa, 1974.
200. Szego T., Buchpiguel C.A. , Ropollo V.: Scintigraphic evaluation of the gallbladder function in patients submitted to vagotomy using 99mTc-DISIDA. *Eur.J.Nucl. Med.*, 1991, 18, 585.
201. Szybiński Z., Popiela T.: Zastosowanie modeli wieloetapowych badań dla wczesnego wykrywania skutków przewlekłego działania par chlorku winylu i rtęci. *Med. Pracy*, 1978, 29, 371.
202. Świądczak Cz., Słomiński M.: Cholangioscintygrafia w ocenie refluksu dwunastniczo-żółdkowego u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego. *Probl. Med. Nukl.*, 1994, 8, 15.
203. Taylor T.V.: Non-invasive investigation of the upper gastrointestinal tract using technetium-99m. *ANN.R.Coll.Surg. Engl.*, 1979, 61, 37.
204. Thijs L.G. Heidendal G.A., Huijgens P.C., Mol J.J., Verkuyl M.: The use of nuclear medicine procedures in the diagnosis of Budd-Chiari syndrome. *Clin. Nucl. Med.*, 1978, 3, 389.
205. Toth Z.: Wątroba i drogi żółciowe. *Medycyna nuklearna*, PZWL, Warszawa 1983, 386.
206. Toth Z., Przedlacki J.: Scyntygrafia wątroby. *Atlas scyntygrafii klinicznej*. PZWL, Warszawa, 1972, 130.
207. Tsuda T.: Clinical evaluation of kinetic model for the quantification of liver function with Tc99m PMT and dynamic scintigraphy. *Nippon-Igaku-Hoshasen*, 1994, 54, 1030.
208. Turan Akay M.: Combined effects of endosulfan, dimethoate and carbaryl on male rats. *Congress of toxicology in developing countries*. Cairo, Egypt, 19 - 23 November, 1995, P 36.
209. Tyrakowska B.: Recent insight into the structure-function relations in biotransformations catalysed by cytochrome P-450. *Acta Pol. Toxicol.*, 1995, 3, 1.
210. Wang S., J., Lin W., Y., Min-Non Chen.: Biodistribution of rhenium- 188 Lipiodol infused via the hepatic artery of rats with hepatic tumors. *Eur. J. Nuc. Med.*, 1996, 23, 13.

211. Wang S.J., Lin W.Y.: Preparation of biodistribution of ytterium-90 Lipidol in rats following hepatic arterial injection. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1995, 22, 233.
212. Wang S.J., Lin C.H.: Changes in hepatic perfusion index after embolization of hepatoma. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1992, 19, 606.
213. Waxman A.D.: Nuclear oncology. *Curr. Opin. Radiol.*, 1991, 3, 871.
214. Wasnisch R., Glober G., Hayashi T., Vicher T., Yeh.: Simple computer quantitation of spleen-to-liver ratios in the diagnosis of hepatocellular diseases. *J. Nucl. Med.*, 1979, 20, 149.
215. Weber H., Wegmann T.: *Atlas der klinischen Enzymologie*. G. Thieme Verl., Stuttgart, 1968.
216. Weissmann H.S., Sugarman L.A., Frank., Freeman L.M.: Serendipity in technetium-99m dimethyl iminodiacetic acid cholescintigraphy: diagnosis of nonbiliary disorders in suspected acute cholecystitis. *Radiology*, 1980, 135, 449.
217. Wiernikowski A., Groszek B., Chrostek-Maj J.: Ciężkie zatrucie Lebaycidem wyleczone siarczanem atropiny w łącznej dawce 42 500 mg. *Przeg Lek.*, 1983, 40, 407.
218. Wiernikowski A., Trela F.: Kliniczna i anatomo-patologiczna analiza zgonów z powodu ostrych zatruc w Krakowie w latach 1968 - 1977. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 1983, 33, 211.
219. Wiernikowski A., Wsołek A.: Zaburzenia psychiczne w ostrych zatruciach pestycydami fosforoorganicznymi. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 1977, 32, 1565.
220. Wiernikowski A., Wsołek A.: Zaburzenia psychiczne w ostrych zatruciach pestycydami fosforoorganicznymi w okresie ostrego zatrucia i po wyleczeniu. *Stud. Mat. Monogr. IMP, Łódź*, 1980, 1, 138.
221. Willis A.: Prolonged Coma from Organophosphate Poisoning Responsive to Pralidoxime Therapy. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1982, 24, 37.
222. Wojdyła Z.: Ocena stanu zagrożenia pracowników przewlekle zawodowo narażonych na pestycydy w świetle analizy epidemiologicznej pacjentów Poradni Zatruc w Rolnictwie. *Pam. III Kraj. Zj. Pol. Tow. Med. Pracy. IMP, Łódź*, 1981, 3, 783.
223. Wojdyła Z., Sterecki M.: Rodzaj i zakres opieki medycznej nad pracownikami przewlekle zawodowo narażonymi na pestycydy w województwie m. krakowskim. *Stud. Mat. Monogr. IMP, Łódź*, 1980, 1, 84.
224. Vale A.: Oximes - useless and harmful?. *Przeg. Lek.* 1995, 52, 201.
225. Vale A.: The future of clinical toxicology in Europe. *Przeg. Lek.* 1995, 52, 239.
226. Vanhaeverbeek D.M., Binon J-P., Basseur P., Calley R., Badoux M.: Emission Tomography for Assessment of Diffuse Alcoholic Liver Disease. *J. Nucl. Med.*, 1992, 33, 1337.
227. Vesell E. Ed.: Multiple Molecular Forms of Enzymes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1968, 151.
228. Zaorska-Rajca J., Pięcińska T.: Cholescintygrafia w diagnostyce zespołów bólowych po operacji woreczka żółciowego. *Probl. Med. Nukl.* 1994, 8, 15.
229. Zayed S. M. A. D.: Persistence of carbofuran residues in stored soyabeans and their biological significance. *Congress of toxicology in developing countries, Cairo, Egypt*, 19 - 23 November, 1995, OS 11.
230. Zegarski W., Kromowiecki A., Forycki Z.: Ostre zatrucia pestycydami w materiale oddziału ostrych zatruc w Gdańsku w latach 71 - 78. *Stud. Mat. Monogr. IMP, Łódź*, 1980, 39.
231. Zetterquist E., Francksen I.: Coagulation disturbances with manifest bleeding in extrahepatic portal hypertension and in liver cirrhosis. *Acta Med. Scand.*, 1963, 173, 753.
232. Zhu X.F., Harris A.G., Yong M.F., Shi Y. F.: Effect of octreotide on dynamic excretion of bile in Chinese acromegalic patients assessed by 99mTcEHIDA hepatobiliary scan. *Dig. Dis. Sci.*, 1994, 39, 284.

233. Zimmerman H.J.: Chemical hepatic injury and its detection. W: Toxicology of the liver. Ed: Plaa G.L., Hewilt W.R. Raven Press, N.Y. 1982.