

E 393/4

AZ  
ORVOSI HETILAP  
TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEI  
KÜLÖNLENYOMAT

LXXIII. ÉVF.

A BUDAPESTI KIR. MAGYAR PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEM I. SZ.  
BELKLINIKÁJÁNAK KÖZLEMÉNYE (IGAZGATÓ: BÁLINT REZSŐ DR. EGYETEMI  
NY. R. TANÁR).

CHOLESTERIN-  
VIZSGÁLATOK ASTHMA  
BRONCHIALENÁL

IRTÁK:

FORNET BÉLA DR. ADJUNCTUS,  
PAUL BENŐ DR. ÉS DZSINICH ANTAL DR.



KIR. MAGYAR EGYETEMI NYOMDA BUDAPEST, 1929.

## Cholesterinvizsgálatok asthma bronchialenál.

Az asthma bronchialera vonatkozó klinikai tapasztalatok, klinikai és laboratoriumi munkálatok száma szinte beláthatatlan. Ennek dacára az asthma bronchiale pathogenesis, valamint magának az asthmás rohamnak mechanismusa korántsem tekinthető tisztázottnak. Kétségtelen, hogy az a folyamat, melyet mint roham észlelünk, az egész szervezet mélyreható változásaival jár. Létrejöttében ennek megfelelően a szervezet legkülönbözőbb szervei vesznek részt, amelyek együtt alkotják azt a láncolatot, amelynek egyes láncszemeiben keressük a megbetegedés okait, kiváltó momentumait. Ismereiteink hiányossága kényszerít azonban arra, hogy az ismert tényezőkön kívül olyan dispositio jelenlétét is feltételezzük, amelynek híján ezen ismert okok arra nem hajlamos egyénen asthmás megbetegedést kelteni nem képesek. Ilyen ismert okok a localis elváltozások (reflex asthma), psychés behatások, a belsősecretio és a vegetativ idegrendszer zavarai. A vizsgálati eljárások tökéletesedésével az asthmások mindig növekvő százalékában sikerült allergiás dispositiót kimutatni. Talán azonosnak tarthatjuk ezen *Eskuchen* és *Doerr* szerint örökölhető túlérzékenységi dispositiót az előbb említett asthmás dispositióval. Az allergiás dispositio okait bármennyire kevésbé is ismerjük még, illetve bármilyen sokszor nagy nehézségekbe ütközik adott esetben a dispositio okának megállapítása, kétségtelen, hogy sokkal gyakoribb, mint azt régebben gondolták. Az ú. n. anaphylaxie alimentaire, amely a legkülönbözőbb táplálékkal bevitt fehérjék és más vegyületek lebontatlan állapotban való felszívódásával magyarázható, nem tartozik a ritkaságok közé. Amerikai szerzők asthmás felnőtteknél 50%-ban, gyermekeknél 40%-ban mutatták ki, míg *Róth* csak 25%-ban talált alimentaris eredetű fehérjetúlérzékenységet. *Storm van Leuwen* 80—90%-ban a levegő asthmogen anyagaival

szemben mutatott ki allergiát. Hogy a túlérzékenység tényleg mennyire specifikus lehet, azt pl. *Kopacevszki* észlelete bizonyítja, aki lóhússal és lótejfel táplálkozó egyéneken diphtheriasavó (lósavó!) adása után súlyos anaphylaxiás állapotokat észlelt. Hogy pedig tényleg specifikus antigen antitestreactióról van szó, azt *Curschmann*, *Grugoni*, *Arent de Besche*, *Ramirez* stb. bizonyították be, amennyiben nekik sikerült asthmások vérsavójával a túlérzékenységet átoltaniok. Az ilyen módon sensibilizált egyének szigorúan azonos specifikus túlérzékenységet mutattak, így pl. *Ramirez* lóval, *Prasnitz* pedig hallal szemben fennálló túlérzékenységet vitt át más egyénre. Ha tehát bebizonyítottunk vehetjük az asthmaesetek tekintélyes részében, hogy tényleg allergiás, anaphylaxiás jelenségekkel állunk szemben, úgy nagyon csábító azon feltevés, hogy talán valamennyi asthma azonos mechanizmussal bír s csakis vizsgálati methodusaink elégtelenségei miatt nem tudjuk ezt minden esetben kimutatni. Közvetett bizonyítékot jelentene azonban, ha — különbséget nem téve az ú. n. allergiás asthma és az asthma többi csoportja között — sikerülne olyan jelenségeket találnunk, amelyek úgy allergiás és anaphylaxiás állapotoknál, mint mindenféle asthma bronchiale megbetegedésnél egyaránt kimutathatók lennének. Ilyen analog jelenségek asthma bronchialenál és anaphylaxiás shockban az eosinophylia is. *Witkover* szerint a vér Ca-tükre mindkét esetben csökken, ami *Kylin* szerint asthmások K—Ca quotienseinek emelkedésében nyilvánul (normalis 2·0-ról 2·47-re), *Brednow* pedig azt találta, hogy asthmások véréből az intravenásan adott Ca sokkal lassabban távozik a normalisnál. Ismeretes, hogy úgy shockban, mint asthmánál a Ca-nak gyógyhatása van. Erre vezethető vissza a parathyreoidea védő hatása is, amelyet *Hajós* állatkísérleteiben anaphylaxiás shockban észlelt. Ca adására azonban a vér pH is eltolódik sárványú irányban. *Wiechman* és *Herrmann* szerint asthmások vizelete lúgosabb és a rohamok egy részét is explosioszerű alkalosissal magyarázzák. Megfelel ennek a felfogásnak azon észleletük is, hogy cholin, amellyel asthmás rohamot tudtak kiváltani, szintén lúgosítja a vizeletet. Analog jelenségeket látunk a vegetatív idegrendszer viselkedésében is. Asthmás roham, vagotoniás állapot; *Hajós* pedig azt találta, hogy szemben a sensibilizálás phasisával, amikor a sympathicus dominál, reinjectio után az anaphylaxiás tünetek alatt a parasymphicus van túlsúlyban. *Galambos* anaphylaxiás shock kifejlődését adrenalin-nal meg tudta gátolni, amelyről pedig tudjuk, hogy szinte souverain szer az asthmás roham szüntetésében.

Klinikai észleletek bizonyítják a pajzsmirigy fontos szerepét asthma bronchialenál. Thyreoidektomia után, *Kepi-now* szerint, nem sikerül állatot sensibilizálni, thyreoidea etetése után azonban igen. Az atropin jó hatása asthmánál közismert, anaphylaxiánál pedig a sok kifejlődését gátlólag befolyásolja. De ezenkívül mindazon eljárás, amely mint nem specifikus deszenzibilizáló tényező az asthma bronchiale gyógyításában bevált, hacsak közvetve is, összefüggésbe hozható az allergiás állapotoknál észlelt változásokkal. Így a jódról, amelynek hatásos adagjairól és hatásmódjáról *Politzer* és *Stolz* végeztek vizsgálatokat asthma bronchialenál, tudjuk, hogy befolyásolja a belső milieut és a jodophil rendszert is. Parenteralis fehérjetherapia (tej és készítményei, növényi fehérje, vaccinák, tuberculin, pepton stb.) hatásmódjában nagyon közel áll a Röntgen-besugárzáshoz. Igazoltnak látszik *Temkhoff* és *Hajós* felfogása, hogy az ilyenkor keletkező fehérjebomlástermékek keringésbe jutásán alapuló hatásról van szó. Úgy ezek, mint az ibolyántúli besugárzás is, azonban az egész szervezet áthangolásához vezetnek, a belső milieu lényeges megváltozásával. Így *Kolta* a Röntgen-besugárzásról, *Szirmai* a novoprotinról mutatta ki, hogy hatásukra a vér pH alkalikus irányba tolódik el. Ennek viszont úgy az antitestképzésre (*Weiss*, *Benkovics*), mint a bőr allergiás reakcióképességére befolyása van (*Fornet*). Fokozott antitestképzés jeléül fogható fel *Rajka* és *Radnai* észlelete, akik kizárólag kvarzfénykezeléssel negatívvá tettek addig pozitív complementkötési reakciót.

Helyszűke miatt be kell érniünk ezen rövid felsorolással, de azt hisszük, hogy a fenti adatok áttekintése is alkalmas arra, hogy egyrészt szemléltesse azon messzemenő analogiát, amely az asthmás rohamok és az anaphylaxiás-allergiás állapotok között fennáll, másrészt pedig hogy az asthmás roham valóban, mint az egész szervezetben lejátszódó mélyreható változások megnyilvánulása álljon előttünk.

Bármily érdekesek és jelentőségesek is azok a vizsgálatok, amelyek az asthmás rohamot kiváltó okokat igyekeznek kideríteni és rendszerbe foglalni, azon körülmény, hogy valamennyi ugyanazt a tünetcsoportot hozza létre, amely tünetcsoport viszont nagyjából azonos tényezőkkel befolyásolható, érdeklődésünk homlokterébe magának a rohamnak a kérdését helyezte. Ezért célunknak azt tűztük ki, hogy a rohamok ellemzésével, a rohamban esetleg kideríthető állandó jelenségek felhasználásával közelítsük meg az asthmás roham problémájának magyarázatát.

## I.

*A vér cholesterintartalmának változása asthma bronchialenál.*

Azon tényezők kritikai áttekintése, amelyekről, mint az asthma pathológiájában és therapiájában jelen tudásunk szerint szerepet játszó momentumokról megemlékeztünk, alkalmat adott arra, hogy bennük közös tulajdonságokat, közös hatásokat keressünk. Feltűnt akkor azon körülmény, hogy ezen tényezők nagy része kihatással van a vér lipoidjaira. Így a jódról *Danys—Michel* és *St. Laskowniczki* mutatták ki, hogy parenteralis adagolására a vér cholesterintükre erősen emelkedik. Szerintük különben a szervezet elhárító erejének fokmérője a cholesterinemelkedés. A leghatásosabb gyógyszerek az adrenalin, az atropin és a calcium szintén megváltoztatják a vérlipoidok mennyiségét és arányát (*Dresel, Sternheimer* és *Paul*). Ezen hatásuk létrejöhet a vegetatív idegrendszer útján, amelynek tonusváltozása *Dresel* és *Sternheimer* és *Paul* szerint hat a vér lipoidjaira. A lép besugárzását kb. 3 óra hosszát tartó vércholesterinemelkedés követi. A vér pH-nak változásával együttjár a lipoidok változása is, amennyiben alkalosis csökkenti, acidosis fokozza a vér cholesterintartalmát (*Paul*).

Azon analogiára való tekintettel, amely legalább az „allergiás“ asthma és az anaphylaxia közt feltételezhető, különös érdekességgel bírnak azok a vizsgálatok, amelyek a vér lipoidjainak anaphylaxiás állapotoknál észlelt változásaira, illetve a lipoidoknak az anaphylaxiára gyakorolt hatására vonatkoznak. *Zunz* és *La Barre* kimutatták, hogy míg a sensibilizáló seruminjekciók után a cholesterin csak kevéssé emelkedik, addig a reinjektio után erősen megsaporodik (tengerimalacon ilyenkor 34·26% átlagos emelkedést kaptak). Hogy pedig ezt nem az asphyxiás acidosis okozza, azt azzal vélik bizonyítani, hogy asphyxia egyedül önmagában nem emeli a vércholesterint. *Dold* és *Rhein* elkerülhették a shok kifejlődését, ha másodszori befecskendezéskor az antigenül használt bakteriumsuspensiókat cholesterinezett savókban adták. *Surányi* és *Jarnó* classikus anaphylaxiás kísérletben meggátolhatták a shok kifejlődését, illetve kiskú dyspnoë és görcsök dacára életben tarthatták az állatokat, ha reinjektiohoz cholesterinezett lósavót használtak. Itt említjük még meg *Surányi* kísérleteit is, kiknek chosterinetetéssel sikerült az antitestképzést fokoznia.

Ezen megfontolások és irodalmi adatok képezték vizsgálataink kiindulópontját, amelyeknek célja volt

megállapítani, hogyan viselkedik a vércholesterin asthmásoknál nyugalmi szakban és roham alatt.

Vizsgálatainkat a klinika fekvőbeteg-anyagán végeztük oly egyéneken, akiknek kétségtelenül asthma bronchialejük volt. Egyébként az asthmás esetek között semmiféle válogatást nem eszközöltünk. A roham alatti értékek megállapítása céljából, a roham tetőfokán vettünk vért, egy-egy betegtől lehetőleg több roham alatt is. A táblázatban szereplő értékek ugyanazon betegnél nagyjából minden roham alatt azonosak voltak. A nyugalmi érték meghatározására a betegektől reggel éhgyomorra vettünk vért, olyankor, midőn rohamnak legkisebb tünete sem mutatkozott. Az így vett vér savójában az összes, úgy szabad-, mint esterifikált cholesterint határoztunk meg.

### *Methodus.*

A cholesterinmeghatározásokat *Hahn* és *Wolff* által módosított *Bloor* methodusával végeztük. A meghatározásokat vérsavóban végeztük, mert ismeretes, hogy a vörsejtek cholesterintartalma független a vérsavó cholesterintükrének ingadozásaitól. Másfél köbcentiméter nem haemolizált savót 50 cm<sup>3</sup>-es mérőlombikba mérve, állandó rázás közben addig adtunk Bloor-keveréket (3 rész alkohol, 1 rész aether), míg kb. az edényt <sup>2</sup>/<sub>3</sub>-ig feltöltöttük. Forró vízfürdőbe mártva állandó rázás közben forraltuk. Lehűtés után alkohol-aetherkeverékkel az 50 cm<sup>3</sup>-es mérőlombikot jelig feltöltve, alkohol-aetherrel megnedvesített kis vattacsomón, kis átmérőjű tölcseren átszűrtük. A szüredék 10 cm<sup>3</sup>-ét vízfürdőn porcelláncésésében éppen szárazig bepárolva, chloroformmal kivonva, beosztott üvegcilinderekbe töltöttük. Igen kevés chloroformmal dolgozva, úgy, hogy háromszori mosás összesen ne legyen 5 cm<sup>3</sup>. A cylinderbe töltött chloroformot pontosan 5 cm<sup>3</sup>-re kiegészítve, 2 cm<sup>3</sup> ecetsav anhydrid és 0.1 cm<sup>3</sup> concentrált kénsavat hozzáadva jól összekevertük és 15 pernyi sötétben állás után a standardhoz arányítottuk kis Dubosq-colorimeter segítségével. A standard 5 cm<sup>3</sup>-e 0.5 mg cholesterint tartalmaz. A vizsgált savó cholesterinértékét a következő képletből számítottuk ki:

$$\frac{0.5 \times \text{standardállás} \times 100}{\text{vizsgált savóállás}} = \text{mg}\%$$

A methodus pontos betartása mellett zavaró színárnyalatát, sokaktól panaszolt sárgás átmenetet nem észleltük. Gondosan ügyelni kell azonban, hogy minden edény és pipetta teljesen vízmentes legyen (alkohol-, aetheres szárítás!), mert egy csepp víz már minden ér-

téket teljesen meghamisíthat a cholesterin kicsapása által. Bepárláskor éppen szárazig pároljuk csak, nehogy a beszáradt anyag odasüljön.

Vizsgálataink eredményét a következő táblázatban foglaltuk össze:

Szám	Név	Vércholesterin, rohammentes időszak mg %	Vércholesterin roham alatt mg %	Különbség %-ban
1.	B. J. ....	92·5	138	+49
2.	P. F.-né ....	116·2	203	+74
3.	A. A.-né ....	142·2	168·4	+18
4.	N. P.-né ....	88·2	101	+14·5
5.	G. J. ....	171·9	187·5	+ 9
6.	L. G. ....	166	208	+25
7.	M. S. ....	145	210	+44
8.	J. K. ....	119	196	+64
9.	A. I. ....	164	222	+35
10.	C. F. ....	104	192	+84
11.	R. F. ....	72·4	128	+76
12.	G. E. ....	98	104	+ 6
13.	S. R. ....	225	289·8	+33
14.	Zs. L. ....	124·2	162	+29
15.	L. A.-né ....	176·4	187·5	+ 6
16.	V. D. ....	214·2	230·8	+ 6
17.	G. J. ....	88·2	100	+12
18.	V. D. ....	238	256·4	+ 7
19.	K. A.-né ....	277·7	303	+11
20.	M. J. ....	222·2	277·3	+24

A fenti összeállításból kitűnik, hogy mind a 20 esetben roham alatt vett vérben a cholesterin mennyisége a nyugalmi szakban vett vérhez képest emelkedett. Az emelkedés 14 esetben igen tekintélyes és csak 8 esetben ingadozik 6—15% között. De még ezen emelkedést is joggal tekinthetjük magasabbnak, mint a kísérleti berendezés hibaforrásait. Még szembetűnőbbé válik ezen emelkedés, ha a 20 esetből kiszámított középértékeket hasonlítjuk össze. A nyugalmi szak átlagos 129·8 mg%-ával szemben a roham alatt 177·4 mg%-ot találtunk, ami 30%-on felüli emelkedésnek felel meg. Az asthmás roham alatt tehát a vér cholesterinje a nyugalmi értékhez képest erős emelkedést mutat. A nyugalmi értékekre viszont megjegyezhetjük, hogy azok átlaga a normalis átlagnál alacsonyabbnak mondható. Csak néhány vizsgálatunk van arra vonatkozólag, hogy a rohamnak spontan vagy gyógyszeres beavatkozásra következő lezajlása után közvetlenül hogyan változik a vércholesterin. Úgy látszik, hogy ilyenkor valamivel még a nyugalmi érték alá is száll. A roham megszűntetésére használatos szerek lényeges hatóanyaga az adrenalin, amelynek hatásáról feltételezhetjük, hogy a sympathicus izgatása által állítja helyre a fokozott vagustonusban levő szervezet vegetatív egyensúlyát. Más helyütt egyikünk bebizonyította, hogy a sympathicus

izgalma a vér cholesterin szintjének esésével jár együtt, a vagusizgalom pedig a vér cholesterintartalmának fokozódását okozza. Ezen két körülmény tehát teljes összhangban áll azon cholesterinváltozásokkal, amelyeket asthmásoknál roham alatt és rohammentes szakban találtunk.

Vizsgálati eredményeink tehát teljesen megfelelnek annak, amit előző megfontolásaink után várhatunk. Megegyeznek annyiban is, amennyiben az asthmás roham alatt fokozódó vércholesterintükröt a parasympathicus izgalmának egyik jeléül tekinthetjük, amely körülmény az anaphylaxiás shokhoz való analogiának újabb adata, hiszen teljesen megfelel *Hajós* nézetének, amely szerint az anaphylaxiás shok tetőpontján a parasympathicus idegrendszer tonusa dominál.

Míg azonban a vegetatív idegrendszer és a cholesterintükrő változások közötti összefüggésre vonatkozó előbbi megállapítások teljes harmoniában állanak azokkal az adatokkal, amelyeket az asthmás betegeken nyertünk, azon körülmény, hogy a rohamban magasabb cholesterinértéket találtunk, ellentmondani látszik azon észleleteknek, amelyek a cholesterinnek anaphylaxiát gátló hatását bizonyítják. Illetve éppen ezen ellentmondás komoly kételyeket keltett bennünk az anaphylaxiás shok és az asthmás rohamok közötti analogia fenntarthatósága iránt.

Kétségtelen, hogy ha a cholesterinnek asthmás rohamokban szerepet tulajdonítunk, úgy az inkább a rohamot megszüntető akadályozó hatás lehetne. Hogy pedig rohamban mégis magasabb vércholesterinértéket látunk, annak egyik magyarázata lehetne a parasympathicus izgalma. Ebben az esetben a hypercholesterinaemia ennek csak egyik tünetét képezné, nem pedig a roham mechanizmusának fontos tényezőjét. Ismerve azonban a cholesterinnek jelentős biológiai tulajdonságait, arra is kell gondolnunk, hogy a roham alatti hypercholesterinaemia nem valamely mellékes kísérő jelenség, hanem hogy jelenléte acut szükséglet fedezését szolgálja. Ebben az esetben a cholesterindepót-ból mobilizáltatnék a cholesterin az anaphylaxiás jelenségek leküzdésére, esetleg az anaphylaxiás shokot kiváltó anyag leküzdésére. Elképzelhető az is, hogy a cholesterin a szövetekből elsődlegesen elvonatik, miáltal egyrészt a vér cholesterintartalma szaporodik meg, másrészt pedig védő hatását a szövetekben kifejteni nem tudván, roham lép fel. De nem zárkozhatunk el minden okoskodás és ellentmondani látszó

kísérleti adat dacára sem az elől a lehetőség elől, hogy a cholesterinnek talán a roham létrejöttében van része, hogy az asthmás roham létrejöttének egyik elősegítője, vagy feltétele a hypercholesterinaemia.

Ezen kérdés eldöntésére fenti vizsgálataink nem voltak elégségesek, azáltal azonban, hogy kimutattuk, hogy az asthmás roham alatt a vércholesterin törvény szerű változást mutat, meg volt adva az alapja annak, hogy most már a vérlipoidok mesterséges befolyásolásának hatását tanulmányozzuk asthmás betegeknél.

### *Therapiás kísérletek cholesterinnel.*

Az asthmás roham vagusizgalmak tünetei között zajlik le. Miként az egyikünk vizsgálatai bizonyítják, vagusizgalom a vér cholesterintartalmának emelkedésében is megnyilvánul. Amidőn tehát asthmásoknál a roham alatt hypercholesterinaemiát találtunk, elég egyszerűnek látszott ennek magyarázatát adni. Csak-hogy ugyanazok a megfontolások, melyeknek alapján asthmások vércholesterinértékeit vizsgálat tárgyává tettük, már eleve arra is készítették, hogy a cholesterinnek rohamot gátló befolyást tulajdonítsunk. A roham alatti magas értékek ennek ellentmondani látszottak és szükségessé tették, hogy előző feltevéseinket figyelmen kívül hagyva, először azt vizsgáljuk, nem mégis a cholesterinnek van-e szerepe — talán azáltal, hogy a vagus izgalmának nemesak kísérő tünete, hanem egyik fenn tartója is — a roham kifejlődésében.

A hypercholesterinaemiát megszüntetni nem áll módunkban. Számtalan kísérlet bizonyítja azonban, hogy a minden sejtben levő másik legfontosabb lipid, a lecithin, antagonistája a cholesterinnek. (Pl. *Neuschloss* munkái.) Antagonisták annyiban is, hogy a cholesterin hydrophob a lecithin hydrophil, de biológiai antagonismusukat is bizonyították *Dresel* és *Sterheimer* in vitro kísérleteikben, melyeknek analogonját egyikünk (*Paul*) in vivo kísérleteiben adta. Kézenfekvő volt tehát, hogy ezen antagonismus felhasználásával a roham alatti hypercholesterinaemiát lecithin adásával ellensúlyozzuk.

Ezen célból egy betegünkönél, akinek typosos asthmás rohamai voltak, roham alatt 0.5 g Merck-féle vizes lecithinsuspensiót adtunk intramuscularisan, az injectio fájdalmasságát novocain hozzáadásával előzve meg. Kísérletünk negatív eredménnyel járt — ami therapiás sikerét illeti —, amennyiben a rohamot nem sikerült megszüntetni. Sőt, úgy ebben az esetben, mint több ízben megismételve más asthmás rohamokban is, az

volt a benyomásunk, hogy a roham még inkább fokozódott. Ezen hatásnak ideális controllja az lett volt, ha lecithinnel rohamot sikerült volna provokálnunk. Rohammentes asthmás betegnek adtunk is e célból lecithint, azonban rohamot kiváltanunk nem sikerült. Ezek után joggal visszatérhetünk eredeti álláspontunkhoz, és első feltevésünkből kiindulva megkíséreltük a rohamot cholesterinnel befolyásolni. Első alkalommal ugyanazon betegünkénél, akinél lecithin után a rohamnak inkább fokozódását észlelhettük, 0.15 g olajban suspendált Merck-féle cholesterint adtunk rohamának tetőpontján intramuscularis injectio alakjában. Az injectio után a dyspnoë fokozatosan csökkent és 10 perc múlva megszűnt. A továbbiakban az adagot is emeltük 0.30 g-ra. Nagyobb adagok adásának akadálya az, hogy már így is 10 cm<sup>3</sup> olajos suspensiót kellett adnunk, amely injectio, szemben a lecithinnel, nem fájdalmas ugyan, de mégis tömegénél fogva határt szab az adag emelésének.

A cholesterin intramuscularis injectiójával elért eredményeink szemléltetésére szolgáljon az alábbi néhány kórtörténetkivonat.

1. *B. A.* 7 éve asthmás. 1 év óta állandóan tonoly-sint használ. Tágult tüdőhatárok. Bal apexben régi spec. folyamat. Egyebütt gyengült sejtes légzés, számtalan sípolás-búgás. Köpetben bőven eosinophil. Vérben 6% eosinophil. 1927. XII. 15.  $\frac{1}{2}$ 9 asthmás roham, 5 cm<sup>3</sup> cholesterininjectio, 8 perc múlva a roham enyhül, 10 perc múlva megszűnt. A sípolás-búgás szintén. XII. 19. 7 óra, roham cholesterininjectióra, 10 perc alatt szűnik. XII. 20. szintén. XII. 23-án 15 perc alatt szűnik.

2. *Özv. A. A.-né*, 61 éves. 3 év óta asthmás. 3 hét óta naponkint több roham. Tágult tüdőhatárok. Gyengült sejtes légzés mellett diffuse búgások. Vérben 8% eosinophil. Hyperthyreosis flagreosis, Krogh, 40%. 1928. III. 3.  $\frac{1}{2}$ 5. Asthmás roham, 5 cm<sup>3</sup> cholesterininjectióra megszűnt. III. 5. Éjszaka 5 cm<sup>3</sup>-re sípolás-búgás megszűnt. III. 13. Előző este óta nehéz légzés; 5 cm<sup>3</sup> cholesterininjectióra nehéz légzés megszűnt. Tüdő felett búgások megszűntek.

3. *V. R.* 58 éves. 3 éve asthmás. 6 hete igen sűrűn van rohama. Kissé tágult tüdők, gyengült sejtes légzés, számos sípolás-búgás, füttyhang. Vérben 4% eosinophil. 1928. II. 19. Este nehéz légzés, mely 5 cm<sup>3</sup> cholesterininjectióra megszűnt.

4. *F. J.* 60 éves. 2 $\frac{1}{2}$  év óta asthmás rohamok. Utóbbi időben naponta többször is. 1927. XII. 13. Éjjel asthmás roham, 5 cm<sup>3</sup> cholesterininjectióra megszűnt. Tágult tüdők, gyengült sejtes légzés, mindenütt erős sípolás. Köpetben igen sok eosinophil.

5. *L. A.-né*, 65 éves. Tágult tüdőhatárok. Erdes sejtes légzés, búgások. Vérben 6% eosinophil. 25 éve asthmás, utóbbi időben szinte naponta van rohama. 1928. IX. 19. 4 óra. Erős nehéz légzési roham, mely 20 percig tart, s 5 cm<sup>3</sup> cholesterininjectióra prompt szűnik.

Ezen néhány kórtörténetkivonat is eléggé illusztrálja, hogy cholesterinjecióval sikerül asthmás rohamot megszüntetni és pedig nemcsak a subjectiv panaszok szűnnek meg, hanem visszafejlődnek az objectiv tünetek is, mint sipolás, bűgás, és egyéb roham alatti acut tüdőjenségek. A roham átlagban 10—15 perc alatt fejlődik vissza.

Tisztában vagyunk azzal, hogy asthmás rohamot szüntető új szerrel szemben a legszigorúbb kritikának és hitetlenséggel határos óvatossággal mennyre van helye. Hiszen kétségtelen, hogy számos asthmás beteg rohamának kiváltásában, vagy megszűnésében a psychés tényezők domináló szerepet játszanak. Különösen áll ez olyan betegekre, akik már megszokták, hogy a rohamok alatt adott injectio tényleg jót is szokott tenni. Azoknál pedig, akiknek a rendszerint subcutan adott rohamoldó szerek esetleg nem egészen megfelelően hatottak, az autosugesstiónak tág tere nyílik már csak azáltal is, hogy a megszokottól eltérően más helyre, nagyobb mennyiségben kapták az injectiót. Kísérleti eredményeink értékelésénél számoltunk ezekkel a körülményekkel és már a kísérletek alatt is igyekeztünk ellenük védekezni. Így több esetben adtunk ugyancsak intramuscularisan physiologiás konyhasó-oldatot és olyan egyéneknél, kiknél hacsak átmenetileg és subjective is befolyásolta a rohamot, további kísérletektől elállottunk. Máskor viszont azzal igyekeztünk az objectivitást biztosítani, hogy a betegnek az intramuscularis injectiót azon megjegyzéssel adtuk, hogy csupán a fájdalomosság elkerülése végett kapja megszokott injectióját a farizomzatba. Ilyenkor a betegek tehát nem is tudták, hogy új szert kapnak.

Roham szüntetésére a cholesterint számos betegnél kiterjedten próbáltuk ki részben magunk, részben pedig minthogy a rohamok gyakran jöttek éjjeli órákban, az ügyeletes orvos által adattuk. Már ezáltal is eredményeinknek számszerű százalékos kifejezése irreálisra válik. De irreális lenne azért is, mert egyrészt a rohamtól való félelmükben, annak objective ellenőrizhető tüneteit esetleg be sem várva (főleg chronikus emphysemával és bronchitissel kapcsolatban nehéz megállapítani), kérték az injectiót, amikor annak jó hatása eredménynek nem tekinthető. Másrészt viszont tudjuk, hogy minden szerrel szemben refractaerebb az a roham, amelyben a gyógyszer a beteg talán abban bízva, hogy úgyis elmúlik, már huzamosabb fennállása után kapja csak meg. Mégis kellő óvatossággal és kritikával is mondhatjuk, hogy az asthmás rohamok

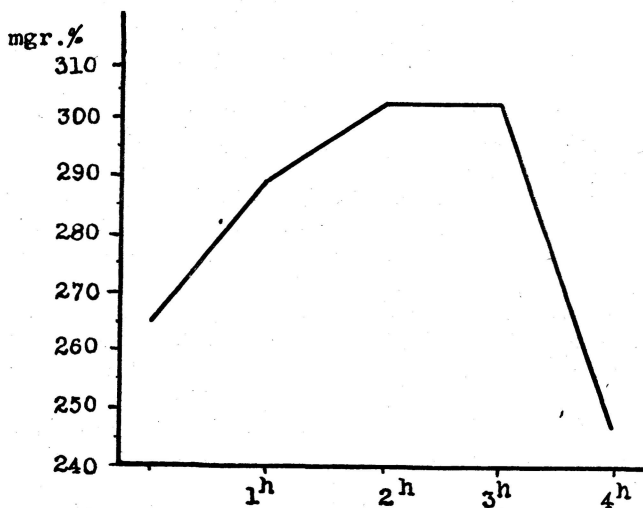
nagyobbik felében tudtuk ily módon a rosszullétet megszüntetni. Az inspectiós orvosok bejegyzéseiből kitűnik, hogy éjjeli asthmás roham szüntetése céljából 15 beteg 22 ízben kapott 5—10 cm<sup>3</sup> cholesterininjectiót, 9 betegnek 11 esetben rohamát szüntette, másik 3 esetben amidón hatott, a roham nem volt kifejezett. 6 betegnek 8 esetben nem használt, ezek közül kettőnél asthmolysin is csak nehezen, rövid időre használt.

Az esetek kisebbik felében azonban a roham nem szűnt meg. Ezek részben olyan betegek voltak, akiknek más szerek is nagyon kevésbé, csak többször megismételve és akkor is tökéletlenül használtak. Vizsgálataink szerint ezen betegeknek vércholesterinjé általában nem mutatott roham alatt kisebb emelkedést azokénál, akiknél hatásos volt. A cholesterin hatástalanságát ezen esetekben magyarázni egyelőre nem tudjuk.

A cholesterint injectióban aránylag csak kis mennyiségben tudjuk adni. De különben is kívánatosnak látszott más állandó bevitelre alkalmas módot megkísérelni. Annál inkább érdemesnek látszott ez a kísérlet, mert feltevésünk az volt, hogy a cholesterin az adrenalintartalmú szerektől eltérően, szünteti az asthmás rohamot. Míg ezek ugyanis az antagonistá izgatásával az alaphátalom befolyásolása nélkül szüntetik a rohamot, addig a cholesterinről feltételeztük, hogy a szervezet általános ingerlékenységének, anaphylaxiás készségének lecsökkentését eredményezi. Ha tehát tartós cholesterinbevétel ebben az értelemben hatna, úgy sikerülne a szervezet kóros sensibilitását tartósan lefokoznunk. Az emberi szervezet cholesterinszükségletét jelentékeny részben a szervezeten belül képződő cholesterinnel fedezi, amit a cholesterinmérleg állandóan negatív volta is bizonyít. A táplálékkal bevitt cholesterin felnőtt emberek átlagos vegyes táplálkozása mellett 0,2, 0,3 g-ot tesz ki. Ha a táplálék cholesterintartalmát cholesterindús tápanyagokkal, vagy pedig olajban emulgeált cholesterin adásával (napi 2—3 g) huzamosan fokozzuk, úgy, miként azt többek között *Surányi* állat és *Gerlóczy* emberen végzett kísérletei is bizonyítják, a vércholesterin tartalmának tartós növekedése érhető el.

Kísérleteinkhez betegeinknek 1,5 gramm oleum olivarumban emulgeált 0,5 gramm cholesterint tartalmazó gelatincapsulákat, adtunk, naponta háromszor 1—2 szemet, amit a betegek jól tűrtek. (Előbb Egger-, majd Richter vegyészeti gyár készítményeit használtuk.) Szükségesnek látszott az alkalmazott cholesterinkészítménynek hatásosságáról abból a szem-

pontból is meggyőződni, vajjon tényleg kellő mennyiségben felszívódásra kerül-e. Acut kísérletben 5 g cholesterint adva éhgyomorra, a vércholesterinnek elég gyors, 2 óra alatt kulmináló és 4 óra alatt lezajló emelkedését találtuk. (L. görbe.) Huzamos adás mellett hét-ről-hétre ellenőrizve a vércholesterint, annak állandóan magasabb értékeit találtuk, jeléül annak, hogy az adott cholesterinkészítmény ezen szempontból hatásos volt. Minthogy ismeretes, hogy a bevételt követő közvetlen hypercholesterinaemia rövid lezajlása után (4–16 óra)



csak 10–14 napi állandó adagolás után érhető el tartós vércholesterinemelkedés, egyrészt ezen idő alatt nagyobb adagokat alkalmaztunk, másrészt pedig ezen idő letelte előtt eredményt kevésbé vártunk. Valóban mintegy 14 nap volt átlagosan szükséges ahhoz, hogy eredmény mutakozzék, amely azután azokban az esetekben, amelyekben a jó hatás észlelhető volt, a cholesterin szedésének idejére, sőt azt követőleg hetekig, hónapokig tartósnak bizonyult.

6. *G. Zs.*, 53 éves. Tüdők felett megnyúlt kilégzés, kifejezett bűgás, sipolás. Vérben 3% eosinophil. Fél éve asthmás, utóbbi időben állandó rohamok. 1928. VII. 14. Állandó nehéz légzés. Asthmolysinre csak 2–3 órára szűnik.  $5 \times 0.5$  g cholesterin per os. VII. 17. Kevesebb rohama van. VII. 23. Rohamai nincsenek.

7. *P. F.-né*, 33 éves. 14 éve asthmás. 3 hete naponta rohamok. 1928. III. 8. Roham,  $5 \text{ cm}^3$  cholesterininjekcióra 15 perc alatt megszűnt. Másodnaponként rendszeresen kap  $5 \text{ cm}^3$  cholesterininjekciót. III. 16. Naponta négyszer  $0.5$  g cholesterin per os. III. 28. Rohamentes. IV. 16. Rohamentes. V. 14. Újrafelvétel emphysema, bronchitis kerin-

gési zavarok. A cholesterinjje elfogyott. V. 17-től szed cholesterint. VI. 9-én két hete rohammentes.

8. *G. J.*, 31 éves. 2 év óta asthmás. Hetenként roham, mely asthmolysinre utóbbi időre már csak nehezen szűnik. Tüdők felett diffuse érdes légzés, kiterjedten számos sipolás, bűgás. Köpetben eosinophil sejtek. Vérben 3% eosinophil. 1928. VI. 23. 5 cm<sup>3</sup> cholesterin injectióra nehéz légzés, sipolás, bűgás és ropogás 10 perc alatt megszűnik. VI. 29-én távozik a klinikáról, rendelés ötször 0.5 g cholesterin per os. XI. 3. Újrafelvétel. 4 hónapig rohammentes volt. 150 drb cholesterincapsulát vett be. 4 hete ismét rohamok. XI. 20. Ismét szed ötször 0.5 g cholesterint. XII. 1-től hatszor 0.5 g cholesterint. XII. 16. Javultan távozik a klinikáról. 1929. I. 3. Jelentkezik. Jól érzi magát, panaszmentes.

9. *Özv. A. A.-né.* (L. 2. kórtörténetet.) 1928. III. 5-től háromszor 0.5 g cholesterin per os. III. 9-től hatszor 0.5 g cholesterin. IV. 16. Már két hete nem volt rohama. IV. 17. Távozik a klinikáról, háromszor 0.5 g cholesterin. V. 31. Jelentkezik; nehéz légzése nem volt.

10. *L. A.-né.* (L. 5. kórtörténet.) 1928. IX. 22. Ötször 0.5 g cholesterin per os. IX. 26-án távozik a klinikáról. X. 12. Jelentkezik. Nehéz légzése nem volt.

Huzamos cholesterinadagolással kezelt asthma-eseteink száma nem nagy. Legalább is nem elegendő ahhoz, hogy az ezen esetekben kétségtelenül észlelt javulásokat biztonsággal a cholesterin therapiás hatásának tudhassuk be. Hiszen számolnunk kellett azon ismert körülménnyel, hogy asthmások betegségében látszólag spon-tan is beállanak hosszabb javulások, intermissiók, tünetmentes szakok. Mégis, egyrészt azon körülmény, hogy a javulás következetesen 10—14 nap után következett be, másrészt pedig, hogy a cholesterinadagolás kihagyása és a vércholesterin leszállása után jelentkező rosszabbodások újabb cholesterinszedésre ismét jól befolyásolhatók voltak, talán feljogosítanak arra, hogy a cholesterinnek therapiás hatást tulajdonítsunk és érdemessé tessük eredményeink közlését.

De távol áll tőlünk az, hogy úgy állítsuk be a cholesterint, mint a „gyógyszer“-t, amellyel az asthmás beteget kínzó bajától megszabadíthatjuk. Kísérleteink therapiás értékét csak abban látjuk, hogy új szer birtokába jutottunk, amellyel adott esetben az asthmás betegek egy részén segíteni tudunk. Az injectiós eljárásnak talán különös érdeme az, hogy általa a valóban nem indifferens adrenalininjectiók számát csökkenthetjük, a per os adott cholesterinnel pedig talán eredményt érünk el oly esetekben is, amelyekben egyéb gyógyeljárások, ha csak átmenetileg is, cserbenhagytak.

\*

Azt mondhatnók, hogy a cholesterinnek therapiás alkalmazása asthma bronchialenál vizsgálatainknak csu-

pán mellékhatása volt. Eredeti célunkhoz az asthmás roham jellegének megismeréséhez az vezetne közelebb, ha a cholesterin hatásának mibenlétét magyarázni tudnók. Ez pedig egyelőre igen nagy nehézségekbe ütközik. Kiindulási alapunk az volt, hogy lévén minden asthmás roham — akár endogen, vagy exogen, akár allergiás, nervosus, reflex- stb. asthmának nevezzük is azt, — látszólagosan azonos, keressünk újabb objectiv tünetet, amely állandóan kíséri a rohamot. Ezt a jelenséget közleményünk első részében közölt megfontolásokból kiindulva, meg is találtuk, a vércholesterinnek szabályszerű változásaiban. Mint azt már fentebb is említettük, a vér cholesterintartalmának roham alatt való emelkedése megfelel egyrészt az ilyenkor uralkodó vagus-tonus hatásának, másrészt pedig újabb objectiv adata az asthmás roham és az anaphylaxiás állapot közötti analogiának. Ezen megállapítással nem akarunk állást foglalni abban a vitában, vajjon az allergiás állapot, aminek az asthmát most már számosan tekintik, tényleg azonos elbírálás alá vonható-e a valódi anaphylaxiával. Bizonyos, hogy az anaphylaxia eredeti classikus meghatározása kevésbé fedi az allergiának *Pirquet* által megadott jellegét, még kevésbé az allergiának azon értelmét, amely *Coca* után most már meglehetősen általánosságban a túlérzékenység állapotának megjelölésére használatos. Eddig is több körülmény szólt amellett, hogy a kettő legalább is hasonló folyamatot jelent, főleg amióta kísérletileg sikerült a specifikus allergiát egyik egyénről, annak vérsavójával a másikra átvinni. Azt hisszük, hogy a vér cholesterintartalmának anaphylaxiában és asthmás rohamban való analog viselkedése egyrészt komolyan támogatja az asthmás roham allergiás jellegét, másrészt az allergia és anaphylaxia hasonló mechanizmusára mutat.

Eleve valószínűtlen volt, hogy a vér cholesterintartalmának fokozódása az asthmás rohamnak csupán egyszerű kísérő jelensége. Fontos lenne eldönteni, vajjon a hypercholesterinaemiának fokozott cholesterinszükséglet-e az oka, avagy pedig a szöveteknek átmenetileg csökkent cholesterinmegkötő képessége. Mindkét esetben ú. n. transport hypercholesterinaemiáról lenne szó. A kettőt megkülönböztetni csak úgy tudnók, ha sikerülne a szövetek cholesterintartalmának változását is ellenőrizni. A második eshetőség mellett szólna az is, ha hypercholesterinaemia idején fokozott cholesterinkiválasztás lenne megállapítható. Sajnos, ezidő szerint egyik út sem járható. Számolnunk kell azonban még egy lehetőséggel, azzal, hogy ú. n. retentiós hypercholesterinaemiával állunk szemben. Ez olyankor fordul elő, midőn a choleste-

rin kiválasztása a máj funkciójának csökkenése következtében szenved. Legpregnansabb esete ennek az epeutak elzáródása, de kétségtelen, hogy enélkül is, májparenchymalaesióknál, így cirrhosisoknál is, rendszerint kimutatható. Ezen lehetőségnek különös jelentősége akkor nyilvánvaló, ha figyelembe vesszük, hogy anaphylaxiánál is nagy szerepet játszik a máj laesiója. Valóban, különösen francia szerzők az asthmát is régóta a hepatisme csoportjába sorozzák. Fontosnak látszik ebből a szempontból egyéb májfunctiók vizsgálata is asthmásoknál. Ezirányú kísérleteink folyamatban vannak és eddigi tapasztalataink is arra mutatnak, hogy az asthmás rohamot valóban kíséri a májfunctio megváltozása.

A cholesterin therapiás hatását csakis ezáltal tudnók magyarázni, hogy a roham leküzdésére megnövekedett cholesterinszükséglet áll fenn. A roham alatti hypercholesterinaemia korántsem zárja ki azonban, hogy ugyanakkor a szövetek cholesterinben szegények. Hasonló lehet a helyzet mint diabetesnél, ahol magas vércukor mellett is csökken a szövetek cukortartalma. Feltehető, hogy azon aránylag kis cholesterinmennyiség, amelyet injectióban juttatunk a szervezetbe, nem is mennyiségénél fogva fedezi a szükségletet, hanem a cholesterinforgalom regulatiójára gyakorolt hatása folytán. E mellett szólna az is, hogy cholesterin adására megszűnt roham után normalis, illetve átmenetileg normalisnál alacsonyabb értékeket találunk. A per os adagolt cholesterinmennyiség a normalis cholesterinforgalomhoz képest igen tekintélyes, amennyiben a cholesterin az asthmás rohamot kiváltó allergiás vagy anaphylaxiás noxát, ú. m. állatkísérletekben semlegesíteni tudja, úgy a per os adott cholesterinnek jó hatása azáltal magyarázható, hogy a szervezetben mindenkor bőségesen áll e célból rendelkezésre.

Összefoglalva vizsgálataink eredményét, azt mondhatjuk, hogy:

1. Az asthmás rohamok állandó tünete a hypercholesterinaemia és pedig az asthmás megbetegedés jellegére való tekintet nélkül.

2. Az asthmás betegek egy részénél a rohamot intramuscularisan adott cholesterinnel sikerült szüntetni.

3. Huzamos cholesterinadagolással az asthmások egy részénél tartós javulás érhető el, amely javulás a cholesterin szedése után még hetekig, hónapokig tarthat, recidiva esetén újabb cholesterinadagolással ezen esetek ismét jól befolyásolhatók.

4. Azon körülményben, hogy a hypercholesterinaemia az anaphylaxiás shokknak is kísérő tünete, újabb

objectiv bizonyítékot látunk az asthmás roham anaphylaxiás, illetve allergiás jellegére nézve.

**Irodalom:** *Arent de Besche*: Studies on the reactions of asthmatics. Americ. Journ. of the med. Sciens. 1923. — *Danys—Michel és St. Laskownicky*: Kongr. Ztrbl. 38. k. — *Dresel és Sternheimer*: Klin. Wschr. 1926. — *Dold és Rhein*: Zschr. f. Immunit. Forsch. 20. k. — *Curschman*: Kongr. Zbl. f. inn. Med. 1920. — *Eskuchen*: Klin. Wschr. 1926. — *Fornet B.*: Magy. Orv. Arch. 1929. — *Frugoni*: Ill. pol. sez. prat. 29. k. Cit. Grimm: Das Asthma. — *Gerlóczy*: O. H. 1928. — *Hajós*: O. H. 1926., O. H. 1927., Deutsche Med. Wochenschrift. 1928., Münch. Med. Wochenschrift. 1925., Zschr. f. d. ges. exp. Med. 38. k. — *Kolta és Förster*: M. Orv. Arch. 1926. — *Kopaczewski*: Ref. D. Med. Wschr. 1921. — *Kylin*: Klin. Wschr. 1927. — *Paul* O. H. 1929., M. Orv. Arch. 1929. — *Pirquet*: Allergie. — *Pirquet—Schick*: Serumkrankheit. — *Politzer és Stolz*: Wien. Klin. Wschr. 1925. — *Prasnitz és Küstner*: Ztbl. f. Bact. 86. k. — *Rajka u. Radnai*: Wiener Klin. Wochenschr. 1928. — *Ramirez*: Journ. Americ. Med. Assoc. 1919. — *Storm v. Leuwen*: Allerg. Krankh. Springer. 1928. — *Surányi*: M. Orv. Arch. 1927. — *Surányi és Jarno*: Zschr. f. Immun. Forsch. 56. k. — *Wiechmann és Herrman*: Klin. Wschr. 1925. — *Gerlóczy*: O. H. 1928. — *Weiss és Benkovics*: M. Orv. Arch. 1928. — *Zuns és La Barré*: Kongr. Ztbl. f. inn. Med. 43. k.

