

A Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: Ruzsnyák István ny. r. tanár.)

FEHÉRJEVIZELÉS KELETKEZÉSE A VESE TUBULARIS MEGBETEGEDESEIBEN.

Írta: Hámori Arthur dr. és Korányi András dr.

Bár a fehérjevizelés ma már nem vezetőtünet a vesebajok felszámolásában és megítélésében, mint *Bright* korában hitték, mégis általában ez az egyik legelső jelenség, amely az orvos figyelmét a vese megbetegedésére felhívja. Ezért tartottuk fontosnak, hogy a fehérjevizelés keletkezésével foglalkozzunk, annál is inkább, mert ez a vese kórtanának még tisztázatlan kérdése.

Mióta ismerjük azt a feltűnő eltolódást, amely a vérfehérjék összetételében különösen súlyos fehérjevizelésben létrejön és rendszerint nagy vízenyőképződéssel jár együtt, érthető, hogy sokan az ilyen nephroticus tünetcsoportot általános megbetegedésnek tekintik. *Munk* szerint a vesesejtek kóros állapota csak következménye annak, hogy a vérben ilyen elváltozások jöttek létre és azt hiszi, hogy a szervezet összes sejtjei betegek. Így lipoidnephrosis eseténél a test összes colloidjai megváltoznak, a gel állapotban levő colloidok a sol állapotban levő colloidok rovására felfszaporodnak, vagyis más szóval eltolódás jön létre a hydrophil és hydrophob csoport között. *Epstein* és *Löwenthal* a nephrosist elsődleges anyagcserezavarának fogják fel és diabetes albuminuricusról, illetve diabetes lipoidoproteinicusról beszélnek. Felfogásukhoz csatlakozik *Fahr* is, aki különösen a lipoid anyagcserezavar jelentőségét hangsúlyozza. *Epstein* szerint a serumalbumin olyan physiko-chemiailag közelebbről meg nem határozható átalakuláson megy keresztül, mintha az testidegen fehérjévé változnék; ezért választja ki a vese inkább a serumalbumint, ámbár ilyenkor a vérben globulin van legnagyobb mennyiségben, tehát ezen az alapon a vérfehérjék kóros megváltozása okozná a fehérjevizelést. *Aschoff* a szervezetnek fertőzéses eredetű toxicus bántalmára gondol. Ennek tulajdonítja a vérfehérjék elváltozását, amelynek csak következményeképpen betegszik meg a glomerulus és bocsájtja át a fehérjéket és a lipoidokat. *Schlayer* az általános toxikus érsérüléseket tekinti a betegség lényegének. *Stolte* és *Knauer* és az említett szerzők felfogásában is végeredményben az a közös

gondolat, hogy nephrosiban a fehérjevizelés a szervezet általános megbetegedésének csak egyik jele, illetőleg következménye, a vese kóros állapota pedig teljesen háttérbe szorul.

Rusznayák és *Németh* a fehérjevizelés keletkezését egészen más úton keresték. Évekkel ezelőtt kimutatták, hogy a *Sollmann*-féle izolált kutyavese-készítmény az átáramoltatott folyadékkal szemben ultrafilter. Azt találták ugyanis, hogy a glomerulusmembran sem az egészséges emberek, sem a nephrosiban szenvedő betegek vérsavóját nem bocsátja át. Továbbá megfigyelték azt is, hogy a vese át bocsátotta a serumfehérjéket, ha előzetesen olyan felületi feszültséget csökkentő anyagokkal mosták át, amelyeknek hatására *Szentgyörgyi* és *Brinkman* szerint a collodiumhártya is fehérjék számára átjárhatóvá vált. Ilyen anyagok voltak a digitonin, saponin és natriumoleinát. Ezekből a kísérletekből azt a következtetést vonták le, hogy a fehérjevizelés oka még nephrosiban sem kereshető a vérplasma fehérjeinek megváltoztatásában, hanem a glomerulusmembran kóros átteresztőképességében rejlik.

Ezek az egymásnak élesen ellentmondó felfogások adtak alkalmat arra, hogy a nephrosishoz társuló fehérjevizelés keletkezését más kiindulópontból világsítuk meg. Az említett kísérleti berendezés mellett *Rusznayák* és *Németh* vizsgálatait folytattuk, azzal a különbséggel, hogy nem egészséges, hanem előzőleg betegített veséket áramoltattunk át.

Mindenekelőtt kontrollképen *Rusznayák* és *Németh* kísérleteit megismételtük és teljesen hasonló eredményekhez jutottunk. Azután kezdtük meg saját vizsgálatainkat ugyanazzal a módszerrel, amellyel *Rusznayák* és *Németh* dolgozott, azzal a különbséggel, hogy a kutyákat kísérlet előtt két nappal testsúlykg.-ként 1 ccm. 1%-os uranyl-acetát oldattal i. v. megmérgeztük. Rövid idő múlva súlyos vese-laesiót állapítottunk meg; már az első-második napon a mérgezett állatok vizeletében nagymennyiségű fehérje jelent meg. Vizsgálatainkat megnehezítette az a körülmény, hogy az esetek egy részében a mérgezés első, illetőleg második napján anuria lépett fel és az állatok néhány nap múlva uraemiás jelenségek közt elpusztultak. Azokat a kutyákat, amelyeknél a fehérjevizelés mellett a mérgezés után 48 óra múlva is normalis diuresist észleltünk — amiről kateterezés útján győződöttünk meg — aether narkosisban a carotison át elvéreztettük és a bal arteria renalisba, vena renalisba és az uretherbe kanülöket kötöttünk be. Azután a vesét a kanülökkel együtt a kutyából eltávolítottuk és az arteria renalison keresztül teshőmérsékletre felmelegített Ringer-oldattal átáramoltattuk, amely 120 cm. magasban elhelyezett infuzios készülékből folyt ki. Az volt a szándékunk, hogy a vesét addig mossuk át, amíg az uretherből csepegő folyadék fehérjét nem tartalmaz. Meglepődve láttuk, hogy az a beteg vese, amelyik az élő állatban jól kiválasztotta a vizeletet, a kutyából való eltávolítás után teljesen anuriássá vált. További öt kísérletünkben ugyanazt találtuk; az a vese, amelyik az élő állatban

legfeljebb csak kis mértékben volt oliguriás, a testből eltávolítás után és az átáramoltatás során anuriásnak bizonyult. Egy esetben az átáramoltatás közben oly súlyos oliguriát észleltünk, hogy a Ringer-oldat csak minden 10-ik percben csöpögött az uretherből és így a vese kimosása teljesen kilátástalannak látszott. Nem egészen világos előttünk, hogy az eltávolított vesének ezt a sajátságos viselkedését mi okozza, talán érgörccsnek van szerepe, vagy annak, hogy a vese az átáramoltatás közben bizonyos mértékben megduzzad és összenyomódnak a vesecsatornácskák, amelyeknek az üregét a mérgezés következtében megduzzadt epithelsejtek amúgy is szűkítették.

Továbbiakban oly vesékkal kísérleteztünk, ahol a laesio nem fejlődött ki oly súlyos formában, hogy az anuria a vese kimosását megakadályozta volna. Ezeket a kísérleti feltételeket oly módon értük el, hogy a kutyákat subletalis adaggal: nem 1, hanem csak 0.8 ccm 1%-os uranylacetat oldattal mérgeztük meg testsúlykg.-ként és a mérgezés után már 16—20 óra múlva hozzáfogtunk az átáramoltatáshoz. A nagy fehérjevizelés, a vizeletüledék és később a vese szövettani képe alapján kifejlődött tubularis laesiót kétségen kívül megállapítottuk. Ilyen mérgezési feltételek mellett a vese kimosása minden nehézség nélkül sikerült. Kb. másfél óra múlva az uretherből csepegő Ringer-oldatban sulphosalicyllal csak minimalis opalescenciát észleltünk, úgy hogy gyakorlati értelemben fehérjementesnek lehetett tekinteni. Most a vesét tiszta Ringer-oldat helyett Ringer-oldattal ötszöröseire felhígított embersavóval kezdtük átáramoltatni. Először olyan savót használtunk, amely uraemiás betegről származott. Az átáramoltatás megkezdése után az uretherből kicsepegő folyadékban azonnal sok fehérjét lehetett megállapítani, amelynek mennyisége fokozatosan növekedett és néhány perc múlva sulphosalicyllal durva turószerű csapadékot adott. További kísérleteinkben teljesen hasonló eredményt kaptunk akkor is, ha a vesét normális embersavóval áramoltattuk át: az uránnal megmérgezett kutya veséje az egészséges ember savóját is átbocsátotta; tehát a fehérjevizelés keletkezésében a megbetegedett vesefilternek van döntő jelentősége.

Különösen fontos, hogy az említett vizsgálatokat lehetőleg gyorsan fejezzük be, mert a hosszú ideig tartó átáramoltatás a normális vesefiltert is károsítja, amely a serumfehérjéket nem tudja visszatartani, tehát az elhúzódo kísérletek eredményei nem megbízhatóak. Ez könnyen érthető abból a körülményből, hogy a vese minden beavatkozással szemben igen érzékeny és hogy az átáramoltatás 120 cm. magasságban levő infúziós készülékből történik, ami végeredményben a nyomás következtében a glomerulusmembran károsodására vezet. Tapasztalatunk szerint a kísérletet 10—15 percen belül be kell fejezni, miután az ureterből csepegő Ringer-oldat fehérjementesé vált, mert hosszabb idő múlva a készítmény felmondja a szolgálatot. Ez az idő teljesen elegendő a kísérlet keresztülviteléhez, mert a fehérje a savó átáramoltatása után azonnal megjelenik a kiválasztott folyadékban, ha a vese átteresztőképessége

kóros. Kísérleteink során azt a megfigyelést tettük, hogy a nyulak veséje a leírt vizsgálatokra teljesen alkalmatlan, mert az egészséges controll állatok veséje káliumbichromat mérgezés nélkül is átbocsátotta az embersavót. Ugy látszik a nyulak veséje érzékenyebb, mint a kutyák veséje, továbbá bizonyára szerepet játszik a rendszerünkben uralkodó nyomás is, amely a kisebb nyúlvesékhez képest túlságosan magas volt.

Habár ezek a kísérletek kétségtelenül bizonyítják, hogy nem a vérfehérjék megváltozása okozza a fehérjevizelést, hátramaradt annak a különös jelenségnek az értelmezése, amelyre *Epstein* egész felfogása támaszkodik: mi az oka annak, hogy a vese főképp albumint választ ki, habár ilyenkor a vér globulint tartalmaz legnagyobb mennyiségben. Ennek a kérdésnek a tisztázására alkalmasnak bizonyultak azok a vizsgálataink, amelyekben *Korányi Sándor* elgondolása szerint különböző idegen-fehérjék kiválasztását kísértük figyelemmel.

A veseműködés ultrafiltrációs elmélete szerint a glomenulus-membran nem bocsátja át a fehérjéket. A legutóbbi időben azonban *Bayliss* és társai kimutatták, hogy minden fehérje, amelynek molekula-súlya 70.000-nél kisebb, pl. a gelatina, Bence-Jones fehérje és tojásfehérje, a vizeletben kiválasztódik; csak a 70.000-nél nagyobb molekula-súlyu proteinek, ilyenek a serumfehérjék, edestin, casein és haemocyanin maradnak vissza a vérpályában. A kiválasztott idegenfehérje mennyiségére nitrogen meghatározás útján következtettek. Másutt részletesen ismertetet kísérleteinkben praecipitatio eljárásunkkal azt találtuk, hogy a parenteralisan bevitt fehérjék közül az ép vese a tojásfehérjét kiválasztja, a serumfehérjéket pedig nem. A két fehérjeféleség excretiójában észlelt különbséget *Bayliss* és társaival megegyezően a fehérje-molekulák különböző nagyságával magyaráztuk. Praecipitációs eljárásunk fajlagos módon mutatta ki a kiválasztott idegenfehérjét, sőt lehetővé tette, hogy a vese kóros állapotaiban is foglalkozhassunk ezzel a kérdéssel. A beteg vese az idegenfehérjét saját serumfehérjéivel együtt választja ki, úgyhogy a különböző eredetű fehérjék elkülönítése csak az általunk választott biológiai úton képzelhető el. E célból nyulaknak i. v. káliumbichromat mérgezés után tojásfehérjét és embersavót adtunk. Az érdekelt bennünket, hogy a károsított vesemembran hogyan bocsátja át a különböző molekulanagyságú idegenfehérjéket.

Kísérletünk menetét a következőkben foglalhatjuk össze: a nyulakat testsúlykg-ként 0.7 ccm 2%-os káliumbichromat oldattal i. v. megmérgeztük. A veselaesiót vizeletvizsgálat alapján megállapítottuk, majd előzetes hólyagkiürítés után 50 ccm vizet vittünk be az állatba sondán át, mert különben a mérgezett állatok oliguriája — mint ismeretes — a vizelet nyerését megnehezítette volna. Ezután 10 ccm 30%-os fehérjeoldatot adtunk i. v. és végül bizonyos időközökben (az alábbi táblázatban láthatók az időegységek) először sűrűbben, később ritkábban a hólyagtájékra gyakorolt nyomással kiürítettük a hólyagot. Megemlítjük, hogy fehérjeoldatainkat

haladványszerűen (2, 4, 8, 16) hígítási sorozatot készítettünk és a hígításokat óvatosan a praecipitáló savó fölé rétegeztük. A vizeletben kiválasztott idegenfehérje töménységét végtiterrel fejeztük ki, vagyis azzal a legnagyobb hígítással, amelyben még gyűrűs praecipitációt észleltünk. A eredmény leolvasását 15 perccel a beállítás után mikroskoplámpa fényében végeztük.

Vizsgálataink eredményét részletesen az alábbi táblázatban tüntetjük fel. Az első állat csak tojásfehérjét, a második csak embersavót kapott, a három utolsó nyulnak pedig mindkét fehérjéből adtunk, hogy a különböző molekulanagyságú fehérjék kiválasztódását azonos mértékben károsított vesemembran mellett figyelhes-sük meg. Táblázatunkon jeleztük a praecipitáló savónk titerét és a vizeletben kiválasztott idegenfehérjék titerét különböző időpontokban. A tojásfehérjét praecipitáló savónk kísérletünk egy részében erősebb volt, mint az embersavót praecipitáló savónk, tekintve, hogy magasabb titerű embersavót praecipitáló nyulsavó előállítása igen nagy nehézségekbe ütközött. Ámbár a végtiter, amellyel a keresett fehérje kimutatható, elsősorban a praecipitáló savó erősségétől függ, mégis az észlelt különbségek oly nagyok, hogy ily módon nem tudjuk megmagyarázni. Elég, hogy az első kísérleti párra hivatkozzunk, ahol a tojásfehérjét praecipitáló savó kétszer olyan erős volt, mint az embersavót praecipitáló savó, azonban a tojásfehérjét az első félóránban ezerszeres hígításban, az embersavót csak négyszeres hígításban tudtuk kimutatni. Mégis, hogy az ilyen módon származó hibaforrás lehetőségét elkerüljük, összehasonlítás céljából a praecipitáló savó titerét a kiválasztott idegenfehérje legmagasabb titerével arányba állítottuk olyan értelemben, hogy az utóbbit elosztottuk az előbbivel. Ezt a számot „permeabilitási quotiens”-nek neveztük el. Habár így a praecipitáló savó erősségétől független értékeket kaptunk, mégis a tojásfehérje permeabilitási quotiense az embersavóéval szemben minden kísérletünkben lényegesen nagyobb volt. Ha a kiválasztott idegenfehérje mennyiségét nézzük, feltűnik, hogy a 4. számú nyul a tojásfehérjét és embersavót egyaránt kis töménységben választotta ki. Mivel ugyanakkor szokatlan polyuriát észleltünk, arra gondoltunk, hogy az idegenfehérje kiválasztását a diuresis nagysága is befolyásolhatja bizonyos mértékben, ezért minden egyes kísérletben az első hat órában ürített vizelet mennyiségét is feltüntettük. Azoknál az állatoknál, amelyek mindkét fajta idegenfehérjéből kaptak, haemolysis lépett fel. A haemolysis súlyosságát keresztekkel fejeztük ki.

Vizsgálataink szerint chromnephrosisban a parenteralisan bevitt tojásfehérje és embersavó különböző típusban választódik ki. A tojásfehérjét az első három órában igen magas titerben tudtuk a vizeletben kimutatni, de töménysége hirtelen csökkent és minden kísérletünkben hamarabb választódott ki, mint az embersavó. Az embersavó a tojásfehérjéhez képest sokkal kisebb mennyiségben egyenletesen, de elhúzódva választódott ki. Titere csak a kísérlet későbbi időszakában emelkedett némileg, amit úgy magyaráztunk,

Szám	Súly (gr)	Nem	A vizelelben kiválasztott idegen fehérje precipitációs titere.												A precipitáló savó titere	Permeabilitási quotiens	Az első 6 órában kiválasztott vizelet mennyiség	Hämolysis	Megjegyzés
			órák																
			Idő: 1/2	1 1/2	3	6	12	18	24	39	26	48							
1	2480	♀	t, f, 1000]	128	32	16	2	2	0	—	—	—	—	1:20.000	0'05	20	Ø	Ø	50 óra múlva elpusztult
2	2250	♀	e, s, 2	4	8	8	8	—	16	—	16	8	1:10.000	0.0016	39	Ø	+	Concentrált vizeletet választott ki. Csak 1:8 higitásban lehet a vizeletet savó fölé rétegezni.	
3	3000	♀	t, f, 500	1000	128	4	4	8	8	8	8	8	1:8.000	0'001	46	+	+	Polyuria, embersavó 70 óra múlva is kimutatható,	
4	2850	♂	e, s, 1	1	1	1	1	1	—	—	—	—	1:8.000	0'0005	163	++	++	30 óra múlva elpusztult,	
5	2750	♀	t, f, 128	250	64	16	16	16	16	16	16	16	1:8.000	0'031	23	+	+		
			e, s, 8	16	8	8	16	—	32	16	—	—	1:8.000	0'004					

t, f. = tojásfehérje e, s. = embersavó

hogy az időközben mindinkább súlyosbodó veselaesio miatt a vesefilter átteresztőképessége is fokozódott. Tehát nemcsak egészséges vese esetén, hanem caliumbichromat mérgezésnél is, a különböző fehérjeféleségek különböző módon választódnak ki, aminek okát abban látjuk, hogy a nagy molekulájú fehérjék még vesemegbetegedésnél is sokkal nehezebben szűrődnek át, mint a kis molekulájúak.

Vizsgálataink alapján valószínűnek látjuk, hogy nephrosiban a globulin azért szaporodik fel a vérben, mert a szervezet a kis molekulájú albumint könnyebben veszíti el a fehérjeveléssel és nem fogadhatjuk el *Epstein* azon feltevését, hogy az albumint azért választja ki a vese, mert valamilyen módon idegenfehérjévé alakult át. Kísérleteink azért nem zárják ki *Erben* és *Elwyn* elgondolását sem, amely a globulin fractio abszolút megnövekedését magyarázza. Szerintük aglobulin fractio abszolút megnövekedése regulatív, compensatorikus célszerű berendezkedés, amellyel a szervezet a fehérjevesztés ellen védekezik úgy, hogy a vérben nagy molekulájú és nehezen filtrálódó fehérjével pótolja a hiányokat. Tehát mindezekből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy akár a globulin fractio relativ, akár abszolút megnövekedését vesszük tekintetbe, a vér colloidalis szerkezetének megváltozása nem vezethet fehérjeveléshez. Vizsgálataink szerint a beteg vese átteresztőképessége változik meg sajátságos módon, mert habár ultrafiltráló működését be is szüntette, mégsem bocsátja át egyformán a különböző molekulájú fehérjéket. Ennek a következménye az albumin-globulin fractio eltolódása a vérben, a nagy fehérjevelés a serumfehérjék nagymértékű megcsökkenéshez vezethet s ez a körülmény az általános vizenyőképződést vonja maga után. Tehát akkor, amikor a szűzők egész sora kétségbe vonja, hogy a nephrosis vesebetegség, sőt *Löwenthal* azt ajánlja, hogy a nephrosis elnevezést hagyjuk el, mert félreértésre ad alkalmat, rá kell mutatnunk arra, hogy a vesének van elsődleges szerepe a nephroticus tünetcsoport kifejlődésében és a fehérjevelés nem tekinthető kizárólag valamilyen általános megbetegedés részletjelenségének.

Összefoglalás: 1. Uranmérgezés után a Sollman-féle izolált és átáramoltatott kutyavese-készítmény az uraemiás betegek és az egészséges emberek vérsavóját teljesen hasonló módon bocsátja át; tehát a fehérjevelés keletkezésében a beteg vesefilter kóros átteresztőképességnek van döntő jelentősége.

2. Gyűrűs praecipitációs eljárásunkkal sikerült kimutatnunk, hogy a kaliumbichromattal megmérgezett nyulak veséje a kis molekulájú tojásfehérjét sokkal könnyebben választja ki, mint a nagy molekulájú embersavót. Tehát a vér albumin-globulin quotiensének eltolódása csak következménye annak, hogy ép veséhez hasonlóan a károsított vesemembran sem bocsátja át egyformán a különböző molekulánagyságú fehérjéket, úgyhogy a vér colloidalis szerkezetének megváltozása még nephrosis esetén sem vezethet fehérjeveléshez, mint *Epstein* és társai gondolják.

Irodalom: *Aschoff*: Dtsch. med. Wschr. 1917. 42. sz. — *Med. Klin.* 1927. 39. sz. — *Bayliss, L. E., Phyllis M., Tookey Kerridge and D. S. Russel*: J. of Physiol. 77. 4., 386. (1933). — *Brinkman u. Szentgyörgyi*: Biochem. Z. 139. (1923.) — *Elwyn H.*: Arch. int. Med. 38 (1926). — *Erben*: Klin. Med. 50 441. — *Epstein A. A.*: Amer. J. med. Sci. 154. (1917). — *Med. J. N. Amer.* 4. (1920). — *J. amer. med. Assoc.* 69 (1922). — *Fahr*: Verh. dtsch. path. Ges. 17. Tagg. 1914. — *Zbl. Path.* 1918, 21 — *Dtsch. Arch. klin. Med.* 125. 66. (1918). — *Berl. klin. Wschr.* 1918, 42. — *Virchows. Arch.* 239. 40. (1922). — *Korányi, Alexander von*: Nierenkrankheiten. *Berlin*: Julius Springer 1929. — *Korányi, Andreás u. Hámori*: Z. exper. Med. 96. 4. (1935.) — *Z. Klin. Med.* 129. 1. (1935). — *Löwenthal*: *Virchows Arch.* 261. — (1926). — *Munk*: *Med. Klin.* 1916. 39—41. — *Virchows. Arch.* 22, 82. (1919). — *Dtsch. Arch. klin. Med.* 140. 137. (1922). — *Rusznayák und Németh*: Z. exper. Med. 70. 464. (1930). — *Sollmann*: *Amer. J. Physiol.* 13. (1905). — *Schlager*: *Med. Klin.* 1918. 3. — *Stolte, K. u. H. Knauer*: *Jb. Kinderheilk.* 115 (1926). — *Volhard*: Nieren und ableitende Harnwege. — *Bergmann—Staekelin*. *Berlin*: Julius Springer 1931.
