

Korányi Sándor

a vese kórélettanának megalapozója

Gabriel Richet

Ismert, hogy Korányi Sándor jelentős nephrologiai felfedezéseit életében alig értékelték. Halála után külföldön az igen jelentős felismerései feledésbe merültek. Ebben minden bizonnyal szerepet játszott az a körülmény, hogy idegen nyelvű publikációi csupán német nyelven jelentek meg. Korunk egyik legnagyobb nephrologusa, *Gabriel Richet* professzor, aki Korányi Sándor felfedezéseit korszakalkotónak tartja, és erről, mint a Magyar Nephrologiai Társaság megválasztott tiszteletbeli tagja a társaság 1992. évi Nagygyűlésén előadást tartott: *Korányi Sándor a vese kórélettanának megalapozója* címmel, amelynek szövegét itt mellékelem.

Sonkodi Sándor

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 1999; 3 (6):314–316.

Tisztelt Elnök úr, Hölgyeim és Uraim,
Kedves Kollégák!

Sonkodi Professzor Úr abban a megtiszteltetésben részesített, hogy ezen a Nagygyűlésen beszédet mondhatok. Ennek alapja az a tény, hogy mi mindketten mélységes csodálattal adózunk *Korányi Sándornak* (1866–1944). Korányi igazi példája volt azoknak az akadémiai tradícióknak, amelyek Önöket már jóval a „Traite de Rome”-ot megelőzően Európához kötötték és ami tudományosan még fontosabb, ő a megalapítója a modern nephrologiának azáltal, hogy sikeresen alkalmazta a klinikumban a renális pathophysiologiát.

Hetven évvel *Richard Bright* felfedezése után azok, akik érdeklődtek a vesebetegségek iránt, megelégtették a pathologia eredménytelenségét. Az akkori kórbonctani tudás már nem volt elegendő arra, hogy megmagyarázza miért és hogyan vezetnek a vesebetegségek oedemához és uraemiához, amelyek csak kivételesen kapcsolódnak egymással.

Korányi biofizikai beállítottságú volt. Ezért jelentkezett a strasbourgi Hoppe Seiler's laboratóriumba. A vizelet osmotikus nyomásának kutatásával elkötelezte magát az egészséges és beteg vese fizikai élettanának tanulmányozására.

Az osmotikus nyomás, amelyet a biológia számára *Dutrochet* fedezett fel 1824-ben, ez idő tájt a fizikusok érdeklődésének középpontjában állt. Emlékezzünk rá, hogy ezek az események nagyon rövid idő alatt követték egymást. 1881-ben *Raoult* felfedezte, hogy a fagyáspontcsökkenés hasznos eszköz az oldatok molekuláris koncentrációjának mérésére, ami megegyezett az osmotikus nyomásukkal. E technikát a kis folyadékigény alkalmassá tette a biológiai minták analizésére. Röviddel azután, 1885-ben *Van't Hoff* felfedezte a molekulák folyadékokban és gázokban történő

terjedésének törvényét, letéve ezzel az osmotikus nyomás elméleti alapjait.

Néhány évvel ezt megelőzően *Hoppe Seiler* (1825–1892) ugyanazon egyén vizeletét és vérét helyezte el egy félig áteresztő membrán két oldalán, és megfigyelte a víz átáramlását a vizelet irányába. *H. Dreser* (1860–1925) megemlékezett erről a publikálatlan felfedezésről, és 1892-ben megmérte a vér és a vizelet fagyáspontcsökkenését egészséges emberekben és állatokban különböző physiologiai feltételek között. Megállapította, hogy függetlenül a hidratáltság fokától a fagyáspontcsökkenés állandó: a vérben $-0,56$. Ezzel szemben a vizelet fagyáspontcsökkenése a vízbeviteltől függően az emberben $-0,16$ -tól $-2,4$ -ig terjedt, míg szomjaztatott macska esetében ez az érték elérte a -4 -et. A vese munkáját a vér és a vizelet fagyáspontcsökkenésének gradiense alapján ítélte meg. Ez a tudós alig ismert a physiologia történetében, noha ő írta le a H^+ -ionok tubularis secretióját, valamint sikeresen befejezte *Nussbaum* vizsgálatait a békák glomerularis filtrációját illetően. Nem sokkal ezután *J. Winter* Párizsban tanulmányozta a serum és a savós folyadékgyülemek (mindkettő értéke megegyezett), valamint a tej, a gyomornedv és a vizelet fagyáspontcsökkenését. A vizeletértékek $-0,45$ -től $-2,40$ -ig terjedtek, és ezáltal megerősítette *Dreser* korábbi felfedezését.

Korányi ezután normális és kóros vizeletben tanulmányozta a fagyáspontcsökkenést és legfontosabb eredményeit 1897-ben publikálta. Elméleti munkásságát 1907-ben összegezte híres orvosi-fizikai-kémiai könyvének egyik fejezetében. Feltételezte, hogy a vér osmolaritása a vizelet osmolaritásának alkalmazkodása következtében marad konstans. Így a vér fagyáspontcsökkenésének kóros értéke súlyos veseelégtelenséget jelezhet. Sőt, már a vizelet fagyáspontcsökkenésének vízmegvonásra adott csökkent válasza is a kóros kiválasztó funkció jele lehet.

Korányi hipotézisét hamarosan bebizonyították. A normális vizelet fagyáspontcsökkenése $-0,08$ és $-2,4$ között változott. Fenyegető uraemia esetén ezek az értékek a plasma fagyáspontcsökkenéséhez közeledtek. A változás először is kapcsolatban van a maximális osmolaritas jelentős lecsökkenésével, amit hyposthenuriának nevezett el. Így a vizelet fagyáspontcsökkenése a klinikai laboratóriumi vizsgálat rangjára emelkedett és physiologiai értelmet nyert. Korányi felismerte munkája lehetséges következményeit, vagyis azt, hogy a vizelet fagyáspontcsökkenése a vese állapotától és nem a szervezet anyagcseréjének változásaitól függ. Mindenestre az egyoldali urulógiai vesebetegségeknél humoralis zavar hiányában a beteg oldali vese hyposthenuriás, és erre a vízfogyasztás alig van hatással. Ezt a felfedezést megerősítette egy vesefunkciók vizsgálatával foglalkozó párizsi urológus, *Albarran* (1860–1912).

Korányi volt az, aki felfedezte a hyposthenurián alapuló veseelégtelenség koncepcióját. Annak ellenére, hogy magát a kifejezést nem ő alkotta, minden kétséget kizáróan ő adta meg annak igazi jelentését, melynek lényege, hogy veseelégtelenség esetén a kiválasztó funkció nem alkalmazkodik a szervezet igényeihez függetlenül attól, hogy milyen természetű a vese károsodása vagy megbetegedése. Fontos megállapítása volt, hogy a klinikailag jelentéktelen kis funkcionális károsodás, amit csak vízmegszorítással lehet felfedezni és a súlyos uraemia okozta elégtelenség-continuumot képeznek. Ez a megállapítás a modern klinikai nephrologia mérföldköve lett.

A kísérletes kétoldali nephrectomia során Korányi a serum fagyáspontcsökkenésének változását figyelte meg az első 24 órában a serum fagyáspontcsökkenésének $-0,56$ -ról $-0,65$ -re vagy ez alá történő változását. Mivel a serum refraktometriája és elektromos resistivitása változatlan maradt, azt a következtetést vonta le, hogy a nem elektrolit molekulák, mint például a fehérje bomlástermékei, mindenekelőtt az urea szaporodott fel. Humánpathologiai vizsgálatai során veseelégtelenségben szenvedő betegek vérének fagyáspontcsökkenését mérte. A százhetven vizsgált beteg között több tíz saját betege is szerepelt. A mért fagyáspontcsökkenések $-0,60$ és $-0,70$ között voltak, a klinikailag súlyos esetekben mutatta magasabb értéket. Mivel az experimentális és human megfigyelések megfeleltek egymásnak, indokoltnak tűnt a módszer klinikai gyakorlatba történő bevezetése.

Korányi kísérletet tett arra, hogy összefüggést keressen a vér osmoticus nyomása, az uraemia és az oedema között. Ezt a biofizikai megközelítést csak nagyon ritkán alkalmazták abban az időben. Megállapította, hogy az oedema az oldott anyagok retentiójának a következménye, és hogy az ureának ebben nincs szerepe – *Achard* és *Paisseau* vizsgálataitól eltérően. A NaCl jelentőségét *Fernand Vidal* párizsi és *Hermann Strauss* berlini kutató munkája alapozta meg. Korányi helyesen feltételezte, hogy az urea behatol a sejtekbe, míg a NaCl extracellularisan marad, és ez által osmoticus nyomást fejt ki a sejtekre, ami vizet szív ki belőlük és szomjúságot, valamint kompenzatórikus vízterhelést eredményez. Ha oedema lép fel, akkor azt feltételezte, hogy az a vese vízxcretiós elégtelenségének a következménye. Ebben azonban tévedett. Ugyanakkor helyesen feltételezte, hogy a renalis NaCl és víz retentiója együtt jár egyéb toxicus anyagokéval, amely károsítja az erek falát vagy korlátozza a sejtek Na-felvételét.

Korányi munkájának ehhez hasonló gyengeségei semmiképpen sem vonnak le orvostörténeti jelentőségéből. Vizsgálatai a vese physiológiájának valódi mérföldkövei voltak. A „milieu interieur” logikáját követve tisztázta annak egyik jelentős komponense, az osmolaritas szabályozását, Sőt mi több, megállapította hogy a vizelet különböző összetevői egymástól függetlenül választódnak ki.

Korányi hamarosan híressé vált, munkáit azonban fokozatosan mellőzni kezdték. Csekély physiologiai jelentősége ellenére a vizelet fajsúlyával helyettesítették a fagyáspontcsökkenést, mivel ennek meghatározása egyszerűbb volt. *Volhard* és *Addis* koncentrációs próbája, valamint *Vaquez* és *Cottet* hígítási tesztje a vesefunkciók klinikai vizsgálata során standard referenciává váltak.

Annak érdekében, hogy a vizelet fagyáspontcsökkenéséből további információkat nyerjen, Korányi nagyszámú kvóciens-t állapított meg, amelyben a fagyáspontcsökkenést viszonyította a NaCl-koncentrációhoz, a huszonnégyórás vizeletürítéshez és egyéb „molekuláris” komponensekhez. Ezt az irányvonalat előbb lelkesen követték Németországban és Franciaországban is, később azonban elvetették azzal, hogy úgymond nincs physiologiai jelentősége. Ekkor *Cushny* nem is említette a vizelet osmoticus nyomását könyvében, a „Vizelet secretiója”-ban, és azt írta: „néhány évvel ezelőtt a vizelet molekuláris és ionkoncentrációjának fagyáspontcsökkenéssel történő mérését javasolták a veseműködés hatékonyságának megítélése céljából... Az eredmények azonban klinikailag félrevezetőnek bizonyultak és csalódást keltettek... Ezt a cryoscopiás módszert jelentősen túlértékelték, majd helyesen el is vetették.” Korányi nevét még csak nem is említette 385 hivatkozása között.

Ki is volt Korányi Sándor? Budapesten született, édesapja, *Korányi Frigyes*, orvosprofesszorként működött a fővárosban, de ezt megelőzően Debrecenben hosszú éveket töltött házi őrizetben az 1848-as forradalomban történő részvétele miatt. Fia, Sándor, a budapesti orvosi egyetem elvégzése után évekig élt Németországban, majd professzorként visszatért szülővárosába. Figyelme az ezt követő években elterelődött a vesével kapcsolatos problémákról. Ennek ellenére 1920 és 1930 között hosszú levelezést folytatott *F. Volhard*-dal (1872–1950) és 1929-ben kiadott könyvében újra megfogalmazta 1907-ben keletkezett gondolatait az oedema extrarenalis tényezőiről, azonban tanulmánya nem tartalmazott újabb eredményeket. 1944-ben hunyt el Budapesten.

Pontosan erre az időre esett, amikor *C. Achard* (1860–1944) és *J. Castaigne* (1871–1951) a metilénkék excretiójának mérésével tanulmányozták a vese permeabilitását.

„Letisztult elméletük szerint annak szükséglete, hogy a szervek működésének zavarait tanulmányozzuk, hívta életre azt a gyakorlatot, hogy az anatómiai vizsgálatokat physiologiai kísérletekkel egészítsük ki. Ezért van szükség speciális technikák felfedezésére, amelyek lehetővé teszik számunkra, hogy a szervezet funkcióit ne csupán statikus, hanem dinamikus feltételek mellett is vizsgáljuk. Az orvosoknak fel kell cserélniük a megfigyelő szerepét, a kutatóéval.” A festékek renalis kiválasztásával kapcsolatos vizsgálataik *Rayer* azon megfigyelésén alapultak mely szerint a merkaprán illa-

ta hiányzik a vizeletből, ha előrehaladott vesegyulladás esetén spárgát fogyasztunk, és bizonyos gyógyszerek toxicitása is elmarad uraemiás betegekben.

Várható eredmény volt a metilénkék retentiója chronicus, terminalis nephritis esetén. Egyoldali vesebetegség esetében csak a megbetegedett vese oldalán késett a festék eliminációja annak subcutan injekcióját követően.

Még érdekesebb volt, az a felfedezés, hogy a metilénkék excretiója normális volt jelentősen albuminuriás és oedemás betegekben.

A következő években az érdeklődés a vizelet felől a vér kémiai összetevői felé tolódott el. Ennek az eseménynek a két főszereplője *H. Strauss* (1866–1944?) főorvos volt a berlini Charité Egyetemen és *F. Vidal* (1862–1929) volt Párizsból. Ezt az utat Strauss nyitotta meg, aki bevezette a Strauss-féle tűt a steril vérvétel érdekében. A vérvétel jelentősen megkönnyítette a vesebetegek humorális zavarainak felderítését. Noha vizsgálati módszerük nem pontosan

egyezett meg, két típust figyeltek meg: hypalbuminaemiát a „parenchymás nephritisben” és urea- és NPN-retentiót az „interstitialis nephritisben”, amelyeket a vizelet osmolaritásának mérésével és a metilénkék-tesztel állapítottak meg.

Összefoglalva: a századforduló volt a renalis pathophysiologia kezdete. 1897–1898-ban az Önök nagyja, Korányi a párizsi Acharddal és Castaigné-vel egyidejűleg vezetett be két alapvető vizsgálómódszert, a vizeletosmolaritást, a funkcionális vesediagnosztika gerincét és a metilénkék-tesztet. Ezzel elindították a klinikai nephrologia tudományos korszakát.

Ki is tudná elfelejteni Korányit. Büszke vagyok, hogy emlékének tisztelettel hódolhattam.

Köszönöm az Önök figyelmét:

Gabriel Richet

Szerkesztőségi kommentár

Korányi Sándornak, a klinikus orvosnak és a legnagyobb iskolateremtő belgyógyásznak a zsenije minden orvos számára nyilvánvaló hazánkban. Sőt, személyes befolyása érezhetően még ma is kihát iskolájának tanítványain keresztül sok, jelenleg is működő orvosra. *Richet professzor* azonban elsősorban nem arról a Korányi Sándorról emlékezik meg, hanem arról a humán fiziológusról aki világraszóló felfedezéssel gyarapította a vese működésének vizsgálatát. Ezek után valóban érdemes elgondolkozni azon, hogy Korányi Sándornak ez az érdeme miért nem oly közismert világszerte. Elismerem, hogy a globalizáció korában a nemzetközi tudomány „anyanyelve” az angol, lehet tehát, hogy Korányi Sándor eredeti közléseinek német nyelven – miként *Sonkodi professzor* is rámutat erre – hátrány. Ez ellen felhozható azonban, hogy mindössze 6 évvel Korányi Sándor halála után, 1950-ben megjelent a New-Yorki Grune and Stratton kiadónál *A. V. Wolf* amerikai orvos tollából „The urinary function of the kidney” című monográfia, melyben a legnagyobbak között sorolja fel „Von Korányi” felfedezését, a fagyáspontcsökkenés vizsgálatának az alkalmazását az emberi veseműködésre és klinikai eredményeit, (78. oldal) és idézi két remekművét (*Zeitschr. f. klin. Med.* 33:1-54, 1897 és *Zeitschr. f. klin. Med.* 34:1-52, 1898. 327. oldal, 614. és 615. hivatkozások). Van egy másik magyarázat is arra, hogy ma miért nem találkozunk Korányi Sándor nevének idézésével gyakrabban a nemzetközi orvosi szakirodalomban. Ismert dolog, hogy amikor egy nagy felfedezés mindennapi evidenciává válik, a folytonos használatban már csak a módszer nevét említik és nem idézik rendszerint a leíró kutató személyét. Különösen így van ez, ha az történik ami Korányi Sándor felfedezésével történt, hogy „gépesített” úton világszerte elterjedt módszerré vált és ma a kórházi laboratóriumokban mintaváltós ozmóméterekkel tömegmérésekben végzik a testfolyadékok osmolalitásának meghatározását. *Röntgen* eredeti leírását sem idézik folyton, valahányszor egy radiológiai megállapítást tesznek. Ezek után önként merül fel a kérdés, hogy állunk Korányi Sándor felfedezésének érvényesülésével hazánkban? Sok kórházban nincs ozmóméter, a klinikusok és gyakorlóorvosok jelentős része életében még nem kért osmolalitásvizsgálatot. E sorok írójának tapasztalata szerint nem általánosan ismert, hogy a vizeletfajsúly igen gyakran nem tükrözi a vizelet osmolalis koncentrációját és hogy a gyakorlóorvos betegére sorsdöntő következtetéseket vonhat le a hypoosmolalis savó és egy viszonylag hyperosmolalis vizelet adatának összevetésével. Az így megállapítható vízmérgezés (Schwartz–Bartter-szindróma, SIADH) felderítésével sok beteg megmenthető. Nem véletlen, hogy egyes intézetekből szinte évenként közölnek érdekesebb vízintoxicációs eseteket (ahol van ozmóméter), míg másokban ez a kórkép szinte ismeretlen. Azt kell tehát megállapítanunk, hogy Korányi Sándor legnagyobb felfedezésének gyakorlati bevezetése annak leírása után 102 évvel saját hazájában sem általános. Reméljük azonban, hogy Korányi Sándor tudományának *Richet* professzor általi nagyszerű méltatása is hozzá fog járulni a tanok további gyakorlattá válásához.

Radó János
főszerkesztő