

Különlenyomat az Orvosi Hetilap 1934. évi május 5-i. 18. számából.

A Ferenc József Tud.-Egyetem belgyógyászati klinikájának közleménye (igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár).

Eljárás májkészítmények hatásosságának ellenőrzésére.*

Irták: *Rusznyák István dr.* egyet. ny. r. tanár és *Engel Rudolf dr.* egyet. magántanár.

Az utolsó évtizedek therapiás eredményei közül kétségtelen, hogy az anaemia perniciosának (a. p.) *Murphy*, *Minot*, *Jeney*, stb. által kezdeményezett májkezelése bír úgy gyakorlati, mint elméleti szempontból a legnagyobb értékkel. E kezelésmód azóta is állandó tárgya a kísérletes kutatásoknak, s e munka lényegében kétirányú: egyrészt tökéletesíteni akarja a máj alkalmazásmódját, másrészt kideríteni hatás mechanizmusát, és izolálni a máj hatóanyagát. A májkezelés első formája nyers vagy főtt máj etetése volt, amidőn az képezte a legnagyobb problémát, hogyan lehessen a szükséges nagy mennyiséget *Minot* és *Murphy* eredeti előírása szerint napi 120—250 gr-ot megegetni. Különösen súlyos esetekben, mikor még ez a mennyiség is elégtelennek bizonyult s napi 400—500 gr májra volt szükség, a betegek teljes étvágytalansága mellett a máj-etetés a legnagyobb nehézségekbe ütközött. Az első idők sikertelenségei jórészt ennek a körülménynek a rovására irandók. A májtherapia fejlődésében a következő lépés a különböző peroralisan adható kivonatok előállítása volt, mely lényegesen könnyítette ugyan e kezelés alkalmazását, azonban ez sem váltotta be az összes reménysegeket, különösen nem a hatás megbízhatóságát illetőleg. Rövidesen kiderült, hogy mind e kivonatok igen különböző hatásúak és nem felelnek meg az előállításukra fölhasznált nyers máj hatásosságának. Tulajdonképpen minden egyes kivonat-terméknek külön tapogatózó próbálgatásokkal kellene hatásoz adagját meghatározni s előfordult, hogy megbízható és jónak tartott készítményből (Lilly 343.) még

* E közlemény a Természettudományi Kutatóalap támogatásával készült.

képe fejlődik ki. *Wollheim* a collapsust éppen ezen mechanizmusa miatt „minu-decompensatió“-nak nevezi, a „plus-decompensatió“-val, vagyis a keringés azon insufficienciájával szemben, amikor a keringő vér mennyisége megnő, amint azt a kardialis eredetű decompensációban (vitium, myodegeneratio) lehet találni. A kardialis és peripheriás eredetű keringési insufficiencia formákat ma már úgy kóroktani, mint diagnostikus és therapiás szempontból élesen elválasztjuk egymástól. Azonban nem szabad elfelejteni, hogy ha a collapsus bizonyos ideig tart, akkor a szívnek a coronariák útján történő vérrellátása is csökken, a szívizom tápláltsága, oxygenellátása romlik és előbb-utóbb a collapsushoz a kardialis decompensatio tünetei is csatlakozni fognak.

A collapsus nemcsak műtéti beavatkozásokkal kapcsolatban fordul elő. Állatkísérletekben *Eppinger* a következő féleségeket különbözteti meg: pepton, histamin, elvérzéses, vasomotoros, orthostatikus, égés okozta, szövetroncsolások utáni és akapniás (hyperventillatiós) collapsusok. Mindezen formáknak közös vonása a keringő vér mennyiségének megkevesbbedése, azonban keletkezésük különböző módja bizonyos részjelenségek különbözőségét okozhatja. Így pl. a histamin-collapsusra jellemző a vér besűrűsödése és a vörösvértestszám erős növekedése, azáltal, hogy a histamin hatására a máj-capillarissok fala átjárhatóbb lesz és azon keresztül a vérplasma egy része kinyomul. Emberen collapsus *Eppinger* szerint a következő állapotokban fordul elő: fertőző betegségben, bizonyos mérgezésekben, peritonitisben, műtétek után, súlyos égés mellett, vasomotoros ájulás kapcsán és néha idült, — a keringő vér megkevesbbedésével járó állapot esetén.

Minket főleg a műtétekkel kapcsolatos collapsus érdekelt. A háború alatt az angol shok-bizottság megbízásából végzett kísérletekkel *Cannon* és *Bayliss* behívták, hogy az ú. n. sebcollapsus nem reflectorikus, hanem humoralis eredetű. Narkotizált kutya egyik végtagjának vena femoralisát leszorították és azután a combon súlyos zúzott sebet ejtettek. Az állat vérnyomásán e beavatkozásnak semmi hatását sem lehetett észlelni, ha azonban a végtag zúzása után a leszorított venát újra szabaddá tették, azonnal bekövetkezett a vérnyomás erős süllyedése. Ezt csak úgy lehetett magyarázni, hogy a trauma hatására a szövetekben bizonyos mérgek keletkeznek, amelyeknek a keringésbe kerülése okozza a collap-

sust. *Bayliss; Cannon* és mások szerint a keletkező mérgező anyagok histamin és hozzá hasonló hatású vegyületek. Ezen vizsgálatok nyomán az a felfogás alakult ki, hogy a postoperatív collapsus nem más, mint a műtéti szövetroncsolás kapcsán keletkező histamin okozta mérgezés. A legutolsó években ily irányban végzett számos vizsgálat azonban ezt a álláspontot nem tudta bizonyítani. *Eppinger, Rehn* és munkatársaik, *Janssen* és *Gutten-tag, Schneider* és mások nem tudtak collapsusos betegek vérében fokozott histamintartalmat kimutatni s a vörösvértestek várható megszorodása is csak az esetek egy részében következett be, úgy, hogy e szerzők arra gondolnak, hogy a collapsust nem histamin, hanem talán valamilyen más anyag, (esetleg peptonok?) okozzák. Nem tartjuk fontosnak annak eldöntését, hogy az említett vizsgálatok tényleg kizárják-e a histamin szerepét, hogy az alkalmazott eljárások elég érzékenyek-e a rendkívül kis mennyiségben is igen hatásos histamin kimutatására, hogy a vörösvértestek megszorodása tényleg elengedhetetlen kelléke-e az esetleg idültebb histaminhatásnak. Az orvost elsősorban az a tény érdekli, hogy miként van az, hogy azonos körülmények között az egyik beteg a műtét után collapsusban meghal, vagy legalább is súlyos állapotba kerül, míg egy másik ugyanazt a beavatkozást minden baj nélkül kibírja.

Ujabban különösen *Rehn* freiburgi sebész és iskolája foglalkozott behatóan azzal a kérdéssel, hogy hogyan lehetne már műtét előtt jelét találni annak, hogy valamely beteg számára a műtét vagy a narkosis nagyobb veszélyt rejt-e magában, vagy nem; vagyis, hogy ki lehetne-e mutatni a collapsus iránti hajlamot? *Rehn* és munkatársai különösen a májfunctio megromlására, az alkalinitalalék csökkenésére (acidosis), az albumin-globulin hányados megváltozására hívják fel a figyelmet, azonban eddigi közleményeik alapján határozott gyakorlati következtetéseket alig lehet levonni.

Saját vizsgálatainkban más utat választottunk. Azt gondoltuk, hogy akár a histamin oka a műtét utáni collapsusnak, akár nem, az kétségtelen, hogy a histamin típusos collapsust tud okozni és joggal várható, hogy az az egyén, aki hajlamos arra, másképpen fog histaminra szemben is viselkedni mint az, akinek nincs ilyen „collapsuskészsége.“ Hogy ezt megállapíthassuk először kiterjedt vizsgálatokra volt szükség, melyek alapján az egészséges és a beteg ember histaminérzékenységét meg-

ismerjük. *Karády* a múlt évben számolt be ilyen irányú nagyszámú vizsgálatairól. Előtte már sok szerző foglalkozott az individualis histaminérzékenységgel, azonban a vizsgálatok nagy hibája az, hogy a histamint subcutan adagolták s így a reactio elhuzódott és a bőrálatti kötőszövet felszívódástlassító, méregtelenítő stb. befolyása a keringési rendszer reactióját kiszámíthatatlan módon eltorzította. Ezért *Karády* a histamint úgy, mint *Csépai* az adrenalint gyűjtőérbe adta és megfigyelte a systoles vérnyomásingadozás lefolyását. Mivel a histamin rendkívül hatékony anyag és a kelleténél nagyobb dózisban súlyos tüneteket, sőt halált is okozhat, először óvatos vizsgálatokkal meg kellett állapítani azt a mennyiséget, amely teljesen veszélytelen, de a vérnyomásra mégis kifejezett hatással van. Kiderült, hogy ez a mennyiség $5 \gamma (= 0.005 \text{ mg})$. Ilyen kis mennyiségű histamin még intravenásan sem okoz lényeges kellemetlenséget, a subjectiv tünetek is rendesen minimalisak, de kifejezett hatása van a systoles nyomásra. Ez a hatás 2—2½ percig tart úgy, hogy ha a nyomásingadozás lefolyását akarjuk megállapítani, akkor a nyomásméréseket a befejezkendezés előtt és után $\frac{1}{4}$ percenként kell megejteni, amihez persze két emberre van szükség: az egyik, aki az injectiót adja, a másik, aki a nyomásingadozást méri és feljegyzi. *Karády* vizsgálatai szerint a systoles nyomás ingadozásának lefolyása a histamin injectio után egyénenként változó és az egyénre nézve igen jellegzetes. A histaminhatásnak — histaminérzékenységnek — 4 típusát tudta megkülönböztetni. Leggyakoribb az ú. n. *I. typus*. Erre jellemző, hogy az első félpercben a systoles nyomás 25—50—70 mm-t esik, majd rövidesen visszatér a kiindulási színvonalra, vagy legfeljebb 5 mm-el az alá vagy fölé. A *II. typusra* jellegzetes az, hogy a kezdeti esés után a nyomás kb. 1—1½ perc múlva sokszor lényegesen (15—40—80—120 mm) az eredeti érték fölé emelkedik és csak azután süllyed az injectio előtti magasságra. A hatás ezen típusában szoktak az injectio utáni subjectiv panaszok legkifejezettebbek lenni. Mivel a histamin elsődleges hatása, mint ismeretes, a vérnyomássüllyedés, kétségtelen, hogy ennek másodlagos emelkedését a vasomotorregulatio (központ?, mellékvesék?) túlzott ellenirányú működésbelépése okozza. A *III. typust*, amelynek lényege az, hogy alig 5—6 mm nyomásingadozás mutatkozik a histamin után, különösen Basedowos betegeken lehetett észlelni. Végül *IV. typusnak* azt a reactioformát

nevezziük, mikor az injectio után mérsékelt (10—15 mm) nyomásesés és utána szintén kisértékű (10—15 mm) emelkedés észlelhető. Legtöbbször az I. typust, ritkábban a II.-at találhatjuk, a III. és IV. typus elég ritka. Az egyénre histaminérzékenységének typusa igen jellegzetes. Ugyanazon betegen más napokon megismételve a reactiót, mindig ugyanazt a typust lehetett észlelni és ezen még különböző, a vegetatív idegrendszerre ható anyagok alkalmazása is alig tudott változtatni.

Ezen ismeretek alapján vizsgálat tárgyává tettük, hogy lehet-e a talált histaminérzékenység typusa és a műtét után jelentkező keringési zavarok közt összefüggést találni. Eljárásunk a következő volt: Minden műtétre kerülő betegről megállapítottuk, hogy milyen histamin-typushoz tartozik, műtét után pedig gondosan megfigyeltük, hogy a beavatkozást hogyan tűrte, voltak-e „peripheriás“ insufficientia-tünetei, jelentkeztek-e complicatioók stb. Ezenkívül sok esetben műtét előtt megvizsgáltuk a beteg elektrokardiogramját és *Rehn* vizsgálatai nyomán a májfunctióját (galaktose próba), alkalitartalmát, plasma-fehérjefractióit stb. Eddigi vizsgálataink alapján a histaminérzékenységen és legfeljebb 1—2 esetben az elektrokardiogrammon kívül a többi leletből prognostikus következtetéseket nem lehetett levonni és ezért újabban ezeket a sok időt és fáradságot igénylő meghatározásokat el is hagytuk.

Vizsgált eseteink száma eddig 74, amelyek a következőképpen oszlanak meg: I. typus 58, II. typus 12, III. typus 1, IV. typus 3 eset.

Az I. typushoz tartozók között volt: gyomor resectio és gastroenteroanastomosis ulcus miatt 18, carcinoma miatt 5, ajakrák 1 eset, appendektomia 5, hernia 2, cholecystektomia 11, próbalaparotomia 2, nephrektomia 7, amputatio 2, osteomyelitis (feltárás) 1, struma 1, tüdő-tuberculosis (plomba) 2, agytumor 1. Ezen 58 közül meghalt 6 beteg és pedig 2 ulcusos elvérzett haematemesis következtében, 1 carcinoma ventriculi szívgyengeségben, 1 appendicitis diffus peritonitisben, 1 nephrektomiás gázphlegmonet kapott a fartájon és 1 amputáltan thromboangitis volt a halál oka. Mint szövödményeket meg kell említenünk, hogy még 1 ulcusos betegünk vért hányt, kettő pneumoniát kapott, 1 cholecystisises beteg pedig a műtét után huzamos ideig lázas volt, egy másik pedig egy héti peritonitiszes tünetekkel küzdött. Az I. typushoz tartozó 58 eset közül tehát műtét utáni keringési

zavart egyedül az említett carcinomás betegen észleltünk, akinek a műtét előtt megejtett elektrokardiographiás vizsgálat szerint kismértékű myocarditise volt. Ezek alapján valószínű, hogy a műtét után bekövetkező és halált okozó szívgyengeség valódi kardialis insufficiencia volt.

Egészen más képet kapunk a *II. typushoz* tartozó esetekből. Ezek közül 1 volt ulcusos (resectio + GEA), kinek a műtét óta állandóan könnyen elnyomható, szapora, üres pulsus volt és fokozódó keringési insufficiencia tünetei között a műtét után 4 nappal meghalt. Cholecystektomiát végeztek 4 betegen. Mind a négyen a műtétet követő napokban igen szapora szív működés és rossz pulsus mutatkozott, legkevésbé egy 27 éves asszonyon (K. A.), akinek 45 perces műtete után 2 napon keresztül volt rosszabb pulsusa, mint az a beavatkozás súlyosságának megfelelt. Ennél lényegesen komolyabb állapotot egy 31 éves nőn (B. I.) mutatkozott, akinek a műtét után 2 napig igen szapora, könnyen elnyomható pulsusa volt és erősebb stimulálásra szorult. Súlyos collapsus különösen egy 47 éves (M. J.) és 29 éves (J. V.) nőbetegen jelentkezett, kiknek állapota a műtét után következő napokban rendkívül súlyos volt és csak az ismételt erőteljes stimulálásnak és az utóbbi esetében még infúzióknak köszönhető, hogy sikerült őket megmenteni. Az utóbbi két betegen a műtét kb. 1 óra hosszat tartott és semmivel sem volt súlyosabb, mint az I. csoportban említett cholecystektomiások esetén. Érdekesnek tartjuk megemlíteni, hogy e néhány cholecystektomiás betegen a műtét utáni keringési zavarok annál kifejezettebbek voltak, minél magasabb volt náluk a *II. typusra* jellegzetes másodlagos vérnyomásemelkedés histamininfectio után. Ez az emelkedés az első betegen 15, a 2.-ben 25, a 3.-ban 30 és a 4.-ben 45 mm volt. Két próbalaparotomia közül az egyik 12 órával a műtét után „szívgyengeségben“ meghalt, a másiknak, ellenére az egész rövid ideig tartó műtétnek, két napig súlyos keringési insufficienciája volt. Egy nephrektomizált beteg (pyonephrosis calculosa) a műtét után 3 napon keresztül állandóan nagymennyiségű kardiacumra és napjában néha többszöri konyhasó infúzióra szorult. Egy combcsont osteomyelitis esetében, noha csak egyszerű feltárás történt, feltűnő volt a több, mint 24 óráig tartó elesettség. Egy Basedowos-struma műtét után 3 napig tartott a „szívgyengeség.“ Egy hypophysistumor esetében, ahol csak egyszerű decompressio trepanatio történt, a műtét után 3 napig volt igen rossz

a pulsus. Egy bronchiektasia miatt végzett tüdőlebensresectio után a beteg másnap meghalt; ebben az esetben azonban a beavatkozás súlyossága is magyarázhatja a bekövetkezett szívgyengeséget. Minden esetre kétségtelen, hogy szemben az I. typussal a II. typusba tartozó betegek közül úgyszólván egy sem akadt, akin a műtét után kisebb-nagyobb kellemetlenség ne mutatkozott volna a keringési rendszer részéről.

A III. *typusba* sorolható betegünk csak egy volt (Basedow), akin a műtét simán, complicatiók nélkül zajlott le.

A IV. *typushoz* tartozott egy herniás és egy hydrokélés, akiken semmi zavaró körülmény sem mutatkozott és egy ulcusos, aki a beavatkozást követőleg napokig tartó súlyos állapot után peritonitisben halt meg.

És 2 csoport esetei oly csekély számúak, hogy azokból következtetés nem vonható le, azonban nagyon szembetűnő a különbség az I. és II. typusha tartozó esetek között. Sem a betegek kora, neme, tápláltsága, általános erőbeli állapota a különbséget meg nem magyarázza. Az egyéb vizsgálatok: a fehérjefractiók, a galaktosepróba, alkali-tartalék nagysága sem volt jellegzetesen különböző a műtétet jól tűró és a műtétre szívgyengeséggel reagáló betegek között. Az elektrokardiogramm talán néha felvilágosítást adhat a myokardium állapotára nézve, azonban a „peripheriás decompensatio“ bekövetkezését nem lehet belőle előre megjósolni. Kétségtelen, hogy az érzéstelenítés fajtája, a műtéti beavatkozás helye, időtartama és súlyossága összefüggésben kell, hogy álljon a bekövetkező complicatiókkal, hiszen éppen ezek a tényezők okozzák a keringési zavarokat is — mégis feltűnő, hogy az első csoportban lévők közül sokan a súlyos műtéteket is jól eltűrték, míg a második csoporthoz tartozók már kis beavatkozásra is keringési zavarokkal reagáltak. Eseteink száma még nem elegendő ahhoz, hogy végleges következtetéseket vonhassunk le, azonban, ha a továbbiakban eddigi megfigyeléseink megerősítést nyernek, akkor a histaminreactio segítségével módunk lesz arra, hogy a műtétre kerülő betegeken előre megállapíthassuk, hogy kik azok, akik postoperatív keringési zavarokra különösen hajlamosak. *Eddigi tapasztalataink szerint azok a betegek, akik histaminérzékenység szempontjából a II. typusba tartoznak, vannak leginkább veszélyeztetve.* Ugylátszik, a II. typus bizonyos fokú collapsuskészséget jelent.

Ha a további vizsgálatok ezen megfigyelésünket megerősítik, akkor annak igen jelentős gyakorlati eredményei lesznek. Először is egy II. típusba tartozó beteg esetében nehezebben fogjuk magunkat a műtétre elhatározni, tudva, hogy reá a beavatkozás nagyobb veszedelmet jelent. Ilyen esetben a műtét utáni napokban a szokottnál is nagyobb mértékben fogjuk a beteget keringésre ható gyógyszerekkel stimulálni. Végül módot fogunk keresni arra, hogy a beteg histaminérzékenységének jellegzetes formáját megváltoztassuk. *Karády* említett vizsgálatai szerint azonban ez nem egykönnyen lehetséges. Coffein, adrenalin, stb. a histaminreactio lefolyását nem tudja megváltoztatni. A beteg sávbasis egyensúlyának savanyú irányban történő eltolása a histamin injectio okozta vérnyomásingadozásokat csökkentette úgy, hogy esetleg ezen az úton lehetne valamit elérni. Talán vannak kilátásai annak az eljárásnak is, amelyről újabban *Fornet* vezetése mellett *Dzsinič* és *Pély* számolnak be. Ők azt találták, hogy napi $2\frac{1}{2}$ g cholesterin etetése 12 napon keresztül, a subcutan beadott histamin hatását igen jelentékenyen csökkentette. Vizsgálataink jelenleg ebben az irányban folynak és ha sikerülne valamilyen módon a betegek collapsuskészségét megszüntetni, úgy ezzel a műtéti beavatkozások egyik nagy veszedelmét lehetne elhárítani.

Irodalom: *Bayliss and Cannon:* Med. Research. Com. Ser. 1919. 26. 19—23. — *Bergmann:* D. med. Wschr. 1932. 14. 519. — *Dzsinič és Pély:* O. H. 1934. 5. — *Eppinger:* Kl. Wschr. 1932. 15. 618. — *Eppinger:* W. kl. Wschr. 1934. 1. és 2. — *Janssen und Guttentag:* Arch. f. exp. Path. 1931. 727. 1931. — *Karády:* O. H. 1933. 23. — *Rehn:* Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1931. 12. 6. — *Rehn und Eitel:* Klin. Wschr. 1032. 13. 529. — *Schneider:* Arch. f. klin. Chir. 1930. 162. 561. — *Wollheim:* Zschr. f. klin. Med. 1931. 116. 269.