

A RENALIS HYPERTONIÁK PATHOMECHANISMUSA

HÁMORI ARTUR

Több mint 100 évvel ezelőtt jutott *Bright* arra a következtetésre, hogy némelyik vesebetegséghez magasvérnyomás társul. A közvetlen bizonyítékok egyelőre hiányoztak. A XIX. sz. második felében, a beavatkozás kellemetlen és kényelmetlen volta miatt, csak ritkán került sor vérnyomásmérésekre. Később, a századforduló elején, elterjedt a vértelen vérnyomásmérés módszere. Ennek a módszernek és az állatkísérleteknek köszönhető, hogy aránylag rövid idő alatt számos hypertoniával járó kísérleti és klinikai kórképet ismertünk meg. Ma már lehetséges a hypertoniák felosztása aetiologia és pathogenesis szerint.

Braun és *Samet* a 30-as évek közepén jelentette, hogy a kaolin-hypertonia, ez a legtiposabb centralis hypertonia-féleség, a vese denerválásával kivédhető. Ezek után joggal felmerül a kérdés: létezik-e egyáltalán olyan hypertonia, amely nem vese eredetű. Ebben a fejezetben a renalis hypertoniák fogalmát azokra az állapotokra szűkítem, amelyeknek kialakulásában a *primum movens* a vese, azaz a kórfolyamat első mozzanata félreérthetetlenül a vesében zajlik le. Ilyenek: az akut és krónikus glomerulonephritis, a terhességi toxæmia, a pyelonephritis, a Kimmelstiel — Wilson-syndroma, az amyloidosis, a polycystás vese, a polyarteriitis nodosa és a féloldali vesebetegséghez társuló hypertonia, hogy csak a legfontosabbakat említsem.

Hogyan keletkezik a renalis eredetű vérnyomásemelkedés? Többféle mechanizmust valószínűsítettek. Ezek a következők:

1. renin — angiotensin;
2. angiotensin — aldosteron;
3. VEM és VDM;
4. egyéb pressor-anyagok;
5. a vese nem teljesíti depressor-füctióját;
6. neurogen factorok.

Az elérhető kísérleti és klinikai adatok fényében már kirajzolódnak az említett mechanizmusok arányai, de sok fontos részlet még homályos maradt. Nem könnyű válaszolni arra az alapvető kérdésre: pozitív vagy negatív jellegű-e a vese részvétele a hypertonia keletkezésében.

Először ismertetem az említett mechanizmusokat, azután megkísérlem a synthesist, végül igyekszem a kísérleti adatokat beilleszteni a klinikumba, különös figyelemmel a hypertoniák aetiologiai szemléletéből eredő diagnosztikus és therapiás következményekre.

Tigerstedt és *Bergman* már 1898-ban közölte Stockholmban, hogy a nyúlvese vizes kivonata emeli a vérnyomást. Az anyag: *renin*. (Nem tévesztendő össze a *renninnel*, amely szintén proteolytikus enzim, de a borjú szájrétű gyomrából állítják elő.) 1934-ben *Goldblatt* és *mtsai* ezüst gyűrűvel beszűkítették a kutya arteria renalisát egyik vagy mindkét oldalon, mire a vérnyomás emelkedett. A kísérleti feltételek változtatásával nephrosclerosis benignára, ill. malignára emlékeztető kórképeket idéztek elő. Ezek az eredmények fordulópontot jelentettek a hypertonia-kérdésben. A hypertonia felderítésére irányuló kutatások szinte autokatalitikusan felgyorsultak. Különösen argentin és Egyesült Államok-beli szerzők érdemként aránylag rövid idő alatt megismertük a *Goldblatt-mechanizmus* minden lényeges részletét. A kutatás főbb állomásai:

Kiderült, hogy a beszűkített arteriájú veséből renin szabadul fel. A renin a vesekéregben termelődik: a *velőállományból* készült kivonat hatástalan. A renintermelés független a központi idegrendszer befolyásától.

Houssay és *Fasciolo* 1937-ben beszűkítette a kutya egyik vese-arteriáját, és az ischaemiás vesét átültette egy másik kutya nyakába, mire néhány perc múlva emelkedett a recispian állat vérnyomása (Id.: *Braun-Menendez* és *mtsai*, 1940 után).

Magam két évvel a transplantációs kísérletek előtt a vese denerválásával foglalkoztam. Tökéletesen akartam denerválni: sebészetileg és kémiailag. Ezért nyúlban az arteria renalis mellett futó idegeket átvágtam és az eret 5%-os fenollal kis darabon beecseteltem, mint kutyákon szokásos. Az irodalmi adatok alapján vártam, hogy a vérnyomás majd csökken. Ehelyett — emelkedett. Az állatokat felboncoltam és megállapítottam, hogy az arteria renalis a fenoltól hegesen beszűkült. Levontam a konzekvenciát: 2,5%-os fenolt kell használni: a „rossz” nyulakat pedig kizártam a kísérletből. Pedig ezek a „rossz” nyulak bizonyították elsőnek a *Goldblatt-mechanizmus* humorális jellegét.

Meglepetésként hatott, hogy a renin önmagában hatástalan. Körülbelül azonos időben jött erre rá az argentin kutatócsoport és az amerikai kutatócsoport is. *Page* és *mtsainak* élményét drámai erővel jegyezték fel (*Abboud*, 1963). Megörököltették, hogy nagyon tiszta renin-készítményt állítottak elő és a kutya perfundált hátsó régiójának érrendszerén próbálták ki. Feljegyezték, ki perfundálta a kutya ereit Ringer-oldattal, ki adta az injekciót és ki akarta kidobni a hatástalannak vélt készítményt. Végül rájöttek, hogy a vasoconstrictor-hatáshoz plasmára van szükség.

*Asparagyl — arginyl — valyl — tyrosyl — isoleucyl —
— histidyl — prolyl — phenylalanyl — histidyl — leucin*

1. ábra. Aminosavak sorrendje a 16-angiotensin-I-ben
(*Skeggs* és *mtsai* után, 1956)

Ma már tudjuk, hogy a renin proteolytikus enzim, és az enzim substratuma alfa₂-globulin-frakcióval vándorló fehérje. Végül a nómenklatúrában is megegyeztek: *angiotensinogen*, *angiotensin* és *angiotensinase* (*Braun-Menendez* és *Page*, 1958).

Újabb eredmény, hogy sikerült tisztázni az angiotensin szerkezetét: decapeptid. Az aminosavak sorrendjét az 1. ábra tünteti fel (*Skeggs* és *mtsai*, 1956). Bizonyos faji különbségek lehetségesek, pl. a szarvasmarha-angiotensinben *valin* helyettesíti

az *isoleucint* (Elliott és Peart, 1956). Az emberi szervezetben keletkező angiotensin szerkezetét még nem ismerjük.

Skeggs és mtsai (1956) megállapították, hogy a tulajdonképpeni hatóanyag octapeptid (*angiotensin-II*). Akkor keletkezik, ha a decapeptid két utolsó aminosavát egy Cl-ionnal aktivált peptidase, a *converting enzim* leszakítja. Az *angiotensin-I* converting enzim nélkül nem hat izolált aorta-szeletre (Helmer, 1957). A converting enzim csaknem ubiquiter. A plasmában és — az uterus kivételével — minden szervben megtalálható (Bumpus és mtsai, 1961). A pressor-anyagot az angiotensinase, sőt minden peptidase inaktiválja. Végül mint érdekességet megjegyzem, hogy az alfa₂-globulint a máj termeli: mennyisége Goldblatt-hypertoniában legtöbbször változatlan marad, néha nő, máskor fogy (Page és mtsai, 1941; Plentl és mtsai, 1943). Emberben megszorodhat renalis hypertoniában, viszont csökkenhet a

renin + alfa₂-globulin = decapeptid (angiotensin-I)

decapeptid + converting enzim = octapeptid (angiotensin-II)

octapeptid + angiotensinase = hatástalan anyag

2. ábra. A renin–angiotensin-mechanizmus három fázisa

májszövet pusztulásakor (Haynes és Dexter, 1947). Az angiotensinase kimutatható a serumban és több szerv, így a vese kivonatában is (Braun-Menendez és mtsai, 1940; Leloir és mtsai, 1940). A vese megindíthatja és az angiotensinase révén kiolt-hatja a pressor-mechanizmust. A renin-angiotensin-mechanizmus három fázisát a 2. ábra tünteti fel.

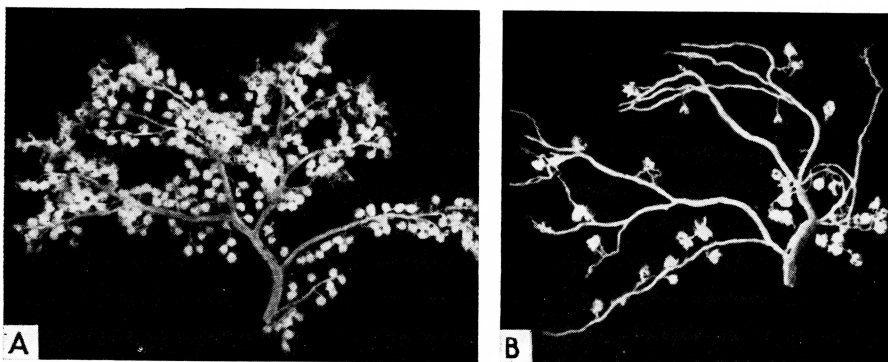
Legutóbb az angiotensin-II-t szintetikus úton is előállították (Bumpus és mtsai, 1957; Rittel és mtsai, 1957), tisztázták farmakologiai tulajdonságait és gyógyszerként forgalomba hozták. Éppen olyan hatékony, mint a noradrenalin, de cardio-toxikus hatása nincsen, ezért különösen myocardialis infarctust kísérő shock kezelésére ajánlják (Bock, 1962). Megkísérelték az angiotensin-II iránti érzékenységet egészségeseken és különféle hypertoniás betegeken bőrpróba alapján felmérni, pl. hazánkban Gömöri és mtsai (1963), Török és mtsai (1963). Az eredmények értékelése nahéz (lásd: Gömöri XXXVII. sz. előadását).

Mi szabályozza a renin-termelést? Bizonyos, hogy nem az anoxia. Kínálkozik az analógia a sinus caroticusszal. Abboud (1963) feltételezi, hogy az afferens arteriolák feszülésének foka ellenőrzi a renin secretióját; arra hivatkozik, hogy a renin-termelés a juxtaglomerularis apparatusban megy végbe, és a jellegzetes szemcséket tartalmazó sejtek mandzsettaszzerűen veszik körül az afferens arteriolákat. Minden olyan beavatkozás, amely növeli a vérnyomást, ill. az afferens arteriolák feszülését, pl. DOCA és NaCl adagolása patkányon, csökkenti a juxtaglomerularis sejtek szemcsézettségét és renin-tartalmát. A vérnyomás csökkenése pedig, bármely okból történjék is, pl. mellékvesekiirtás, sószegény diéta, fokozza a juxtaglomerularis sejtek szemcsézettségét és renintartalmát (lásd: Endes 3. sz. előadását is). (Dunihue, 1949; Gross és mtsai, 1956, 1957; Hartroft és Hartroft, 1953; Pitcock és mtsai, 1959; Tobian és mtsai, 1959).

Véleményem szerint ez az elmélet nem kielégítő. Ellenkezik a vasomotor-regulatio ismert módjával, hiszen az arteriolák és a capillarisek előtti sphincterek nem kezdeményezői, hanem végrehajtói a pressor-, illetve depressor-mechanizmusnak. Ha

meg akarjuk érteni a renin-termelés szabályozását, szerintem három tényt kell szem előtt tartani:

1. a renin-secretio független a központi idegrendszer befolyásától;
2. a szűkülettől distalisan elhelyezkedő pressoreceptorok érzik meg a vérnyomás csökkenését, pl. a carotisok törzsének leszorításakor a sinus caroticus;
3. azokban a hypertonia-féleségekben, amelyekben a renin szerepét feltételezzük, többnyire felismerhető a praeglomerularis arteriolák spasmusa vagy organikus szűkülete (3. ábra).



3. ábra. A veseerek öntvénye

Befecskendezett anyag: neopren. A: normális kép; B: régóta fennálló hypertonia. A glomerulusok többsége nem telődik az afferens arteriolák szűkülete vagy elzáródása következtében (prof. G. Lyman Duff készítménye; Boyd után, 1959)

Véleményem szerint a renin-termelés a vesekeringés autoregulációjának egyik eszköze. A *stimulus*: a vas afferens szűkülete következtében csökkent filtrációs nyomás. A csökkent capillaris-nyomást megérik a vesekéregben levő idegelemek. — Az *effector szerv*: a juxtaglomerularis apparatus.

Nem tagadható, hogy az effector szerv körül sincs minden tisztázva. A juxtaglomerularis sejtekben látható szemcsék, amelyek mai tudásunk szerint a renint tartalmazzák, éppen akkor szaporodnak meg, amikor fokozódik a renin kiáramlása, holott általános biológiai törvény szerint a secretió fázisban levő sejtek üresek. Gondoljunk pl. a pancreas mirigysejtjeire. *Endes és mtsai* (1964) nem találtak párhuzamot a juxtaglomerularis granulált sejtek száma és a vesekivonatok hatékonysága között.

Cook és Pickering (1959, 1962) kísérletei nem sok kétséget hagynak aziránt, hogy valóban a juxtaglomerularis sejtekben kell keresni a renin-termelés székelyét. Ezek a szerzők mágnesezett vasdarabkákat fecskendeztek be a vesébe intraarterialisan. A vasdarabkákat megrekedtek a glomerulusokban. Ezután a glomerulusokat mágnes segítségével izolálták, mikroguillotinnal kettévágták és megállapították, hogy a renint a vascularis pólusnak megfelelő fél tartalmazza. *Edelman és Hartoft* (1961) renin-ellenes antitesteket készítettek és ezeket fluoresceinnel megjelölték. A fluoresceinnel kapcsolt antitesteket a granulált juxtaglomerularis sejtek cytoplasmájában találták meg.

A kifejtett koncepció szerint a renin-termelés nem a vese oxigénellátását, hanem a szervezet homeostasisát szolgálja, mégpedig két esetben:

1. hypotóniás állapotokban (*shock*) emeli a vérnyomást;

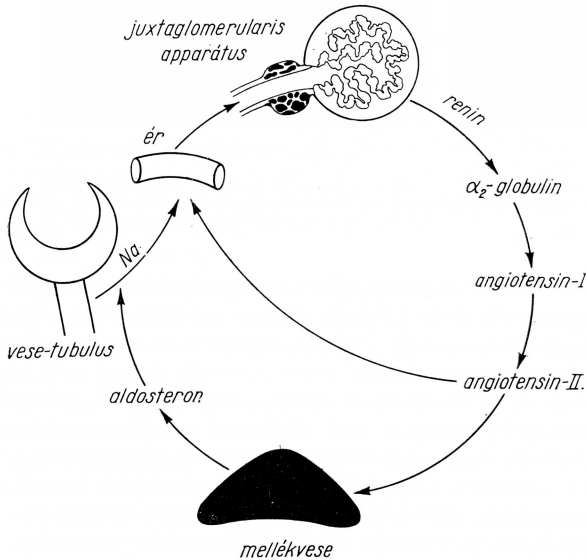
2. a praeglomerularis arteriolák organikus vagy functionalis szűkületek biztosítja a kellő filtrációs nyomást a glomerulusban. Ha ezt a mechanizmust „therapiás célzattal” áttörjük, iatrogen uraemia fejlődik ki.

Végeredményben a *renin-termelés nem a vese érdekeit, hanem a szervezet általános érdekeit szolgálja*; sőt a vese áldozatul eshet a compensatiós mechanizmusnak.

Wilson és Byrom (1939) patkányokon megállapította, hogy a féloldali ischaemiás vese idővel olyan elváltozást okoz az ellenoldali érintetlen vesében, amely malignus nephrosclerosisnak felel meg. Hasonló megfigyelésekről számolnak be emberen is a féloldali vesebetegségekhez társuló malignus hypertoniák pathogenesisének elemzésekor. Ebből is látszik, hogy a compensatióknak mindig ára van.

Angiotensin—aldosteron-mechanizmus

Selye 1942-ben gondolt először arra, hogy a Bright-kórhoz társuló vérnyomás-emelkedésben a mellékvesekéregnek lényeges szerepe van. Konyhasó + DOCA adagolásával naposcsibéken és különböző emlős állatokon magasvérnyomást és nephrosclerosisra emlékeztető el-



4. ábra. Angiotensin—aldosteron-mechanizmus

(Abboud után, 1963)

Na-ot retineál. A *K-vesztés* periodikus izombénulást okoz, a *Na-retentio* pedig magasvérnyomás kialakulásához vezet (lásd: Gláz 39. sz. előadását).

1957-ben, mint említettem, a modern polypeptid-kémia kiváló eredményeként szintetizálták az *angiotensin-II-t*. Miután az angiotensin-II a kutatók rendelkezésére állt, alkalom nyílt a bonyolultabb összefüggések kutatására. Az elért eredményeket a 4. ábra mutatja. A gazdag kísérleti anyagból kiderül, hogy az angiotensin-II hatása háromféle. Mindenekelőtt erős vasoconstrictor-hatást fejt ki, de közvetlenül hat a tubulusokra is, fokozva a Na-visszatartást. De talán, ami legfontosabb, serkenti a mellékvesekéreg aldosteron-secretióját. Maga az aldosteron is Na-ot

tart vissza. A vasoconstrictio és a Na-retentio együttesen bizonyára jelentős szerepet játszik a hypertonia malignus fázisának kialakulásában.

A mellékvese jelentőségét reflektorfénybe helyezik azok a klinikai tapasztalatok, amelyekről sebészek számolnak be. Többben különösen malignus hypertonia esetében eltávolították a mellékvesét mindkét oldalon (*Thorn és mtsai, 1952; Jeffers és mtsai, 1953*). A műtét sok esetben kedvezően befolyásolta a beteg állapotát, de rosszabbodott a beteg állapota, ha műtét után nem korlátozták a sóbevitelt vagy túladagolták a DOCA-t. *Luft és Olivecrona (1955)* sikeresen irtotta ki a hypophysist cukorbetegségben és magasvérnyomásban szenvedő betegeken.

Összegezve: a glomerulus-capillarissokban csökkenő filtrációs nyomás növeli a juxtaglomerularis sejtek szemcsézetttségét, növeli a renin-elválasztást, az angiotensin kialakulását és az aldosteron elválasztását. Az aldosteron-secretio „elsűtő szerkezete”, troph-hormonja a *renin*.

VEM—VDM-mechanizmus

Chambers és mtsai (1944), Shorr és mtsai (1945) patkány mesoappendixén megfigyelték, hogy a shock első időszakában nyert plasma fokozza, irreversibilis shockban vett plasma csökkenti az adrenalin-érzékenységet. Az adrenalin-hatást fokozó anyagot VEM-nek (*vaso-excitor materia*), az adrenalin-érzékenységet csökkentő anyagot VDM-nek (*vaso-depressor materia*) nevezték el. A VDM minden valószínűség szerint azonos a *ferritin*nel (*Mazur és Shorr, 1948*). A VEM a Goldblatt-féle beszűkítés után 30 percen belül megjelenik a vena renalis vérében, de csak addig mutatható ki, míg a vérnyomás emelkedik. Miután a hypertonia állandósult, eltűnik a vérből, de csak látszólag. Hatását ebben a stádiumban a májban termelődő nagy mennyiségű VDM elfedi. Eszerint a krónikus renalis hypertoniát a nagy mennyiségű VEM és VDM egyensúlya jellemzi (*Shorr, 1948*).

Smirk (1957) hangsúlyozza, hogy a VEM közvetlenül nem váltja ki a vérerek összehúzódását. A patkány mesoappendixe nagyon érzékeny készítmény, és ezért kétségek merültek fel, vajon ez az anyag játszik-e bármi szerepet a renalis hypertonia keletkezésében.

Egyéb pressor-anyagok

Fenntartó pressor-principium. *Shipley és mtsai* 1947-ben leírtak egy anyagot, amely a véráramba kerül, ha csökken a vérnyomás vagy a vér átáramlása a vesében. Nephrectomizált állatba befecskendezve, a fenntartó pressor-anyag hatásosabb, mint a renin.

A két fehérje természetű anyagot sem kémiailag, sem immunologiai úton nem lehet megkülönböztetni egymástól.

Pressor-aminok. *Bing és Zucker (1941)* DOPA-t: 1-dihydroxy-phenylalanint fecskendezett be az aortán keresztül a bal vesébe vagy a vese parenchymájába és megállapította, hogy az ischaemiás vese ebből pressor-amint képez, míg a normális vese nem képez. E kísérletek jelentőségét csökkenti az a körülmény, hogy a DOPA befecskendezése nélkül nem mutathatók ki pressor-aminok a vena renalis vérében.

Régen arra gondoltak, hogy a vesebetegségeket azért kíséri magasvérnyomás, mert a vese elmulasztja az extrarenalis pressor-anyagok kiválasztását. Miután hamarosan kiderült, hogy kétoldali nephrectomia után nem emelkedik a vérnyomás, az elmélet feledésbe merült. Később azután sikerült hosszabb ideig életben tartani nephrectomizált uraemiás állatokat peritonealis mosásokkal és más, hasonló eljárásokkal. Ezekben a kísérletekben a vese eltávolítását magasvérnyomás követte. Első megközelítéskor arra lehetne gondolni, hogy a régi elmélet mégis csak igazolódott. *Grollman és mtsainak* (1949) kísérletei azonban egészen új megvilágításba helyezték a renopriv hypertonia keletkezését. A kísérleti állat egyik veséjét eltávolították, a másik vese ureterét pedig vagy a vena cava inferiorba, vagy a duodenumba ültették. Ilyen kísérleti feltételek között a vérnyomás nem emelkedett, holott a kiválasztás szempontjából renopriv állapotnak kell minősítenünk a műtét után kialakult helyzetet. Magyarazatképpen feltételezték, hogy a vesének excretorikus működésén kívül valami incretorikus működése vagy metabolikus aktivitása van, amely nélkül emelkedik a vérnyomás. *Wollheim* (1936, 1945) valami depressor-anyag hiányára gondolt. Újabban disznóveséből sikerült olyan biológiailag aktív peptidet izolálni, amely hypertoniás patkányok vérnyomását csökkenti (*Hamilton és Grollman*, 1958). Az egészséges vese nagy részének eltávolítása következtében emelkedik a vérnyomás.

Neurogen factorok

Újabban kiderült, hogy renalis hypertoniában szenvedő betegek a *cold pressor test* szerint hyperreaktorok (*Hines*, 1951).

Egyébként renalis hypertoniában szenvedő betegek vérnyomása éppen olyan idegi ellenőrzés alatt áll, mint a normális emberé: alkalmazkodik az élet változó körülményeihez, csak magasabb szinten. Nagyon érdekes, hogy malignus hypertoniában szenvedő paciensek vízszintes helyzetben milyen óriási vérnyomáseséssel reagálnak nagy dózisu hexametoniumra (*Smirk*, 1957).

Az elért eredményeket áttekintve megállapítható, hogy renalis hypertonia keletkezésében, legalábbis a kórfolyamat megindulásakor, a renin-angiotensin-mechanizmus játszik kiemelkedő szerepet. A renin-angiotensin-mechanizmus egy-magában nem alkalmas a különféle vesebetegségekhez tartozó vérnyomásemelkedés értelmezésére. A krónikus állapotok fennmaradásában vagy felfokozódásában más mechanizmusokkal és circulus vitiosusokkal kell számolni.

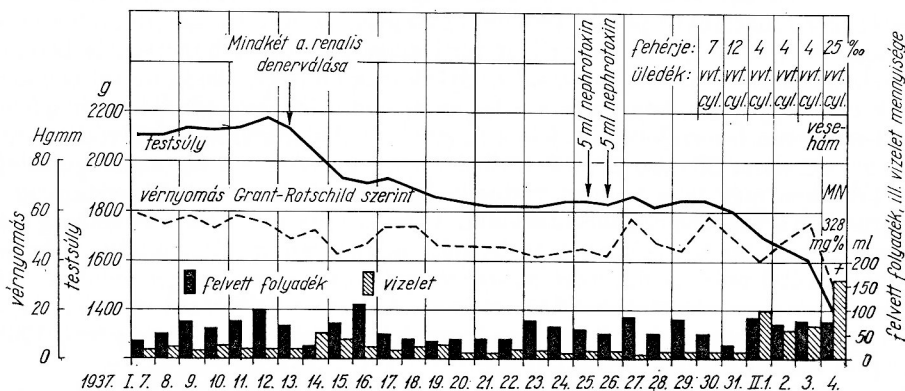
Synthesis-kísérlet

Lehetséges-e a különféle renalis hypertoniák egységes magyarázata? A synthesist főleg két körülmény nehezíti.

1. Sok az ellentétes vagy nehezen értelmezhető irodalmi adat. Az ellentétek egyik forrása éppen az, hogy a vese részvétele a vérnyomás szabályozásában Janus-arcú: *pressor* és *depressor effectusok* kifejtésére képes. A vérnyomáscsökkentő mechanizmus elfedheti a *pressor*-mechanizmust. Egy példa: angol szerzők (*Arnott és mtsai*, 1937) szerint a vese denerválása kivédi a Masugi-nephritishez társuló hypertoniát. Mi úgy találtuk, hogy a vese denerválása ki is védi meg nem is. A kérdés eldöntése nagyon fontos. Ha azt állítom, hogy a vese denerválása kivédi az experimentalis

nephritis okozta magasvérnyomást, akkor mereven tagadom a renin szerepét az akut nephritishez társuló hypertonia keletkezésében; a renin kiáramlása független az idegrendszertől. Kísérleti eredményeinket az 5. ábra mutatja.

Látjuk, hogy a vese denerválása következtében az állat vérnyomása alacsony lett. Ekkor fecskendeztük be a nephrotoxikus kacsasavót. Az állat vérnyomása a nephritis kitörésekor szabályszerűen emelkedett, de nem haladta meg a normális szintet. Ha tehát csak a nephritis kitörése napján határoztuk volna meg a vérnyomást, akkor ki kellett volna mondani a tételt: *renin nem szerepel a kórfolyamatban*. De a sorozatos vérnyomásmérés a betegség latens időszakában kiderítette a relatív vérnyomás-emelkedés tényét és valószínűsítette a renin-konceptiót.



5. ábra. Relatív hypertonia a denervált és nephrotoxinnal kezelt nyúlban
(Hámori és Korányi után, 1938)

2. A synthesis akkor sem sikerül, ha egyetlen mechanizmussal kívánjuk megmagyarázni a renalis hypertonia minden típusát. Az unitárius elmélet zsákutcaába vezet. Az említett mechanizmusok elegendők minden hypertonia értelmezésére, ha elfogadjuk, hogy a különböző mechanizmusok aránya különböző a betegségek szerint, sőt egyének szerint is. Synthesis-kísérletem szerint két egyenlet írja le az összes hypertoniák keletkezését:

Primer (essentialis) hypertonia = neurogen factorok + humoralis factorok

Renalis hypertonia = humoralis factorok + neurogen factorok.

A kísérleti eredmények alkalmazása a klinikumban

A Goldblatt-mechanizmus a féloldali vesebetegségekhez társuló hypertoniákra irányította a figyelmet. Kiderült, hogy az állatkísérleteknek megfelelő emberi betegségek léteznek. Gondolok mindenekelőtt az arteria renalis idiopathiás fibromuscularis stenosisára, a féloldali törpevesésre, az ureterek pangással járó veleszületett rendellenességeire (lásd: Gömöri 37. sz. előadását). Ezek a betegségek az ellenoldali vesében nephrosclerosis malignára emlékeztető elváltozásokat indítanak meg. Óriási érdek fűződik a helyes diagnózishoz, mert a primum movensként szereplő vese eltávolítása teljes gyógyulást eredményezhet. Sajnos, hamarosan kiderült, hogy a sebészi megoldások sok esetben csak lidércet kergettek. A balsikernek két magyarázata lehet: 1. késték a diagnózissal, és időközben az ellenoldali

vesében nephrosclerosis fejlődött ki. 2. Nem az arteria renalis szűkülete volt a felelős a betegségért. Törpeveséjű ember is kaphat hypertonia-betegséget. Kis szűkület nem szorul műtétre. Az aortogrammon látható arteria renalis jelentős szűkülete sem jár okvetlenül a vese-ischaemia functionalis következményeivel (*Lawrence és mtsai*, 1964).

Műtéti indicatio felállításához elengedhetetlen a két vese funkciójának összehasonlító vizsgálata. Erre a célra többféle módszer kínálkozik. Legrégibb a *Howard-teszt* (1954). *Connor, Berthrong, Thomas és Howard* (1957) azt találta, hogy nephrectomia csak akkor jár sikerrel, ha a kérdéses oldalon lényegesen csökken a víz- és Na-kiválasztás. A Howard-tesztet clearance-vizsgálatokkal egészíthetjük ki (*Stamey és mtsai* 1961). Így még részletesebb felvilágosítást nyerhetünk a renovascularis hypertoniák functionalis jellegzetességeiről. Sajnos, az ureter-katéterek felvezetése nem kellemes, és a fertőzés veszélyét rejti magában. Ezért hypertoniás betegek szűrővizsgálatára az *izotóp-renographiát* ajánlották (*Winter*, 1956), de többen arra hívják fel a figyelmet, hogy erre a célra az egyszerű iv. pyelographia is megfelel. A *vese-ischaemia* legérzékenyebb jele a nagyfokú tubularis vízvisszaszívódás, amikor a glomerularis filtratio és az átáramló vér mennyisége a vese autoregulációja következtében még nem nagyon változik. Így érhető, hogy a kontrasztanyag a beteg oldalon erősebben bekonzentrálódik. Az ép és beteg oldal közti különbség még jobban látszik, ha a pyelographiát hydrált állapotban megismételjük. Bőséges folyadékfelvétel után az ún. *wash-out-effect* érvényesül az egészséges oldalon, míg a beteg vese nem válaszol kellő diuresissel. Aki ezt a jelenséget nem ismeri, a kevés kontrasztanyagot tartalmazó vesét gondolja betegnek (*Baker és mtsai*, 1962; *Brown és mtsai*, 1960; *Scheitlin*, 1964).

Portmann és mtsai (1965) az arteria femoralis felől felvezetett filiformis polyaethylen katéter segítségével megmérték a praec- és a poststenotikus nyomást és arra a következtetésre jutottak, hogy műtétet csak jelentős nyomásgrádiens alapján szabad indicálni. Anyaguk nem elegendő arra, hogy megadják a számszerű összefüggéseket, de erről fogalmat alkothatunk más szerzők munkáiból. Többen műtét közben punctióval megmérték az aortában és a poststenotikus arteria renalisban uralkodó nyomást. *Morris és mtsai* (1963) azt találták, hogy az arteria renalis szűkülete az esetek 76%-ában több mint 25 Hgmm-es nyomásgrádiens okozott. *Baker és mtsai* (1962) szerint eredményesen operált esetekben legalább 60 Hgmm a nyomásgrádiens.

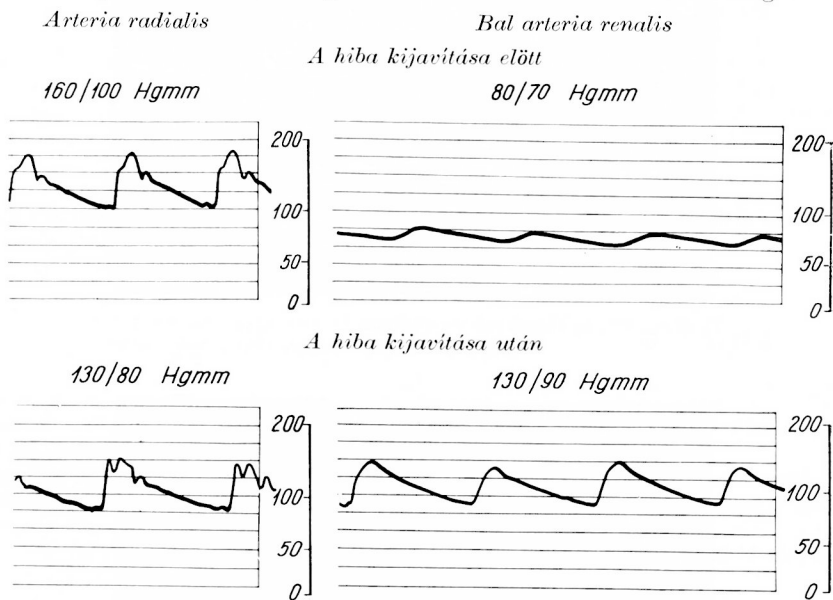
McPhaul és mtsai (1964) direkt bizonyítékok megszerzésére törekszenek. A vena femoralis felől Seldinger-katétert vezetnek fel a vena renalisba. Innen vért vesznek és altatott patkányokon meghatározzák a vér pressor-aktivitását. Műtétet csak akkor ajánlanak, ha a vese vénás vérében pressor-anyagok mutathatók ki.

A *helyesen indicált műtét* eredménye varázslatos, amint azt *Scheitlin* (1964) esete is mutatja. Ebben az esetben a sebész a bal arteria renalis szűkületét kivágta és vénás *graft* betoldásával helyreállította az érösszeköttetést. Még műtét közben megállapították, hogy az arteria radialisban és a bal arteria renalisban egyaránt normális lett a vérnyomás (6. ábra).

Szabad-e gyógyszeresen csökkenteni a renalis hypertoniát, amely végeredményben az osmoregulációt szolgálja? Óvatosan megkísérrelhetjük, hiszen a vese a compensatio törvénye szerint biztosan túllő a célon a renin-termeléssel. Talán előnyben kellene részesíteni a ganglion-bénító szereket a reserpinnel szemben. Nehéz megmondani, mennyiben hasznos és mennyiben haszontalan mérvű a vérnyomásemelkedés. Ha a reserpinnel dózist tévesztünk, a vérnyomás tartósan alacsony maradhat,

és iatrogen uraemia fejlődik ki. A ganglion-bénító szerek hatása lehet durva, de mindenképpen múló.

Diagnosztikus és therapiás szempontból egészen különös problémát jelentenek a kettős kórképek. *Volhard* sápadt és vörös hypertoniát, *Korányi* a sovány és kövér emberek hypertoniáját, a franciák csökkent és fokozott viszkozitással járó formákat, *Kylin* capillaris hypertoniát és arteriás hypertoniát különböztet meg. Mondhatom úgy is, hogy vese eredetű és nem vese eredetű, talán még azt is állíthatom, hogy fekvésre nem reagáló és fekvésre reagáló alakokat különböztethetünk meg. *Lichtwitz*



6. ábra. 26. é. A bal arteria renalis stenosisa. Érplasztika. Műtét közben felvett vérnyomásgörbék (Scheillin után, 1964)

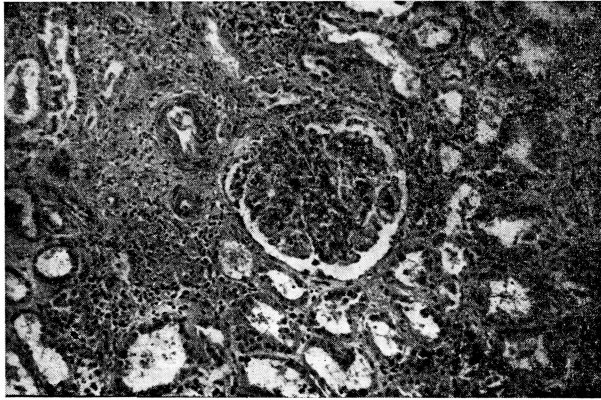
azon a banketten, amelyet *Volhard* tiszteletére adtak, miután a hypertoniák felosztásáról szóló előadását megtartotta, felköszöntőjében tréfásan megjegyezte, hogy létezik a „hónapos reték-hypertonia” is: kívül vörös, belül sápadt. Nyilván arra gondolt, hogy a hypertonia-beteg egy idő múlva malignus nephrosclerosist kap, amint *Endes és mtsai* (1955) vizsgálatai is utalnak erre a lehetőségre. *Varga* az essentialis hypertonia és a pyelonephritis, *Gömöri* az essentialis hypertonia és az atherosclerotikus plaque okozta szűkület együttes előfordulásának jelentőségét emelte ki (lásd az előző fejezeteket).

E helyen a hypertonia-betegség és a glomerulonephritis társulására szeretném felhívni a figyelmet. *Egyik lehetőség:* a hypertonia-beteg glomerulonephritist kap; *a másik:* a glomerulonephritishoz tartozó renalis eredetű hypertonia neurogen factora annyira kifejezett, hogy szinte önállósítja magát.

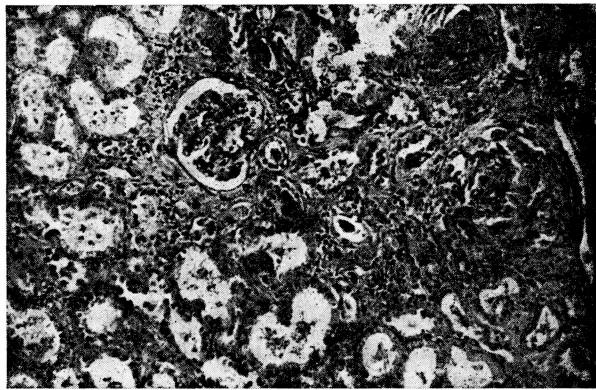
Íme három példa:

I. 45 éves asszony. Néhány éve hypertoniás. Vérnyomása szerinte eléri a 195 Hgmm-t. *Akut glomerulonephritis* klinikai és immulogiai jeleivel vesszük fel. Prednisolon-kezelést kap; távozásakor mérsékelt albuminuria és mérsékelt vérnyomásemelkedés. – *Ellenőrző vizsgálat* két év múlva: vérnyomás 260/140 Hgmm; kis albuminuria. Egy és háromnegyed

év múlva súlyos mentális zavarokkal beszállítják klinikánkra, hamarosan exitál. *Klinikai diagnózis*: krónikus nephritis. A valóság: residualis albuminuria + hypertonia-betegség benignus fázisa. – *Romhányi* professor megállapította, hogy a glomerulusok 95%-a ép, a beteg tüdőgyulladásban exitált.



7. ábra. 49. é. Diszkrét vascularis laesio, ép glomerulus: essentialis hypertonia benignus fázisa.



8. ábra. Ugyanaz a beteg. Az egyik glomerulusban a kacsok hozzánöttek a tokhoz. Periglomerularis sejtes beszűrődés az allergiás gyulladás maradványaként

Kettős körkép. A halál oka: pneumonia

A 7. ábrán látjuk, hogy a glomerulus ép. Két kis arteria falában hyalinos elfajulás. Az elváltozás hypertoniás vascularis laesiónak felel meg. A 8. ábra egy kivételesen beteg glomerulust tüntet fel. A kacsok odanöttek a tokhoz és a glomerulus körül az allergiás reactio maradványaként sejtes beszűrődés alakult ki. Ez magyarázná meg a residualis albuminuriát.

II. 15 éves fiú; két évvel ezelőtt vörheny-nephritise volt. Ellenőrző vizsgálatra kerül klinikánkra. Vérnyomás: 155/90 Hgmm, nem fixált. A vese részéről minimális albuminurián kívül más eltérést nem találunk. C_{inulin} : 135 ml/perc. C_{PAH} : 707 ml/perc. FF : 0,19. Hígítás-koncentrálás: 1001 – 1031. *Diagnózis*: gyógyult akut glomerulonephritis + juvenilis hypertonia.

III. 57 év körüli férfit szállítanak be klinikánkra *akut glomerulonephritis* minden klinikai és immunológiai bizonyítékával. Egyetlen valami furcsa: a vérnyomás eléri a 240/130 Hgmm-t, ami egészen szokatlan jelenség akut nephritisben. Felfogásunk szerint ebben a neurogen mechanizmus játszott nagy szerepet. Feltevésünket a beteg lényének elemzése valószínűsíti.

*

De *négyszeres* kórképek is előfordulnak.

48 év körüli nőbetegünk pyelonephritisben szenved, de arcszíne, családi anamnesise, személyiségének elemzése a legkisebb kétséget sem hagyja azíránt, hogy hypertonia-beteg is. RR: max. 230/140 Hgmm. Hirtelen meghal, otthon. Az Igazságügyi Orvostani Intézetben felboncolják. Kiderül, hogy súlyos arteriosclerosis is van, tehát aortájának „szélkazan-functiója” biztosan tökéletlen volt. Emellett jobb arteria renalisát atherosclerotikus plaque-ok is szűkítették a Goldblatt-mechanizmus jeleként.

*

Azt gondolom, hogy éppen ezeknek a kombinált mechanizmusoknak elemzése lehetne a jövő hypertonia-kutatás egyik fontos feladata.

IRODALOM

- Abboud, F. M.*: Renin, angiotensin, and aldosterone. *Arch. intern. Med.* 112. 305. 1963.
- Arnott, W. M., Kellar R. J., Matthew G. D.*: Hypertension associated with experimental serum nephritis. *Edinburgh med. J. N. S.* 44. 205. 1937.
- Baker, G. P. Jr., Page L. B. Leadbetter, G. W. Jr.*: Hypertension and renovascular disease. A follow-up study of 23 patients, with an analysis of factors influencing the results of surgery. *New Engl. J. Med.* 267. 1325. 1962.
- Bing, R. J., Zucker, M. B.*: Renal hypertension produced by an amino acid. *J. exp. Med.* 74. 235. 1941.
- Bright, R.*: Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. With observations. *Guy's Hosp. Rep.* 1. 380. 1836.
- Bock, K. D.*: Was weiss man heute über Hypertensin? *CIBA-Symposium 10.* 224. 1962.
- Boyd, W.*: Pathology for the physician. Lea and Febiger. Philadelphia 1959.
- Braun, L., Samet, B.*: Experimentelle Untersuchungen über Blutdruck und Niere. IV. *Wien. klin. Wschr.* 48. 940. 1935.
- Braun-Menendez, E., Fasciolo, J. C., Leloir, L. F. és Muñoz, J. M.*: The substance causing renal hypertension. *J. Physiol.* 98. 283. 1940.
- Braun-Menendez, E., Page, I. H.*: Suggested revision of nomenclature-angiotensin. *Science* 127. 242. 1958.
- Brown, J. J., Owen, K., Peart, W. S., Robertson, J. I. S., Sutton, D.*: The diagnosis and treatment of renal-artery stenosis. *Brit. med. J.* 1960. 2. 327.
- Bumpus, F. M., Schwarz, H., Page, I. H.*: Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotenin. *Science.* 125. 886. 1957.
- Bumpus, F. M., Smeby, R. S., Page, I. H.*: Angiotensin, the renal pressor hormone. *Circulation Res.* 9. 762. 1961.
- Chambers, R., Zweifach, B. W., Lowenstein, B. E., Lee R. E.*: Vaso-excitor and-depressor substances as „toxic” factors in experimentally induced shock. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 56. 127. 1944.
- Cook, W. F., Pickering, G. W.*: The location of renin in the rabbit kidney. *J. Physiol.* 149. 526. 1959.
- Cook, W. F., Pickering, G. W.*: The location of renin in the kidney. *Biochem. Pharmacol.* 9. 165. 1962.

- Connor, T. B., Berthrong, M., Thomas, W. C. Jr., Howard J. E.: Hypertension due to unilateral renal disease — with a report on a functional test helpful in diagnosis. Bull. Johns Hopk. Hosp. 100. 241. 1957.
- Dunihue, F. W.: The effect of adrenal insufficiency and of desoxycorticosterone acetate on the juxtaglomerular apparatus. Anat. Rec. 103. 442. 1949.
- Edelman, R., Hartroft, P. M.: Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent-antibody technique. Circulat. Res. 9. 1069. 1961.
- Elliott, D. F., Peart, W. S.: Amino-acid sequence in a hypertensin. Nature. 177. 527. 1956.
- Endes, P., Dauda, Gy., Dévényi, I., Szücs, L.: Vesekivonatok pressor hatásának viszonya a vese juxtaglomerularis granulált sejt tartalmához. Orv. Hetil. 105. 2282. 1964.
- Endes, P., Takács-Nagy, L., Rubányi, P., Gömöri, P.: The pathogenesis of malignant hypertension. Acta morph. Acad. Sci. Hung. 5. 113. 1955.
- Goldblatt, H.: Studies on experimental hypertension. VII. The production of the malignant phase of hypertension. J. exp. Med. 67. 809. 1938.
- Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F., Summerville, W. W.: Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. exp. Med. 59. 347. 1934.
- Gömöri, P., Egedy, S., Kerekes, G.: Az angiotensin-bőrpróba viselkedése normális és hypertóniás egyéneken. Orv. Hetil. 104. 2067. 1963.
- Grollman, A., Muirhead, E. E., Vanatta, J.: Role of kidney in pathogenesis of hypertension as determined by a study of the effects of bilateral nephrectomy and other experimental procedures on the blood pressure of the dog. Amer. J. Physiol. 157. 21. 1949.
- Grollman, A., Vanatta, J., Muirhead, E. E.: Role of the kidney in the pathogenesis of experimental hypertension. Amer. J. Med. 7. 251. 1949.
- Gross, F., Loustalot, P., Sulser F.: Die Bedeutung von Kochsalz für den Cortexon-Hochdruck der Ratte und den Gehalt der Nieren an pressorischen Substanzen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 229. 381. 1956.
- Gross, F., Sulser F.: Der Einfluss der Nebennieren auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Renin und auf pressorische Substanzen in den Nieren. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 230. 274. 1957.
- Hamilton, J. G., Grollman, A.: The preparation of renal extracts effective in reducing blood pressure in experimental hypertension. J. Biol. Chem. 233. 528. 1958.
- Hámori, A., Korányi, A.: Der Einfluss der Entnervung der Nieren auf die Masugi-Nephritis. Z. klin. Med. 133. 722. 1938.
- Hartroft, P. M., Hartroft, W. S.: Studies on renal juxtaglomerular cells. I. Variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone acetate. J. exp. Med. 97. 415. 1953.
- Haynes, F. W., Dexter, L.: Renin, hypertensinogen and hypertensinase concentration of blood of dogs during the development of hypertension by constriction of the renal artery. Amer. J. Physiol. 150. 190. 1947.
- Helmer, O. M.: Differentiation between two forms of angiotonin by means of spirally cut strips of rabbit aorta. Amer. J. Physiol. 188. 571. 1957.
- Hines, E. A.: A symposium on hypertension. Univ. Minnesota Press. 1951.
- Howard, J. E., Berthrong, M., Gould, D. M., Yendt, E. R.: Hypertension resulting from unilateral renal vascular disease and its relief by nephrectomy. Bull. Johns Hopk. Hosp. 94. 51. 1954.
- Jeffers, W. A., Zintel, H. A., Hafkenschiel, J. H., Hills, A. G., Sellers, A. M., Wolferth C. C.: The clinical course, following adrenal resection and sympathectomy, of 82 patients with severe hypertension. Ann. intern. Med. 39. 254. 1953.
- Lawrence, J. R., Doig, A., Knight, I. C. S., MacLaren, I. F., Donald, K. W.: Renal artery stenosis without renal ischaemia. Lancet. 1964. I. 62.
- Leleir, L.-F., Munoz, J.-M., Braun-Menendez, E., Fasciolo, J.-C.: Sécrétion de rénine et formation d' hypertensine. Compt. rend. Soc. Biol. 134. 487. 1940.

- Luft, R., Olivecrona, H., Ikkos, D., Kornerup, T., Ljunggren, H.*: Hypophysectomy in man; further experiences in severe diabetes mellitus. *Brit med. J.* 2. 752. 1955.
- Mazur, A., Shorr, E.*: Hepatorenal factors in circulatory homeostasis. IX. The identification of the hepatic vasodepressor substance, VDM with ferritin. *J. biol. Chem.* 176. 771. 1948.
- McPhaul, J. J., Jr., McIntosh, D. A., Williams, L. F., Grilli, E. J., Malette, W. G., Grollman, A.*: Pressor activity of renal venous blood in hypertension. *Ann. intern. Med.* 61. 847. 1964.
- Morris, G. C., Jr., DeBakey, M. E., Cooley, D. A., Crawford, E. S.*: Experience with 200 renal artery reconstructive procedures for hypertension or renal failure. *Circulation.* 27. 346. 1963.
- Page, I. H., McSwain, B., Knapp, G. M., Andrus, W. D.*: The origin of renin-activator. *Amer. J. Physiol.* 135. 214. 1941-42.
- Pitcock, J. A., Hartroft, P. M., Newmark, L. N.*: Increased renal pressor activity (renin) in sodium deficient rats and correlation with juxtaglomerular cell granulation. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 100. 868. 1959.
- Plentl, A. A., Page I. H., Davis, W. W.*: The nature of renin activator. *J. Biol. Chem.* 147. 143. 1943.
- Porstmann, W., Wierny, L., Münster, W.*: Präoperative Druckmessungen in stenosierten Nierenarterien. *Dtsch. med. Wschr.* 90. 334. 1965.
- Rittel, W., Iselin, B., Kappeler, H., Riniker, B., Schwyzer, R.*: Synthese von Hypertensin-II-peptiden. *Angew. Chemie.* 69. 179. 1957.
- Scheülin, W.*: Die renal vasculäre Hypertonie. *Schweiz. med. Wschr.* 94. 841. 1964.
- Selye, J.*: Életünk és a stress. *Akadémiai Kiadó.* Budapest 1964.
- Shipley, R. E., Helmer, O. M., Kohlstaedt, K. G.*: The presence in blood of a principle which elicits a sustained pressor response in nephrectomised animals. *Amer. J. Physiol.* 149. 708. 1947.
- Shorr, E.*: Participation of hepatorenal vasotropic factors in experimental renal hypertension. *Amer. J. Med.* 4. 120. 1948.
- Shorr, E., Zweifach, B. W., Furchgott, R. F.*: On the occurrence, sites and modes of origin and destruction, of principles affecting the compensatory vascular mechanisms in experimental shock. *Science.* 102. 489. 1945.
- Skeggs, L. T. Jr., Lentz, K. E., Kahn, J. R., Shumway, N. P., Woods, K. R.*: The amino acid sequence of hypertensin II. *J. exp. Med.* 104. 193. 1956.
- Smirk, F. H.*: High arterial pressure. *Blackwell.* Oxford 1957.
- Stamey, T. A., Nudelman, I. J., Good, P. H., Schwentker, F. N., Hendricks, F.*: Functional characteristics of renovascular hypertension. *Medicine.* 40. 347. 1961.
- Thorn, G. W., Harrison, J. H., Merrill, J. P., Criscitiello, M. G., Frawley, T. F., Finkenstaedt, J. T.*: Clinical studies on bilateral complete adrenalectomy in patients with severe hypertensive vascular disease. *Ann. intern. Med.* 37. 972. 1952.
- Tigerstedt, R., Bergman, P. G.*: Niere und Kreislauf. *Skand. Arch. Physiol.* 8. 223. 1898.
- Tobian, L., Janacek, J., Tomboulian, A.*: Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 100. 94. 1959.
- Török, E., Matos, L., Gottsegen, G.*: New data on relationships between essential circulatory hyperkinesis and hypertension. *Acta secundi conventus medicinae internae hungarici. Cardiologia.* 256. Ed. by: *G. Gottsegen.* Budapest 1963.
- Wilson, C., Byrom, F. B.*: Renal changes in malignant hypertension; experimental evidence. *Lancet* 1939. 1. 136.
- Winter, C. C.*: A clinical study of a new renal function test: the radioactive diodrast renogram. *J. Urol.* 76. 182. 1956.
- Wollheim, E.*: Eine neue körpereigene blutdrucksenkende Substanz und ihre Bedeutung für die Pathogenese der essentiellen Hypertonie. *Schweiz. med. Wschr.* 66. 1231. 1936.
- Wollheim, E.*: Gefässerweiternde Stoffe des Harns und Renin. *Acta physiol. scand.* 10. 126. 1945.