

## Korányi Sándor és a kryoskopia: a felismeréstől napjainkig\*

### Sándor Korányi and kryoscopy: from recognition to date

Jobst Kázmér

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Korányi Sándorról, a magyar belgyógyászat markáns, iskolateremtő képviselőjéről nem általánosan ismert, hogy kitűnően képzett klinikai laboratóriumi szakember is volt. Szerző leírja, milyen esemény készítette Korányit, hogy vizeletanalízissel foglalkozzon, majd annak folytatásaként a kóros veseműködéssel. Utóbbi tanulmányozására vezette be a kryoskopiát a klinikai kutatásba. A klinikai praxisból vett példákon mutatja be az osmometria gyakorlati értékét napjainkban.

**ABSTRACT:** It is generally not known of Sándor Korányi, one of the most characteristic representatives, and founder, of a new trend in Hungarian internal medicine that he was also an expert at laboratory work. The author describes the event that led Sándor Korányi to deal with urinalysis and, as a continuation of this, with renal malfunction. It was for the study of the latter condition that he introduced kryoscopy-osmometry into clinical research. The practical value of osmometry is demonstrated on examples taken from clinical and laboratory routine.

Nem könnyű Korányi Sándor születésének 100. évfordulója után szólni, amidőn a klinikusok, a tudósok, a történészek beszámoltak, majd a remek kiadványban, melyre Rák Kálmán hívta fel a figyelmemet, összefoglalták mindazt, amivel a Korányiak a hazai orvoslásban nevüket kivéhetetlenül megörökítették. Így csak arra vállalkozhattam, hogy Korányi Sándor 20. század eleji éle-

tének gazdag anyagából néhány leletet és gondolatot a 20. század végi nem klinikus szemszögéből is prezentáljak. A következőkről szólok:

- 1) Mint lettem Korányi Sándor lelkestiszteelője,
- 2) Mi indította Korányi Sándort a vese kutatásra (1890),

\* Korányi Sándor születésének 125. évfordulóján 1991-ben a Korányi Sándor Társaság Nagygyűlésén elhangzott előadás alapján.

- 3) Mi motiválta a kryoskopia bevezetésére, mennyivel mondhatott ezzel az eddigieknél többet.
- 4) Miben nyújt ma a kryoskopia a klinikusnak segítséget,
- 5) Milyen tanulságot vonhatnak le egészségügyünk színvonaláért aggódók Korányi Sándornak alapkutatáson alapuló klinikai eredményeiről, ars poeticájából?

ad 1) Kapcsolatom Korányi Sándorral. Az utolsó 100 év laboratóriumi műszereiből, eszközeiből, a magyar nyelvű ilyen könyvekből is vagy 200 darabból álló tárlatunk van. Ringelhann Béla emlékeztetett Vas Bernát és Gara Géza „Útmutató a klinikai laboratóriumi vizsgálatokhoz” 1894-ben megjelent, Korányi Frigyesnek ajánlott 195 oldalas könyvére. Korányi Sándor „Útmutatás a Budapesti Királyi Magyar Tudományegyetem III. sz. Belklinikájának laboratóriumi vizsgálatához” című 96 oldalas könyvecskéje pedig 1913-ban jelent meg. Ezt követően már Korányi Sándor laboratórium orientált pályafutása érdekelt. Az irodalomból azután megtudtam, hogy Korányi Sándor 23 éves tanársegédként 1899-ben már az édesapja klinikáján 1881-ben alapított laboratórium vezetője.

Írásaiból egyértelmű, nemcsak a betegség mellett, a diagnosztikában tartotta nélkülözhetetlennek a laboratóriumi támogatást, de a klinikai kutatásban is esszenciálisnak tekintette. A soronkövetkező pontoknál említésre kerülő eredményeivel csak megerősítette csodálatomat, elkötelezettségemet. Ennyit „ismeretségünkről”.

ad 2) Mi indította Korányi Sándort, hogy vesekutatással foglalkozzon? Az 1888-ban kapott diplomájával Goltz strassburgi élet-tani intézetében tanulta meg az egzakt kísérletezés módszertanát. Vizsgálatai a központi idegrendszer, részben az agykéreg mozgató működésének mechanizmusával kapcsolatosak (1900-ban az idegyógyászat rk., 1903-ban ny. rk. tanára ami az erős strassburgi „inprint” mellett szól).

Olvasmányaim szerint a „véletlen”-nek köszönhetjük, hogy előbbieik után érdeklődése a vesekutatás felé fordult. 1890-ben a nőgyógyász Tauffer Vilmos professzor műtét során megsértette az urétert, a csonkot a bőrbe ültették. Tauffer arra kérte Korányi Sándort, eldöntené-e, ép-e a másik oldali vese, elvégezhető-e a nephrektomia? A beteg konstellációja lehetővé tette így számára, izoláltan vizsgálja a vesék működését. Analizálva kórosnak találta a sérült oldali vese vizeletének összetételét, amit a későbbi szövettan igazolt (nephrosclerosis). Azt hiszem ekkor, 1890-ben kezdte meg Korányi Sándor vesekutatásait, vagyis 104 éve, 24 évesen. Lehet, ha Tauffer Vilmos nem sérti meg az uretert, talán sohasem foglalkozik a vese pathofiziológiájával, nem nevéhez fűződik a hyposthenurinának, asthenuriának nevezett állapot leírása, az elnevezés.

ad 3) Mi motiválta Korányi Sándort a kryoskopia bevezetésére, mennyivel mondott az többet az eddigi mérőmódszerek eredményeinél? Külföldi tanulmányútja során felismerte, hogy a fiziológia akkori fejlődését a fizika és kémia eredményei talaján kifejlesztett módszerek tették lehetővé. Ugyanakkor a funkcionális diagnosztika csak úgy felelhet meg jövő elvárásának, ha mérő eljárásokkal tesszük kvantitatívva adatainkat. Tisztán látta, hogy az elmúlt évtizedek során a fizikai-kémia önálló tudománnyá fejlődött. Bizonyára sokat merített Starlingnak a J. Physiol.-ban 1890-ben a fehérjék osmotikus nyomásáról és az ultrafiltrációjáról, továbbá Oswaldnak 1891-ben megjelent „Lehrbuch der Allgemeinen Chemie” c. könyvéből, melynek I. kötetében a stochiometriát és osmosist tárgyalja, nemkülönben Dreser 1892-es „Über Diurese” című közleményéből.

Mindez elgondolkoztató, hisz praeklinikai oktatásunk tematikájában szerepel ugyan az osmosis-nyomás és fagypontcsökkenés elméletének ismertetése, de azok gyakorlati, klinikai jelentőségére, Korányi Sándor munkásságának ismeretében sem hívjuk fel eléggé hangsúlyozottan a figyelmet. Így aztán

előfordulhat, hogy a kutató orvosok közül sem mindenki számára informatívak az ilyen mérési eredmények. Korányi Sándor már két korai munkájában a kryoskopiát, mint a vizelet-vese tanulmányozására adekvát eljárást említi. Az első kapcsolatba hozható az említett 1890-es Tauffer Vilmos esettel, amidőn a vizelet elemzése volt a feladat. A másodikról 1893-ban ír ..... „felhasználtam a hírneves 30 napig böjtölő Succi budapesti tartózkodását, hogy az engemet régtől foglalkoztató, az ép és kóros viszonyok közt a vizelet összetételére vonatkozó vizsgálatokat Succi úr vizeletének tanulmányozásával kiegészítsem. Így alkalmam volt a korábbi állatkísérletes megállapításokat éhező ember vizeletében vizsgálni és igazolni, hogy a kloridok mennyisége nagyobb mértékben csökken, mint a nitrogén”. Hamármal írja — „ha a vizeletben oldott szilárd alkatrészek mennyiségét nem súly szerint hasonlítjuk össze, hanem olyan mértékrendszerben, mely az oldott molekulák számával viszonyban álló egységgel bír, úgy az alkatrészek viszonya a kloridokhoz igen állandó. Ennek megállapítására az oldatok fagypontjának meghatározása alkalmas”.

Vesekutatásainak kezdeténél így ír: „Szerény célt tűztem magam elé. Dreser (1892) bizonyította, hogy a vese által kifejtett osmosis munka a vér és a vizelet fagypontjának összehasonlítása alapján a fizika egzakt mérőrendszerével hozzáférhető. Azt akartam vizsgálni, hogy a vese erejének eme mérése nem nyújthatna-e a diagnosztikában értékesíthető felvilágosításokat! Felismerem, hogy a szervezet osmosis nyomását szigorú törvények szabályozzák. A fiziológia egy új fejezetének küszöbén állottam, amikor 1893-ban, mikor vizsgálataimhoz hozzáfogtam, tudtommal elsőnek, az oldatok fagypontsüllyedésének klinikai célú meghatározásának”. Első, a vizelet fagypont változására vonatkozó beszámolóját 1893-ban a Biológiai Társaság budapesti ülésén tartotta. Első közlése Fischer Áron gyakornok munkatársával a Magyar Orvosi Archivumban 1894-ben jelent meg.

Mennyivel mondott többet a kryoskopia? Az oldott alkatrészek mennyiségét nem súly szerint, hanem az oldott molekulák számával hasonlítja össze. Korányi kitér a fehérjemolekulák szerepére is. Nem fogadja el Kiss Gyula állítását, miszerint a pontosan meghatározott fajsúly megfelelő számítások után ugyanazon jogosultsággal használható, mint a fagypont, és a kryoskopia, nem nyújt több adatot a vesefunkció megítéléséhez az eddigi eljárásoknál. Korányi Sándor számszerű adatokkal támasztja alá a fagypontcsökkenés elektrolit-molekulaszám kapcsolatára vonatkozó észleletét, melyben a fajsúlyméréssel szemben a fehérje szerepe alárendelt. Módszerének a funkcionális vesediagnosztikában elfoglalt pionír szerepét Volhardt is teljes mértékben elismerte, annak ismételt hangot is adott. Ma Korányi Sándor születésének 125. éves évfordulóját ünnepeljük és úgy gondolom egyidejűleg a Korányi Sándor által bevezetett klinikai kryoskopia centenáriumát is.

ad 4) Miben nyújt ma a kryoskopia a klinikusnak segítséget? Mielőtt példákon bemutatnám a választ, néhány ismert fogalmat rekapitulálnék. Osmolaritás alatt megadott oldat térfogatban lévő oldott anyag koncentrációját értjük mmol/l-ben. Az osmolalitás az oldószer súlyegységében oldott anyagmennyiség mmol/kg-ban. Tehát egy oldat kolligatív sajátsága, mely megadja az oldatban lévő össz részecskeszámot (molekula és ion), amit mmol/kg víz fejezzük ki (mosmol/kg víz). Ez fagyáspontcsökkenéssel mérhető, határozható meg. Miután a plazmában a nátrium van legnagyobb mennyiségben, körülbelül számítható is az alábbi képlet szerint:

$$\text{számított osmolalitás} = 2 \times (\text{Na})\text{mmol/l} + (\text{urea})\text{mmol/l} + (\text{glukóz})\text{mmol/l}.$$

Az osmolalitás felvilágosítást ad 1) az un. szabad víz eltérésére, 2) a kismolekulasúlyú oldott anyagokra.

Az osmolális rés a számított és mért osmolalitás közti különbség, ami általában kevesebb 10 mosmol/kg-nál. Tonicitás kifejezi egy szemipermeabilis hártýára ható effektív

osmolalitást, vagyis nem azonos az osmolalitással. Ugyanis kismolekulájú anyagok, mint karbamid, alkohol szabadon diffundálnak sejtthártyán át. Emelik ugyan az osmolalitás mért értékét, azonban a tonicitásban nem játszanak szerepet, a sejtmembránra nem fejtenek ki osmosis nyomást. Ugyanakkor azon részecskék számszerű reprezentánsai, melyek a membránon át történő vízvándorlásért felelősek. Ha pl. esetünkben a dekompenzált chronicus nephritises beteg szérum CN-je 50mmol/l, mért osmolalitása 343 mosmol/kg: tonicitása  $343 - 50 = 293$ , vagyis magas osmolalitás mellett tonicitás normális értéket ad, így vízelutódás nem várható, nem kell azzal számolni. A plasma tonicitásért (és nyomásért) kiemelten a nátrium, a sejtben a kalium a felelős, melyekkel a víz szoros asszociációban áll. Lényeges az ún. szabadvíz, az osmotikusan nem kötött víz szerepe. Egészséges egyén egész testvize osmotikusan kötött, osmolalitása 290-300mosmol/kg víz. Hypoosmolalitásnál szabadvíz felesleg, hyperosmolalitásnál deficitünk van. Normál viszonyok közt nincs szabad vizünk, vagyis mindig a víz vándorol és a szabadvíz állapotának változására, zavarára az osmolalitásból, első közelítésében a szérum Na értékből következtethetünk.

Fentiek gyakorlati, klinikai vetületét a következők példázzák. Miután a szérum Na érték nem feltétlenül tükrözi a szervezet Na- készletét/igényét, nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy a súlyos cardialis elégtelenségénél csakúgy, mint vizintoxikációnál (hypoosmolalitás) fellépő hyponatremiánál az esetek több mint 90%-ban normál, de legtöbbször a fölötti NaCl és Na tartalékok vannak. Ezért a betegeknek nem Na pótlást, hanem rendszeres folyadék - víz megszorítást alkalmazunk.

Fordított a helyzet a hyperosmolalis hypernatremiás diabeteses cománál (glukóz 55mmol/l, osmolalitás 360 mosmol/kg). Nem a Na-t kell megvonni, hanem célzottan a szabadvizet pótolni a betegnél (legtöbbször a Na raktár amúgyis jelentősen lecsök-

kent már) a hyperglykemia eredménye a kísérő osmotikus diuresis (extrem esetben isosthenuriás vizelettel) Na, K és klorid veszteséssel. A vizelet koncentráció maximális osmotikus diuresisnél sem haladja meg a 70mmol/l-t, vagyis elsősorban vizet és nem Na veszít a beteg.

Az osmotikus rés ismerete két konstellációban nyújthat a klinikusnak, de a laboratóriumi szakembereknek is támpontot:

a) ismeretlen, kis molekulású, vízdékony, exogén, toxikus nem elektrolitok fogyasztása után:

{mannitol, etanol (300mg/100ml, vagy több), metanol, etilen glicol} a mért osmolalitás magasabb a számítottnál. Súlyos részeznél (350mg/10 ml) a mért 370mosmol/kg osmolalitással szemben a számított  $= 2 \times \text{Na} + \text{glu} + \text{CN} = 2 \times 144 + 5 = 293$ , az osmotikus rés  $(370 - 293 = 77)$  mosmol/kg. Az ilyen osmolalitás emelkedés a nátrium glukóz, urea koncentrációból számítva tehát nem fedhető fel, aminek mérgezéseknél lehet jelentősége.

b) A valódi hyponatremia-hypoosmolalitással szemben (központi idegrendszeri kórképek el kell különíteni az ún. pseudohyponatremiát. Oka, hogy magas lipid, fehérje (myeloma multiplex) tartalmú szérumokban az előbbieket nagy specifikus térfogata csökkenti a szérum víztérfogatát. Ezért a szérum minta egységnyi térfogatában kevesebb lesz a nátrium. Ugyanakkor a víz fázisban a potenciometriásan mért ionaktivitás, ionkoncentráció változatlan. Az osmotikus rés meghatározása felvilágosítást ad a szérum víz (norm. 93%) tartalom változására (pl. 90% , vagyis az osmolaritás és osmolalitás közti különbségre. Ez súlyos hyperproteinlipidemiában extrém alacsony lángfotometriás szérum Na értéket eredményez. Az ilyen esetekben tehát a kg vízre megadott szérum osmolalitás (lipid nem zavarja) normális (290mosmol/kg, ugyanakkor a szérum lángfotometriásan mért Na 121mmol/l, ez vízre korrigálva 132mmol/l (összfehérje 100g/l). Ezért ilyenkor az extrém alacsony Na (és K) lángfotometriás szérum értékelé-

sénél a valós képre az osmolalitás ad felvilágosítást (valódi, vagy pseudo hyponatremia?). Méréstechnikailag az ionszelektív elektródával kapott ionaktivitás megegyezik az osmolalitási adattal. Mindez klinikailag jelentős, hisz az ilyen betegnél a hibás elektrolit pótlás nem javulást, hanem görcsökkel kísért hemiplegiát is eredményezhet.

ad 5) Milyen tanulságot vonhatunk le a kutató Korányi Sándor életművéből. Abban talán egyetértünk, hogy a magyar tudományos igényű klinikai kutatás alapját Korányi Sándor rakta le, mutatott példát a klinikai tudomány művelésére. Maradandó eredményeit az országhatáron túl is elismerték, idézték. Talán nem is volt azóta ilyen eredeti iskolánk. Szerencsés volt, Korányi Frigyes mellett nőtt fel, aki laboratóriumát már korábban kialakította klinikáján. Ezt látva nőtt fel. De 1888-ban végzés után apja nem belgyógyász gyakornoknak hívta meg klinikájára, hanem külföldi elméleti-élettani intézetbe küldi tanulni. Ezt követően ismerkedett csak a klinikummal úgy, hogy közben a laboratóriumban állatkísérleteket is végzett. Az elméleti intézeti múlt, gondolkodás végig kíséri egész életén. Erről 1935-ben úgy ír „az orvosképzés gyakorlati eredményeinek javítása érdekében nem helyes, hogy a theoretikus tárgyakra fordítottak megrövidítése révén nyerjünk edőt, mert végzetes hibának tartanám, ha orvosképzésünk tudományos alapvetését meggyengítenénk. E helyett a theoretikus és gyakorlati intézeteknek a mainál bensőbb kapcsolatát óhajtanám”. „Nagy hiba pl. a belgyógyászat és kórbonctan közti együttműködés meglazulása...”

Javítani kellene a preklinikai oktatásunkat; ma valóban rengeteg új ismeretet zúdíttunk a medikusokra, de nem véletlen ezért, alig várják, elfelejthessék pl. a kémiai/biokémiai

szigorlatra tanultakat, hisz nem mutatják be a tanultak jelentőségét orvosi szemszögből. Biztos vagyok, az osmosis-fagyponctscökkenés oktatása során nem hívják fel a figyelmet, e módszert alkalmazva lett Korányi Sándor világhírű. Úgy gondolom, további tanulságként leszűrhetjük, színvonalas, eredeti klinikai kutatást csak elméleti előképzettségű kollégáktól várhatunk. Ezért a jövőben a klinikára kinevezett végzős gyakornoknak munkába állása előtt 2-3 évet kötelezően elméleti intézetben kellene kutatással eltöltenie. A hazai klinikai kutatás így talán a reprodukív fázisából gyorsabban vehetne kreatív irányt.

### IRODALOM

- Korányi vA: Ztsch klin Med 33:1 (1893)  
Korányi Sándor: Orvosi Hetilap 38:471, 488 (1894)  
Korányi Sándor és Fisch Áron: Magyar Orvosi Archivum 578 (1894)  
Korányi Sándor: Magyar Orvosi Archivum 1 (1896)  
Korányi vA: Ztsch klin Med 34:1 (1898)  
Korányi va: Berl klin Wsch 36:97 (1899)  
Korányi Sándor: Orvosi Hetilap 45:2 (1901)  
Korányi vA: Berl klin Wsch 38:424 (1901)  
Korányi vA: Berl klin Wsch 38:1207 (1901)  
Korányi Sándor: Orvosi Hetilap 46:69-71 (1902)  
Kiss Gyula: Orvosi Hetilap 46:128 (1902)  
Baron Alexander Korányi (Önéletrajz): in Die Medizin der Genegwart in Selbstdarstellungen, Bd. III. Grote LR. Leipzig, (1924)  
A Korányi Sándor Társaság Tudományos Ülései VII Akadémiai Kiadó, (1987)

*Dr. Jobst Kázmér*  
*POTE Klinikai Kémiai Intézet*  
*7643 Pécs, Ifjuság u. 13*