

A Ferenc József Tudományegyetem belklinikájának közleménye.
(Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár.)

NEHÁNY KISÉRLETI ADAT AZ U. N. „TESTAZONOS SEJTFEHÉRJE HASADÁSI TERMÉKEK” ÉLETTANÁHOZ.

Irta: Karády István dr., egyetemi tanársegéd.

Az újabb kutatások folyamán mindinkább az érdeklődés középpontjába kerülnek az u. n. „testazonos sejtfehérje hasadási termékek”. Ezek, a sejteinkből a legkülönbözőbb élettani. és kóros ingerekre állandóan felszabaduló anyagok a keringésbe jutva nagy pharmacodynamikai hatásuknál fogva úgy hatnak, mint a hormonok. Lényeges szerepet játszanak a szervezet functiók harmónikus lefolyásának a biztosításában, s kóros folyamatok, betegségek előidézői is lehetnek, ha valami okból fokozott mértékben árasztják el a szervezetet.

Igazi fiziológiai jelentőségüket azonban még távolról sem ismerjük s bizonyosan több anyag tartozik ebbe a csoportba, mint ahányról eddig tudomásunk van, így számuk idővel valószínűleg még bővül. Az eddig ismertek közül a legfontosabbak a *histamin*, *adenosin* és *acetylcholin*.

Jelenleg nem célolok annak az ismertetésére, amit ezen sejtfehérje hasadási termékek fiziológiájáról eddig már tudunk. Most csak néhány vizsgálatról szeretnék beszámolni, melyek újabb adatokat szolgáltatottak ezen anyagok élettanához s csak röviden óhajtanék rávilágítani azok gyakorlati jelentőségére.

Miután az említett anyagok az élő szervezetre hatásukban sok rokon vonást mutatnak az adenosin, acetylcholint néhány olyan tulajdonság szempontjából vizsgáltam meg, melyeket régebbi histamin vizsgálataim kapcsán a histaminra vonatkozólag sikerült kideríteni. Így többek közt kutatás tárgyává tettem a thyroxin és adenosin-, ill thyroxin és acetylcholin-antagonismus, az adenosin tachyphylaxia-, acetylcholin tachyphylaxia és resistentia kérdését.

Régebbi vizsgálataim szerint a *histamin* és a *thyroxin* között bizonyos fokig antagonismus¹ áll fenn. A hyperthyreosisban és Basedow-kórban szenvedő betegek histaminnal szemben meglehetősen resistensek. Az intravénásan adott 0.005 mg. histaminra bekövetkező vérnyomáscsökkenésük egész minimális (5—6 Hg. mm.) szokott lenni, szemben a más betegek kifejezett (30—80 mm.) vérnyomás esésével.

A Basedow-kór lényegesebb javulása esetén (akár gyógyszeres beavatkozás, akár a pajzsmirigy therapiás röntgen-besugárzása vagy strumektomia után), a betegek histamin érzékenysége az alapanyagcsere fokozódás csökkenésével arányosan nő. Az 1—2 héten át folytatott, napi 3×1 —2 mg. thyroxin kezeléssel hyperthyreosisossá tett macskák vérnyomás süllyedése 0.01 mg. i. v. histamin után, mely thyroxinnal nem kezelt macskáknál 30—40 Hg. mm-t tesz ki, egész minimális (4—5 mm.) lesz, sőt olykor a histaminra ellenkezőleg vérnyomás emelkedés következik be. Miután tehát a testazonos fehérje hasadási-termékek egyik fontos tagja, a histamin és a thyroxin között antagonizmus áll fent, fontosnak tartottam ilyen szempontból megvizsgálni a csoport másik két tagját: az adenosint és acetylcholin-t is. A kérdés eldöntésére úgy jártam el hogy pernocton narkosisban a vagotomizált macskákon először meghatároztam azt az adenosin ill. acetylcholin mennyiséget, mely intravenásan beadva a carotisban uralkodó vérnyomásugyanolyan esését okozza, mint amilyent — ceteris paribus — 0.01 mg histamin szokott (30—40 Hg mm.). Ez a mennyiség adenosinból 3 mg, acetylcholinból 1 mg volt. Azután macskákon hyperthyreosist idéztem elő, napjában 3×1 —2 mg thyroxint adagolva 1—2 héten át. Majd ezen thyroxin előkezelés után megvizsgáltam, hogy a macskák vérnyomás süllyedése mennyiben módosult a 3 mg adenosin ill. 1 mg acetylcholin i. v. bevitelére. A kísérletek eredménye szerint a macskák adenosin ill. acetylcholin érzékenységét a thyroxin kezelés nem csökkentette, a 3 mg. adnosin ill. 1 mg. acetylcholin i. v. injectiója okozta vérnyomás-esés intenzitása lényegesen nem változott. Vizsgálataink szerint tehát lényeges különbség van egyrészt a *histamin*, másrészt a *adenosin* ill. *acetylcholin* közt, amennyiben *thyroxin-adenosin* ill. *thyroxin-acetylcholin* antagonizmus nincs.

Nemrég számoltam be egyik közleményemben azon kísérleteimről, melyek a *histamintachyphylaxia*² kérdésével foglalkoznak A tachyphylaxia lényege az, hogy egyes anyagok egyenlő mennyiségeinek gyors egymásutánban történő intravenás adagolására azok vérnyomáseffektusa percek alatt csökken vagy akár teljesen meg is szűnik. A gyors immunisálódási folyamat ezen különleges megnyilvánulásának az okát magyarázó hypothesisekre most nem szándékozom kitérni. Vizsgálataim szerint a histaminnal szemben a szervezet ilyen tachyphylaxiát tud kifejteni. Megvizsgáltam hát ilyen szempontból a testazonos fehérjehasadási termékek csoportjába tartozó másik két anyagot, az adenosint és acetylcholin-t is. Ezen anyagokból olyan mennyiségeket használtam intravenás injectióra, melyeknek vérnyomássüllyesztő hatása megegyezett kb. 0.01 mg histamin hatásával, azaz most is mint az előző kísérletben az adenosinból 3 mg-t, acetylcholinból pedig 1 mg-ot. Az adenosin és acetylcholin gyors egymásutánban bevitt egyenlő mennyiségű intravenás adagjainak a vérnyomássüllyesztő hatása a vagotomizált, pernocton narkosisban levő macskák carotis vérnyomására hosszabb idő mulva sem mutatott csökkenő tendenciát az injectiók egymást követő gya-

kori ismételtetése ellenére sem. Tehát ilyen szempontból is lényeges különbség mutatkozik a *histamin és az adenosin ill. acetylcholin között*, amennyiben szemben a histamintachyphylaxiával *kísérleteink szerint adenosin- ill. acetylcholin-tachyphylaxia nincs*. Az utóbbi anyagoknak ezen histamintól eltérő viselkedése azt hiszem az adenosin ill. acetylcholin histamintól való biológiai elkülönítésére is felhasználható.

Előbbi vizsgálatainkból az is ismeretes, hogy 1—2 héten folytatott histaminkezeléssel az állatok és emberek histaminérzékenysége jelentékenyen csökkenthető, *a histaminnal szemben bizonyos resistentia érhető el*. Az előzetesen histamin kezeléssel átesett macskákánál az említett vérnyomásos kísérletben a 0,01 mg histamin intravenás bevitelére a szokásos 30-40 Hg mm vérnyomásesés helyett sokkal kisebb, csak 5-10 Hg mm esés jött létre, sőt néha az esés ki is maradt és a histamininjekciót vérnyomásemelkedés követte. Fontosnak tartottuk mármint annak a megvizsgálását, hogy a histamin kezeléssel előidézhető histaminresistentia csak a histaminra vonatkozik-e, tehát specifikus-e vagy pedig resistentiát jelent a többi histaminszerű hatású anyagokkal szemben is. A kérdés eldöntésének t. i. gyakorlati jelentősége is van. Ha a histaminkezelés az összes histaminszerű hatású anyagokkal szemben resistentiát okoz, akkor a histaminkezelést therapiásan jó eredménnyel alkalmazhatjuk minden olyan kóros folyamat vagy betegség gyógyítására, mely végeredményben testtazonos sejtfehérje hasadási termékek felszabadulásán alapszik, akkor is, ha a kóros állapot okára vonatkozólag még egészen pontos ismeretünk nincs is. Viszont, ha csak a histaminhatással szemben jelent resistentiát a chronicus histamin adagolás, akkor a gyógykezelés jó hatásából — *ex juvantibus* — a kóros folyamat okára is — nagy valószínűséggel — következtethetünk.

A kérdés eldöntésére szintén a már többször említett macskakísérleteket használtuk fel. Macskákat 1—2 héten át napi 3×2 mg histamin s. c. bevitelével histaminresistenssé tettük. Majd pernocton narcosisban vagotomia után, miután meggyőződünk, hogy az 0,01 mg i. v. histamin vérnyomássüllyedést okozó hatása már tényleg minimálisra csökkent, megvizsgáltuk, hogy a különben szintén 30—40 Hg mm nyomáseséssel járó 3 mg adenosin ill. 1 mg acetylcholin intravenás injekciójára beálló vérnyomássüllyedés intenzitása a histaminresistentia kifejlődésének az idején mutat-e jelentékeny csökkenést vagy sem. Kísérleteim eredményei szerint azt mondhatjuk, hogy az előzetes histamin kezelés specifikus, azaz csak a histaminhatással szemben okoz „desensibilisatiót”, a többi histaminszerű hatású sejtfehérje hasadási termékekkel szemben pedig semmiféle resistentiát nem jelent.

Az ú. n. *postoperatív keringési zavarok okának a magyarázatára* nagyon különbözők a felfogások. Ma legtöbb híve mégis a toxikus theoriának van. Eszerint a műtéti trauma ingerére az operált terület sejtjeiből keletkező különböző sejtfehérje bomlási termék felszívódása vezet az operációs shock kifejlődéséhez. Az egyes műtéteket köve-

tő peripheriás keringési elégtelenség (collapsus, minus decompensatio) állatkísérletben nagyobb mennyiségű histamin bevitelével tökéletesen utánozható. És bár a szervezet szöveteit érő műtéti traumára a sejtekből biztosan szabadul fel histamin is, mégis mivel a műtét utáni shock idején vett vérben histamin felszaporodást a használatos biológiai eljárásokkal kimutatni eddig nem sikerült (ez ugyan véleményünk³ szerint nem szól a histamin mérgezés ellen. Ha magunk mérgeztük meg az állatot nagy dózis histaminnal, sem lehetett még a mérgezés tetőfokán vett vérben sem, histaminfelszaporodást kimutatni az ismert biológiai eljárásokkal), a *histamin szerepe eddig bizonyítva nincs*. Sőt egyes szerzők inkább más histaminszerű hatású, sejtfehérje bomlásból származó anyagokat, így az adenosint (Zipf) vagy az acetylcholin tartják a műtéti shock kiváltójának. Kétségtelen azonban, hogy a kérdés eldöntése elég nehéz, egyrészt a sejtfehérje hasadási termékek vérben való gyors hatástalanná válása (adenosin, acetylcholin) folytán, másrészt a használatos kémiai eljárások (histamin) tökéletlensége miatt.

Lássuk a kérdést saját vizsgálataink megvilágításában. Már régebben kimutattuk,⁴ hogy a műtét előtt bevezetett histaminkezeléssel a műtét utáni shockot el lehet hátrítani. A histamin előkezelés jó hatását a postoperatív shock szempontjából klinikai megfigyeléseinken kívül bizonyítják állatkísérleteinken is. A fentiek alapján pedig histaminkezeléssel az állatok érzékenységet csak histaminnal szemben lehet alászállítani, a többi szóba kerülő testazonos fehérje-hasadási termékkel (adenosin, acetylcholin) szemben, melyek a műtéti traumára a sejtekből szintén felszabadulhatnak, nem. *Kísérleteink tehát amellett bizonyítanak, hogy a műtét utáni collapsus végeredményben histaminmérgezésnek tekinthető.*

Hasonlóképpen áll a dolog az *anaphylaxiánál* is. Miután az előzetes histaminkezeléssel az állatokat az anaphylaxiás reinjectióval szemben sikerült deszenzibilizálni,³ az említett megfontolások értelmében az *anaphylaxia histamintheoriáját* is — *indirect úton* — *bizonyítottuk látjuk*. A histaminkezelés jó eredményéből⁵ és a histaminkezelésnek a többi histaminszerűen ható anyagokra való hatástalanságából ugyanígy következtethetünk arra, hogy a *therapiás röntgen besugárzás okozta kater kiváltásban is fontos szerepet játszik a histamin*.

Mégcsak egészen röviden szeretnék a histamintachyphylaxiával kapcsolatban egyet-mást megjegyezni. A *histamintachyphylaxia* jelensége, mely eddig nem volt ismeretes, nem csak elméletileg érdekes, de gyakorlati jelentőséggel is bír, *ismerete tévedésektől kímélhet meg*. Most csak 2 eljárás hibájára hívnám fel a figyelmet:

Guttentag pl. azt a tulajdonságát a histaminnak, hogy a narkotizált vagy decerebrált és atropinosott macska vérnyomását csökkenteni képes (ez egy általánosan használt biológiai eljárás a histamin kvalitatív kimutatására), a histamin quantitativ meghatározásánál is értékesíteni próbálta. Eljárát dolgozott ki, melynek lényege az, hogy a vérnyomássüllyedés fokából — miután megvizsgálta

néhány ismert koncentrációjú histaminoldat vérnyomáscsökkentő hatásának a fokát — a kérdéses oldat histamin tartalmára következtetett. Guttentag eljárása ma mint megbízható, pontos methodika a a histamin quantitativ kimutatására elterjedt. *Ha a histamin nem okozna tachyphylaxiát, Guttentag eljárása tényleg alkalmas volna kis histamin mennyiségek quantitativ meghatározására.* Így azonban tekintve azt, hogy a kitérítés a macska kísérletben mindig egy macskán történik úgy, hogy először ismert koncentrációjú oldatok vérnyomás süllyesztő hatását méri meg s azután adják intravenásan az ismeretlen koncentrációjú oldatot, állandóan ki vagyunk téve a tachyphylaxia lehetőségének. Ez elkerülhetelen és ha nagyobb pausákat is tartunk az egyes különböző koncentrációjú histamin oldatok befecskendezései között, a bizonytalanság érzése egyre kísért.

A másik eljárás, melybe hiba csúszhat be, *Gröer f. pathergia vizsgálata*¹⁾: Gröer ugyanis úgy jár el valamely egyén pathergiájának meghatározásánál, hogy egymásután adott különböző dózisú, de ismert koncentrációjú oldat effectusából következtet az illető egyén pathergiájára. *Ha tehát olyan anyagokkal történik a meghatározás, melyek történetesen, mint a histamin is, tachyphylaxiához vezetnek, az eredmények szintén téves következtetésekre adhatnak alkalmat.*

Összefoglalás: Vizsgálataink szerint néhány élettani sajátosság szempontjából különbség mutatkozik egyrészt a histamin, másrészt az adenosin ill. acetylcholin között: amennyiben a thyroxin histamin antagonizmussal szemben *thyroxin és adenosin ill. thyroxin és acetylcholin antagonismus nincs:* a histamin tachyphylaxiával ellentétben a szervezet tachyphylaxiát az adenosinnal ill. acetylcholinnal szemben nem fejt ki. A hosszabb időn át folytatott histaminkezelés csak a histaminnal szemben teszi resistenssé a szervezetet, a többi histaminszerűen ható fehérjehasadási termékkel: az adenosinnal, acetylcholinnal szemben nem. Ezen utóbbi tény egybevetve a histaminkezelés therapiás jó hatásával az anaphylaxiás megbetegedések, — postoperativ keringési zavarok — röntgenkater kifejlesztésének megelőzésénél, ezen megbetegedések histamineregete mellett bizonyít. A tachyphylaxia ismeretének figyelmen kívül hagyása téves következtetésekre adhat alkalmat néha fontos vizsgálatok esetében is (pl. Guttentag histamin quantitativ meghatározása, Gröer f. pathergiamérés stb.).

Irodalom: 1. Karády: Z. f. d. ges. exp. Med. 1936, 98. 13. — 2. Karády: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1936. 180, 283. — 3. Karády, Bentsáth; Bárány Korányi Sándor emlékkönyv 1936. 218 o. — 4. Ruzsnyák, Karády és Szabó: Arch. f. klin. Chir. 1936. 984. — 5. Forfota, Karády: Sajtó alatt a Strahlentherapie-ben és Zschr. exp. Med.-ben. — Guttentag: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1931. 162. 727. — 7, Gröer: Klin. Wschr. 1935, 14, 1094.

I. Karády: *Zur Physiologie der „Spaltproducte der Körpereigenen Zellenproteine“.*

Unsere Ergebnisse scheinen dafür zu sprechen, dass bezüglich einiger biologischer Eigenschaften zwischen dem Histamin und Adenosin bzw. Acetylcholin Unterschiede bestehen, indem z. B. gegenüber dem Antagonismus, welcher zwischen Thyroxin und Histamin besteht, ein ähnlicher Antagonismus zwischen Thyroxin und Adenosin bzw. Thyroxin und Acetylcholin nicht nachzuweisen ist. Im Gegensatz zu der Histamin-tachyphylaxie reagiert der Organismus mit keiner Tachyphylaxie auf Adenosin bzw. Acetylcholin. Diese Beobachtungen scheinen im Zusammenhange mit der nachweisbar guten prophylaktischen Wirkung des Histamins bei anaphylaktischen Erkrankungen, postoperativen Zirkulationsstörungen, bei der Prophylaxe der allgemeinen Röntgenwirkung dazu geeignet, für die Histamingenese dieser Erkrankungen zu zeugen. Das Ausserachtlassen der Tachyphylaxie kann mitunter auch bei wichtigen Untersuchungen zu fehlerhaften Folgerungen führen, z. B. quantitative Bestimmung des Histamins nach Guttentag, Bestimmung der Pathologie nach Groer etc.

I. Karády: *Some experimental data to the biology of Split products of the so called fertagonic cell-proteins.*

According to the author's investigations there are, from a physiological viewpoint, differences between histamine, adenosine and acetylcholine, inasmuch as there is a thyroxin-histamine antagonism, while neither thyroxin-adenosine, nor thyroxin-acetylcholine antagonism are to be found: There is histamine tachyphylaxis but neither adenosine, nor acetylcholine tachyphylaxis. Treatment with histamine over a long period makes animals resistant only against histamine. The latter fact together with the good effects of histamine prophylaxis in cases of anaphylactic diseases, postoperativ circulatory disorders, prevention of Roentgenkater proves that they are due to histamine. The neglect of the consideration of the tachyphylaxis can lead to erroneous conclusions, for example in the quantitative estimation of histamine by Guttentag, and that of pathergy by Groer etc.