



Lipasevizsgálatok sklerosis multiplexes betegek duodenalis-nedvében és vérserumában.

Irta: *Karády István dr.*

Máj- és hasnyálmirigy betegségben szenvedő egyéneken végzett lipasevizsgálataim kapcsán, miközben a duodenalis-nedv lipaseját határoztam meg, feltűnt, hogy ebből a szempontból egészségesnek tekinthető, kontrollként felhasznált esetekben, a duodenalis-bennék lipaseértéke olyan eltérést mutatott a normalistól, mintha súlyos máj-, illetve pankreaslaesióval állanánk szemben.

A duodenalis nedvben végzett vizsgálataim ilyen meglepő eredményt sklerosis polyinsularis esetekben mutattak és arra késztettek, hogy a sklerosis multiplexben szenvedők lipaseviszonyaival tüzetesebben foglalkozzam.

A lipase-irodalom adatokat a duodenalis-nedvre vonatkozólag csak keveset tartalmaz. Sklerosis multiplexes betegek duodenalis nedvében pedig lipasevizsgálatok még egyáltalában nem is történtek. *Thaysen* a duodenalis-nedv lipasetartalmában különbségeket az egyes betegségek szerint nem észlelt, inkább a duodenalis-bennék hydrogen-ion koncentrációjának az ingadozását találta döntőnek a lipaseérték kialakulására. *Allodi, Palomba* és *Demattia* máj- és hasnyálmirigymegbetegedésben szenvedők duodenalis nedvében végzett lipasemeghatározásaik kapcsán láttak alacsonyabb lipaseértékeket s vizsgálataimban magam is hasonló eredményre jutottam.

Annál nagyobb a vérserumban végzett lipasemeghatározások száma. A sok adat közül csak az utóbbi évek irodalmára szorítkozom. *Friesz* és *Hallay* a chininresis-

tens lipasének a vérserumban talált felszaporodásából máj-megbetegedésre következtettek. *Raevskaja* pedig az atoxylresistens lipasék felszaporodását pankreasbetegség jelenék tartotta. *Tschebokssarow* és *Malkin* szerint chloralhydratérzékeny mellékvese-lipase felszaporodása mellékvese megbetegedésre jellemző. Ezen adatokkal szemben *Avellone* és *Mattina* a méregresistens lipasek jelenlétéből szerv megbetegedésre következtetni nem mertek; ők a chinin és atoxylresistens lipasek megfogyását tüdőtuberculosisban szenvedőkön észlelték. *Avellone* és *Colajanni* röviddel a halál előtt álló betegek és több súlyos betegségben szenvedő serumlipasejának a tartalmát találták igen alacsonynak; szerintük a betegség fajtájának nincs befolyása a lipasetartalomra. *Grassberger* szerint súlyos mirigylaesiók mellett is lehetnek normalis fermentértékek.

A sklerosis multiplexes betegek serumlipasejára vonatkozó irodalmi adatok sem teljesen egybehangzóak. *Crandall*, *Latham*, *Cherry* azt találták, hogy a vér zsirhasító hatása sklerosis polýinsularisus betegekben megnőtt; ezt összefüggésbe hozták a gyakran található máj-, illetve pankreasérülésekkel. *Brickner* és *Richard* vizsgálataik alapján hasonló eredményre jutottak, ők a patkányok gerincvelejének a myelinolysisét sklerosis multiplexes betegek vérében fokozottnak találták. *Bach* és *Lusztig* viszont sklerosis multiplexes eseteikben a normalisnál kevesebb lipaset észleltek. A lipasemennyiséget igen csökkentnek találták ezenkívül még már chronicus megbetegedés esetén, súlyos, hosszadalmasan lefolyó tuberculosis eseteiben, uraemiás nephrosklerosisban és rosszindulatú daganatokban szenvedőkben. Normalisnál magasabb serumlipase-értékeket észleltek paralysis progressivás, sepsis egyének vérében, valamint kövér egyénekben.

Vizsgálataimban a Róna—Michaelis-féle eljárást használtam, némi módosítással. Ezt az eljárást megbízhatóbbnak és egyszerűbbnek találtam, mint a kezdetben követett Gózonny-féle methodust. A Róna-féle stalagmometer használata kellő gyakorlat után nagyon jól értékesíthető, igen érzékeny eljárás. Minden alkalommal háromféle lipaset határoztam meg: az összlipaset, a chininresistens, azaz májeredetű lipaset és az atoxylresistens, azaz pankreaseredetű lipaset. Lipasemeghatározásokat duodenalis-nedvben és vérserumban végeztem. A duodenalis-nedvből 2—2 ccm-t használtam fel a vizsgálatra, úgy az össz-, mint a chininresistens, illetve atoxylresistens lipase

meghatározásokhoz. (Természetesen nagy gond fordítandó arra, hogy a vizsgálati anyag tényleg a duodenumból származzék.) A 2 ccm duodenalis-bennékhez 3—3 ccm phosphat-puffert adtam. A puffert 1 rész $\frac{1}{3}$ mol. primaer + 14 rész $\frac{1}{3}$ mol. secundaer phosphat összekeveréséből állítottam elő, minden meghatározás előtt frissen. Így a *Thaysen* által leírt hydrogenionconcentrikülönbségeknek a befolyása kirekeszthető. A pufferezett duodenalis-bennékhez 1 ccm physiologiás NaCl-oldatot, vagy specialis lipasemérget: 1 ccm 1%-os chinimum hydrochloricumot, illetve 1%-os atoxyl-oldatot adtam. Az ilyen módon elkészített duodenalis-nedv és mérgekkeveréket $\frac{1}{2}$ óráig szobahőmérsékleten (18—20° C) állami hagytam. $\frac{1}{2}$ óra múlva az előírás szerint előállított tributyrinemulsióból 50 ccm-t hozzáengedve, gyors összerázás után azonnal cseppszámlálást végzünk, minden esetben egymásután legalább háromszor. A továbbiakban a kapott eredmények középértékét használtam fel; ez szerepel a táblázatos összeállításokban is. Az ezután következő kétórás szobahőmérsékleten állást újbóli cseppszámlálás követi, szintén legalább háromszori leolvasással. A cseppszámmeghatározás a tributyrinhasítás előtt és után practice ugyanazon a hőfokon történik: a maximális differentia legfeljebb 0.2—0.3 C-t tehet ki. $\frac{1}{2}$ C-nál nagyobb hőmérsékletkülönbség esetén melegítéssel, illetve hűtéssel a keverék hőmérsékletét az eredeti, tributyrinhasítás előtti hőfokra vittük a másodszori cseppszámlálást megelőzőleg. A két cseppszámdifferentia ad útmutatást arra, hogy az illető egyén duodenalis-nedvében mennyi a lipasetartalom.

Lényegében ugyanúgy jártam el vérserumlipase meghatározásakor is azzal a csekély különbséggel, hogy az éhgyomorra vett vér serumának csak 1 ccm-ében határoztam meg a lipaset és a serumhoz hozzáadott phosphat-puffert 1 rész $\frac{1}{3}$ mol. primaer + 10 rész $\frac{1}{3}$ mol. secundaer phosphat összeelegyítéséből állítottam elő, természetesen minden vizsgálat előtt frissen. (A puffer pH-ja 7.9.) Egyebekben a methodus a duodenalis-nedv lipasemeghatározásánál leírttal megegyezik.

A most következő táblázat mutatja az egészségesek, néhány nem máj, illetve pankreasbeteg, nem sklerosis multiplexes és végül a sklerosis polyinsularisban szenvedő betegek duodenalis-bennékében végzett lipasemeghatározások eredményeit. A táblázatban szereplő E a tributyrinhasítás előtti cseppszámot, U a tributyrinhasítás

utáni (2 órai szőbahőmérsékleten állás után leolvasott) cseppszámot jelenti középértékben kifejezve.

Sz.	Diagnózis	Össz- l i p a s e					
		Chininr.		Atoxylr.			
		E.	U. Diff.	E.	U. Diff.	E.	U. Diff.
1.	Sinè m. int.	116	94 22	119	107 12	114	103 11
2.	"	97	79 18	99	89 10	97	88 9
3.	"	107	83 24	105	92 13	104	91 13
4.	"	102	82 20	103	94 9	100	92 8
5.	Hysteria	112	81 31	115	108 17	110	95 15
6.	Polyarthrititis	90	66 24	97	86 11	93	80 13
7.	Pleuritis exs.	101	76 25	102	88 14	97	85 12
8.	Tabes dorsalis	97	71 26	99	86 13	96	85 11
9.	Ischias	107	86 21	105	94 11	103	94 9
10.	M. Basedowii	99	80 19	97	87 10	101	91 10
11.	Sklerosis multiplex	104	96 8	105	104 1	100	97 3
12.	"	103	101 2	107	106 1	104	102 2
13.	"	101	95 6	104	102 2	99	96 3
14.	"	103	98 5	103	102 1	100	96 4
15.	"	105	99 6	106	104 2	103	100 3
16.	"	94	90 4	93	91 2	97	93 4
17.	"	99	94 5	103	100 3	101	99 2
18.	"	102	94 8	103	100 3	99	95 4
19.	"	98	91 7	99	97 2	97	94 3
20.	"	100	95 5	103	102 1	101	98 3

A táblázatban felvett esetek között szándékosan nem szerepelnek olyan esetek, melyekben máj-, illetve pankreaslaesiót lehetett feltételezni. A sklerosis multiplex-esetek között csak a biztosan diagnostizáltakat használtam fel vizsgálatra.

A táblázatból nyilvánvaló, hogy a duodenalis-bennék lipasetartalma sklerosis multiplex esetében jelentékenyen megfogyott a normalishoz képest. Tekintve, hogy az irodalom tanúsága szerint, — igaz hogy a duodenalis-bennékben még kevés ilyenirányú vizsgálat történt —, a lipasznak a megfogyását a duodenalis-bennében eddig csak máj-, illetve pankreasmégbetegedésben észlelték, igen valószínű, hogy a sklerosis multiplexes betegek mája, illetve pankreasa nem intact. Természetesen ezen vizsgálatok nem alkalmasak arra, hogy belőlük a laesio természetére következtetni tudjunk. Az esetek jórésztében valószínűleg csak functiozavarról van szó, hisz a kórbönc-nok szövettani készítményen sem találja meg ezen „functionalis-vizsgálattal” igazolt működésbeli fogyatékoság alapját.

Azon kérdés eldöntése, hogy a lipasecsökkenés, azaz máj, illetve pankreaslaesio okozója vagy csak következménye a sklerosis multiplexnek, ma még nem lehetséges. Lehet, hogy a noxe, mely az idegrendszernek a sklerosis multiplexre jellemző elváltozáshoz vezet, megbetegíti egyúttal a májat és a hasnyálmirigyet is, miáltal a máj, illetve pankreaslipase képződése zavart szenved. De elképzelhető az is, hogy az említett szervek megbetegedése az elsődleges és az idegrendszeri elváltozás csak folyománya ezen megbetegedésnek. Nem tudunk feleletet adni arra a kérdésre sem, ha valóban az említett szervek laesioja volna az elsődleges, milyen endogen vagy exogen factorokat tegyünk felelőssé e szervek megbetegítéséért.

Az eddigi vérserumban történt lipasevizsgálatok, bár szintén a máj, illetve a pankreas felé terelték a gyanút és valószínűvé tették, hogy a zsírhasító enzimek viselkedése sklerosis multiplex eseteiben nem normalis, a supposed máj-, illetve pankreaslaesio csak hypothesis maradt. A vérserum lipasetükre ugyanis egy igen bonyolult egyensúlyi folyamat eredőjeként fogható fel, az adott időpontra jellemzően. A vérlipase értékét nagyjában két dolog befolyásolja: függ a lipaseképződés mértékétől és másrésről a lipasefelhasználódás, illetve kiválasztás fokától. A lipaseképződést is több tényező szabja meg. Főforrás az egyes szervek, azok sejtjei, melyek specifikus zsírhasító fermentet képesek produkálni, de lipolytikus anyagot szolgáltathatnak, pl. nagyfokban széteső sejtek, bakteriumok stb., melyekből a vérbe kerülő zsírhasító anyag, mint serumlipase mutatható ki. Másrésről a serumlipase quantitativ megváltozása a lipasefelhasználódás mértékétől, a kiválasztódás intenzitásától is függvén, a serumlipasenak felszaporodása, illetőleg megfogyása a vérben még nem ad közelebbi felvilágosítást arról, hogy a bonyolult egyensúlyozási folyamatban hol van a hiba, melyik factor játszik szerepet a lipasetükör normalis szintjének a megbolygatásában. A normalisnak talált serumlipaseérték nem zárja ki a fokozott lipaseképződést, ha a kiválasztási folyamat romlása, a lipaseképző szerv megbetegedése nélkül s pl. egyszerűen a circulatio rosszabbodása által elégséges a vérlipasetartalom felszaporodásának előidézésére.

Sőt, ha figyelmünk nemcsak az összlipase meghatározására terjed ki, hanem a specialis szervlipasekat is meghatározzuk — bizonyos mérgekkel történő gátlás útján, — akkor sem lehetünk egész biztosak következtetésünkben. Az a tény pl. hogy a vérben a chininresistens-lipase fel-

szaporodott, éppen úgy jelentheti a máj laesióját, mintha az említett lipase erősen megcsökkent volna a vérben. T. i. a májbetegség elején a májsejtek „diszfunkciója“ miatt nem tudják a lipaset kiválasztani s ezért a chininresistens májlipase a vérben szaporodik fel és csak későbbben, amikor a kóros folyamat a májban súlyosbodott, a lipaseképződés romlott, kezd a serum májlipasejának értéke alacsonyodni: először eléri a normalis szintet s csak azután süllyed subnormalis értékekre. És ha történetesen a serumlipase tükrének ilyen esése idejében végezzük a serumlipasemeghatározásunkat, normalis értéket kaphatunk olyankor, amikor a máj normalis serumlipase-érték elérére is betegbb, mint magas chininresistens serumlipase-tükr mellett.

Az összes lehetőségek felsorolása, az, hogy mily tényezők szerepelhetnek még a serumlipase-tükr kialakulásában, nem célom. Itt csak éppen arra óhajtottam felhívni a figyelmet, hogy a serumlipase-értékének ismerete egymagában még nem elégséges messzebbmenő következtetések levonására és könnyen téves feltevésekhez vezethet, kellő kritika gyakorlása nélkül.

Ilyenfajta megfontolások után érthetővé válik előtünk a sklerosis multiplexes beteg vérlipasejának eltérő viselkedése, ami az irodalmi adatok áttekintésekor első pillanatban nagyon különösnek tetszett. *Crandall, Lathan, Cherry* és *Brickner* stb. talán még kevésbé előrehaladott állapotban levő sklerosis multiplexes egyének vérében határozta meg a serumlipaset, mint pl. *Bach* és *Lusztig*. Nyilván ezért nem mertek a méregresistens lipasznak quantitativ viselkedéséből szervmegbetegedésre következtetést vonni *Avelloni* és *Mattine*. Így tudom csak értelmezni saját vizsgálataim eltérő adatait a sklerosis polyinsularis betegek serumlipaseját illetőleg. És ha a kapott eredmények mellett tekintetbe vesszük, — a fenti megfontolások alapján — pl. a megbetegedés fennállásának az időtartamát is, a kezdeti zürzavar megvilágosodik, az első pillanatra eredményhez nem vezető, meddőnek látszó sok meghatározás nem lesz már olyan hiábavaló, a vérlipasera vonatkozó vizsgálati eredmények összhangban maradnak egymással és a már tárgyalt duodenalis nedvben végzett lipasemeghatározásaim eredményeivel.

Az alábbi táblázatos összeállítás mutatja néhány egészséges egyén, pár más betegségben szenvedő, végül 15 biztosan sklerosis multiplexes beteg serumlipasejára vonatkozó vizsgálati eredményét. E itt is a tributyrinhasi-

tés előtti cseppszámot, U a két órai szobahőmérsékleten állás után leolvasott, azaz a tributyrinhasítás utáni cseppszámot jelenti.

Itt megjegyzem, hogy *Dell'Acque Giovanni* az általam végzetthez teljesen hasonló methodikával a normalis cseppszámdifferentiát, — elég nagyszámú vizsgálata alapján — a serumlipasera vonatkozólag 30—45-nek találta, ami az én vizsgálati adataimmal szépen megegyezik.

Sz.	Diagnosis	Össz-		Chinintr.		Atoxylr.	
		E.	U. Diff.	E.	U. Diff.	E.	U. Diff.
1.	Sine m. int.	110	73 37	110	91 19	111	91 20
2.	„	112	72 40	111	94 17	110	96 14
3.	„	112	74 38	110	92 18	109	90 19
4.	„	113	66 47	113	92 21	112	87 25
5.	Polyarthritus	103	70 33	108	95 13	107	93 14
6.	Hysteria	105	73 32	109	96 13	106	91 15
7.	Tabes dorsalis	111	69 42	110	91 19	108	97 21
8.	Tahoparalysis	112	71 41	112	94 18	113	92 21
9.	Ischias	109	73 36	111	96 15	110	92 18

Sklerosis multiplex esetek:

Sz.	Beteg	Össz-		Chinintr.		Atoxylr.	
		E.	U. Diff.	E.	U. Diff.	E.	U. Diff.
10.	1.5 éve	104	51 53	107	69 38	106	97 9
11.	2 éve	104	45 59	107	67 40	106	93 13
12.	3 éve	105	43 62	106	65 41	105	94 11
13.	4 éve	108	50 58	106	70 36	107	95 12
14.	5 éve	103	86 17	109	101 8	106	101 5
15.	6.5 éve	109	98 11	110	104 6	111	108 3
16.	7 éve	102	84 18	108	100 8	106	103 3
17.	6 éve	101	88 13	109	102 7	107	104 3
18.	7 éve	104	88 16	107	99 8	108	102 6
19.	8 éve	110	96 14	111	102 9	109	104 5
20.	9 éve	104	93 11	106	100 6	106	105 1
21.	9 éve	103	84 19	103	96 7	105	101 4
22.	9 éve	111	101 10	113	109 4	109	107 2
23.	10 éve	111	99 12	112	106 6	113	110 3
24.	14 éve	109	100 9	105	105 0	112	109 2

Ezen összeállításból kitűnik, hogy az egészséges, máj-, illetőleg pankreas megbetegedésben nem szenvedő betegek vérserumában történő lipasemegtározás alkalmával a stalagmometriás eljárással kapott átlagos cseppszámdifferentia 40 (32 és 47 között ingadozik), a chininresistens lipasera vonatkozólag a cseppszámkülönbség 17 (13—21

között), az atoxylresistenslipasemeghatározáskor nyert cseppszámdifferentia pedig 14 és 25 között mozog, átlagosan 20.

A sklerosis multiplexes betegek serumlipases cseppszámkülönbsége a normalistól két irányban is mutat eltérést. A még csak néhány éve (0—4 éve) fennálló esetekben az egészséges felső határt meghaladó magasabb értékeket kaptunk. (Az összlipases cseppszámkülönbség 58 körüli, a chininresistens lipase cseppszámdifferentiája átlagosan 39, az atoxylresistens lipase cseppszámkülönbsége lényegesen eltérést a normalistól nem mutat.) A régebben (4 évnél régebben) tartó esetekben viszont a normalisnál jóval kevesebb cseppszámdifferentiát találtam. (Összlipases cseppszámdifferentia 9—19, a chininresistens lipase cseppszámdifferentiája 0—9, az atoxylresistens lipase cseppszámkülönbsége 1—6 között váltakozott.) Az irodalomból ismeretes azon adatokra tekintettel (*Avelone, Colajanni, Bach és Luszti*), hogy a hosszú idő óta betegeskedő, erősen leromlott kachektikus betegek vérlipaseja a normalishoz képest csökkenést mutat, célszerűnek tartom megemlíteni, hogy azokat a betegeket, akiken lipasemeghatározásokat végeztem, — kettő kivételével — jó erőbeni állapotban, a kachexia legcsekélyebb nyoma nélkül kaptam vizsgálatra. Kachexiás volt a 2 éve sklerosis multiplexben szenvedő Cs. M. (11. sz.), akinek serumlipasetükrét a kachexia ellenére is a normalisnál magasabbnak találtam és a 10 éve beteg T. M. (23. sz.).

Ezen számadatok értelme az, hogy sklerosis polynsularis kezdeti szakában, az első években a vér lipolytikus-képessége fokozott és különösen a májlipase az, amelyiknek amennyisége a vérben megnőtt. A betegség későbbi lefolyása alatt, — úgy látszik a máj, illetve a pankreas lipaseképző tulajdonsága a functiozavar fokozódásával karöltve egyre romlik, — a vérserum lipasetükre sülyedni kezd. A duodenalis bennék lipasetartalma viszont — az 1. táblázat adatai szerint — nem mutat különbséget aszerint, hogy a betegség mióta tart; a duodenalis-nedv lipasetartalmát minden sklerosis multiplexes betegben kifejezetten csökkentnek találok.

A serumlipase értékekből, mint fent említettem, a következtetések levonása könnyen téves feltevésekhez vezethet. Mégis a sklerosis multiplexesek megváltozott, normalistól két irányban is eltérést mutató serumlipase értékeiből a máj, illetve hasnyálmirigy functiozavarára kell következtetnünk és a kóros értékek létrehozásának ma-

gyarazásában a lipasetükör kialakulásában szerepet játszó egyéb factorok (megváltozott felhasználódás, kiválasztás stb.) bevonására nincs szükség, ha tekintetbe vesszük a duodenalis-nedvben végzett lipasemeghatározások eredményeit is, melyek ugyancsak máj-, illetve pankreaslaesiót jelentenek.

Igy az eddigi, csak a serummeghatározásokon nyugvó és már a különböző szerzők eltérő eredményei miatt is nagyon ingatag alappal bíró feltézés, hogy a sklerosis multiplexes betegek mája, illetve pankreása beteg, az éri duodenalis-bennékben és vérserumban is végzett és egymással összhangban álló lipasevizsgálataim alapján igen valószínűnek tekinthető.

A sklerosis multiplex kórbonctani alapját képező göccos gliosisa a központi idegrendszernek csak secundaer. A betegség létrehozásában az idegrostok velőhüvelyének az elpusztulása, feloldódása „myelinolysis“-e az elsődleges és a fontosabb. Eddigi vizsgálataim alapján nagyon valószínűnek látszik, hogy a sklerosis multiplexesekben található, normalistól eltérő, sajátságos lipaseviszonyok, azaz a lipaseanyagcserezavar és a betegség kóroktanában leglényegesebb szerepet játszó, központi idegrendszer lipidanyagainak, a myelinnek az oldódása, az úgynevezett demyelinisatio között igen szoros a kapcsolat. Az összefüggés további tisztázására az újabb vizsgálatok már folyamatban vannak, eredményeiről léghközelebb fogok beszámolni.

Összefoglalás: A duodenalis-nedvben és a vérserumban végzett lipasemeghatározások szerint a sklerosis multiplexes betegek duodenalis-bennékének lipasetartalma mindig csökkent. Ezen adatok a sklerosis polyinsularis betegek hasnyálmirigy, de főleg májlaesióját igen valószínűvé teszik, mindenesetre a sklerosis multiplexes betegek lipaseanyagcsere zavarára utalnak.

Irodalom: *Thaysen, Norgaard:* Acta med. Scand. Suppl. 1928. 26. — *Allodi, Palomba, Demattia:* Giorn. Accad. Med. Torino. 1931. 94. — *Friesz, Hallay:* Zbl. kl. Med. 1930. 113. — *Raevskaja:* Ter. Arch. 1930. 8. — *Tschebokssarov, Malkin:* Endokrinologie. 1929. 5. — *Avellone, Mattina:* Fol. clin. chim. et micr. 1927. 2. — *Grassberger D.* Zschr. Chir. 1928. 210. — *Grandall, Lathan, Cherry:* Proc. Soc. Exp. Biol. a Med. 1931. 28. — *Brickner, Richard:* Bull. neur. Inst. New-York. 1931. 1. — *Bach Lusztig:* M. O. A. 1931. 32. — *Róna:* Fermentmethoden, Berlin. 1926. — *Gózony, Gsell, Hoffenreich:* M. O. A. 1928. 29. — *Dell'Acque Giovanni:* Zschr. exp. Med. 1930. 71.