

A „PARALYTIKUS” ILEUS SYMPATHICUS IDEGRENDSZERI VONATKOZÁSAI

Szegedi Orvostudományi Egyetemi Kísérletes Sebészeti Intézet és I. sz. Sebészeti Klinika

PETRI GÁBOR,* az MTA levelező tagja.

Közlésre érkezett: 1977 VI. 10

A paralytikus ileus ókortól fogva ismert kórképének legjellemzőbb vonása a bél motoros tevékenységének megszűnése. A köznyelv — az orvosit is beleértve — a mozgásra való képesség elvesztését hűdésnek mondja: innen a „paralytikus” elnevezés. A mechanikus, obstructio ileusra jellemző fokozott motilitástól való megkülönböztetésül, az atoniás, kitágult, mozdulatlan béllal jellemzett kórképet „adynamiás” ileusnak is szokás nevezni. Valójában nem genuin betegségről van szó, hanem valamilyen primér, heveny megbetegedéshez csatlakozó tünetcsoportról, mely utóbbinak középpontjában a motilitási zavar áll. Minthogy régebben az általános hashártyagyulladás során észlelték leggyakrabban, létrejöttét valamilyen toxikus okkal magyarázták; ezen az alapon a hasi műtéteket kísérő enyhébb formáját „peritonizmus”-nak is nevezték, míg a vese- és epekőgörcsöt gyakran követő, hirtelen fellépő formáját „reflektorikus”-nak minősítették. Egy német nőgyógyász, Wagner már 1919-ben leírta, hogy a paralytikus ileus gyakran megszűnik gerincvelői érzéstelenítés után. Azóta is szaporodtak azok a megfigyelések, melyek szerint a paralytikus ileus keletkezésében az idegrendszernek — nyilván a vegetatívnek — van valami szerepe és így került be az irodalomba a „gátlásos” ileus elnevezés is anélkül, hogy a feltételezett gátlás mechanizmusát közelebbről vizsgálták volna. Hogy nem a bél simaizomzatának elégtelenségéről van szó, azt először 1909-ben Hotz igazolta avval, hogy a peritonitises betegből kimetszett izomdarabot in vitro összehúzódnásra tudta ingerelni. A hűdés fogalma mégis oly mélyen meggyökerezett az orvosi köztudatban, hogy a „paralytikus” ileus gyógyszeres befolyásolására a legutóbbi időkig simaizom-összehúzó szereket (hypophysis hátsó lebeny kivonatokot), vagy a jobbik esetben cholinesteráz bénítókat használtak, ami körülbelül olyan, mintha a kifáradt lovat ütlegeléssel akarják rábírní, hogy tovább húzza a nehéz terhet. Amiképpen ettől a kifáradt ló nem lesz erősebb, ezekkel a szerekekkel lehet ugyan néhány görcsös kontrakciót provokálni, de az ileus attól nem szűnik meg. Igaza volt Garrott Allennek, aki azt írta, hogy a

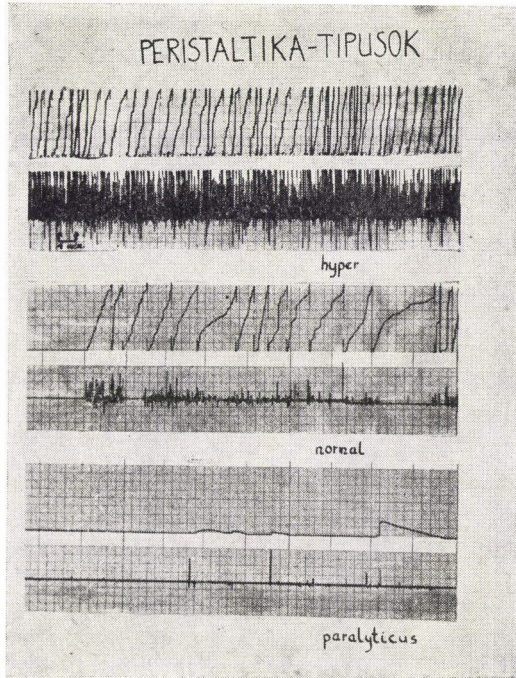
* 1977. febr. 17-én elhangzott akadémiai székfoglaló előadás

használatos gyógyszerek inkább nyugtatják meg az orvost, semmint a betegen segítenének.

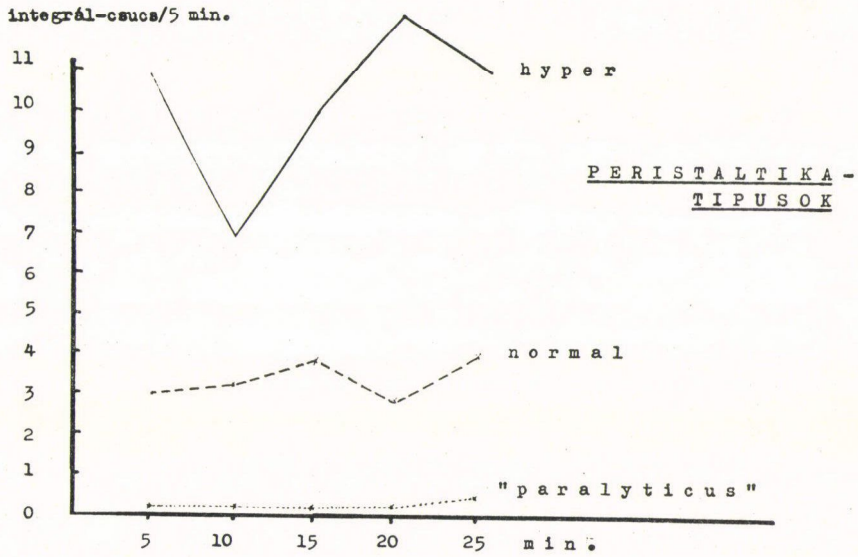
Amikor jó húsz évvel ezelőtt Laborit munkái nyomán elterjedt Európában a chlorpromazint tartalmazó gyógyszerkeverékek használata a shock kezelésében és a műtéti előkészítésben, arra figyeltem fel, hogy az így előkészített betegeken nagyobb hasi műtét után a megszokottnál korábban térnek vissza a bélhangok. Hamarosan kitűnt, hogy a chlorpromazinnak egymagában is megvan ez a hatása és ettől fogva rendszeresen alkalmaztuk ezt a gyógyszert a hagyományos cholinesteráz bénítók helyett a műtét utáni bélmotilitási zavarok kezelésére. A hatás értelmezése igazán könnyűnek látszott: a bél gátló idege a klasszikus élettani ismeretek szerint a sympathicus; a chlorpromazint Laborit mint sympatholyticumot ajánlotta az adrenergiás eredetű vasoconstrictio megszüntetésére. A műtét mint számos más heveny ártalom, sympathoadrenerg mobilizációval jár: ennek a bélmozgásokat gátló hatását ellensúlyozzák a sympatholytikumok.

Mindez olyan természetesnek tűnt, hogy még közlésre sem tartottam érdemesnek, csak 1964-ben egyik berlini sebészkongresszus ileus-vitájában említettem meg ilyen irányú klinikai tapasztalatunkat. Amikor 1966-ban Catchpole rövid előzetes közleményében beszámolt hasonló jellegű vizsgálatairól, akkor kezdtem komolyabban foglalkozni a kérdéssel (1965, 1967, 1968, 1971). Szerencsére ebben az időben lépett be Intézetembe feleségével, Gibiszer Katalinnal együtt Pórszász János, aki pár évvel később a Pécsi Egyetemen a gyógyszerteran professzora lett és mindnyájunk szomorúságára és a magyar farmakológiai tudomány nagy veszteségére fiatalon elhunyt. A vizsgálatok, melyekben az említettek kivül Tárnoky Klára vegyészdoktor és Szenohradszky János anaesthesiológus munkatársam vett részt kezdettől fogva, két feladatot tűztek ki: egyik a sympatholysis szerepének tüzetes elemzése a bélmotilitás befolyásolásában, a másik egy egyszerű, a betegágnál is alkalmazható módszer kidolgozása a bélhangok objektív regisztrálására. Ez utóbbi téren Tutsek László elektromérnök munkatársam volt nagy segítségünkre. A hasfalon át mikrofonnal felvett hangjelenségeket mágneses szalagon rögzítettük, majd átjatszottuk egy Beckman Dynográfra, mely a sűrű apró kitéréseket integrálta és így könnyen megszámlálhatóvá tette. Egyszerű grafikus ábrázolást tesz lehetővé az öt percre eső integrál csúcsok feltüntetése a megfigyelés időtartama folyamán. (1., 2. ábra)

Első megfigyelésem, amint említettem, a chlorpromazinra vonatkozott, amely alpha-receptorgátló ún. major tranquillánsként ismeretes a gyógyászatban. A vizsgálatok zömét azután egy a chlorpromazinhoz hasonló, de valamivel erősebb tranquilláns hatású ugyancsak alpha-receptorgátló butyrophenon-származékkal, a trifluperidollal (Trisedyl, Kőbányai) végeztük. A vizsgálatok későbbi szakaszában ennek a hatását hasonlítottuk össze béta-receptorgátló gyógyszerekével, Inderallal (ICI), Viskennek (EGyT) és főleg a béta₁-gátló Practolollal (EGyT).



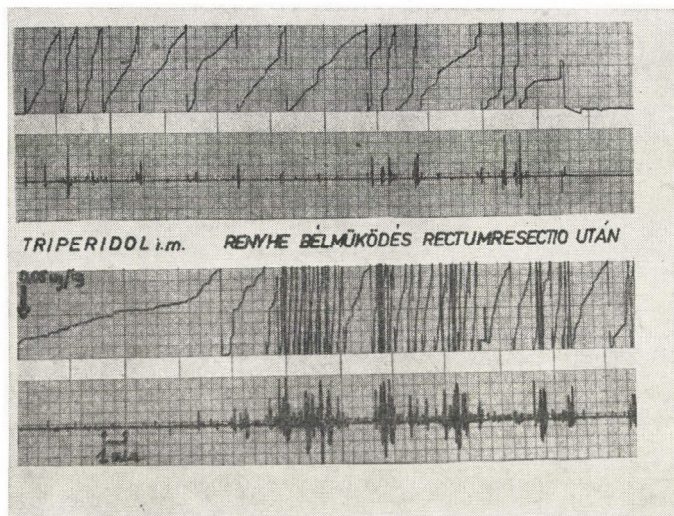
1. ábra



2. ábra

Bemutatok néhány jellegzetes klinikai példát. (3., 4., 5. ábra)

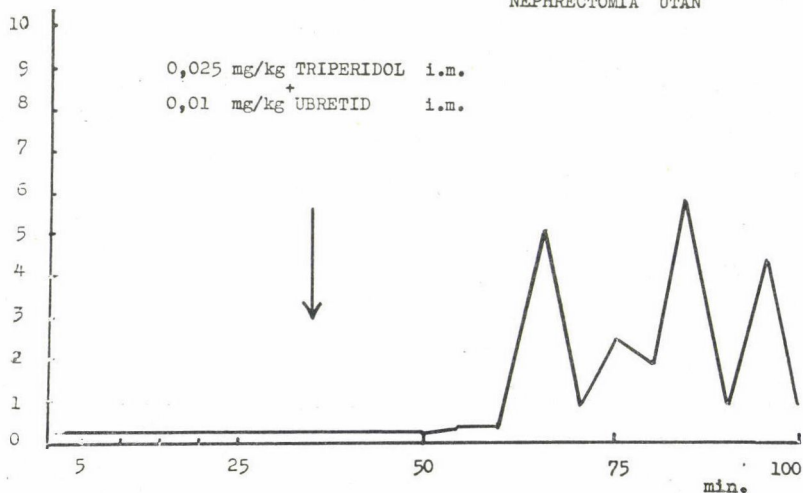
A bevezetéként vetített rövid filmen jól demonstrálható az említett szereknek a bélmozgásokat fokozó hatása a szokatlanul nagy lágyéksérvet borító elvékonyodott bőrön áttűnő bélkacsokra, valamint a röntgenkinematográfiaival ábrázolt, kontraszppel feltelődött vékonybélre.



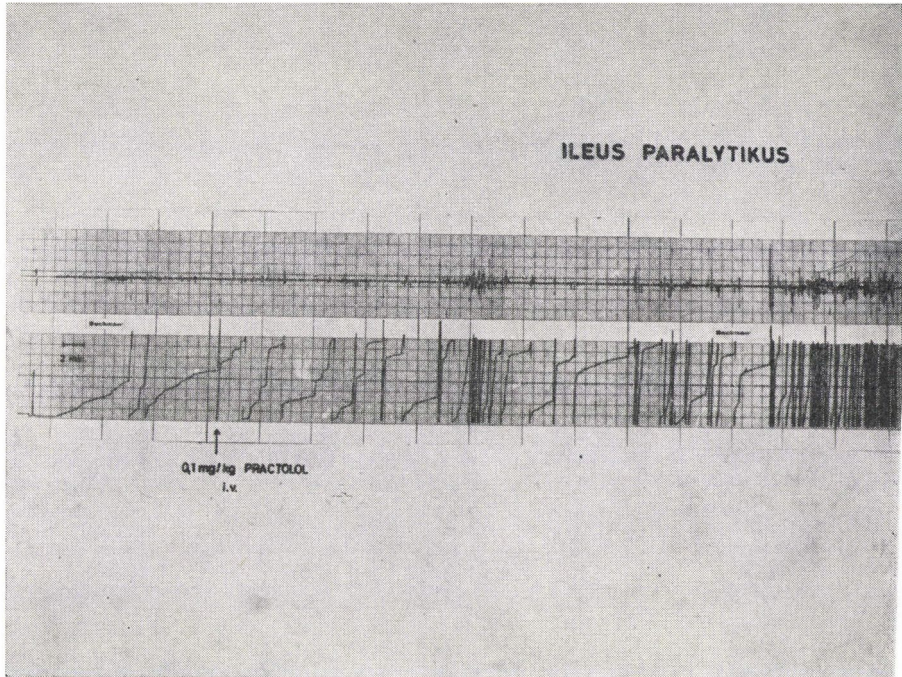
3. ábra

integral csucs / 5 min.

" PARALYTICUS " ILEUS
NEPHRECTOMIA UTÁN



4. ábra



5. ábra

A következőkben röviden ismertetném a kiindulásul szolgáló kísérletes farmakológiai vizsgálatok legfontosabb megállapításait:

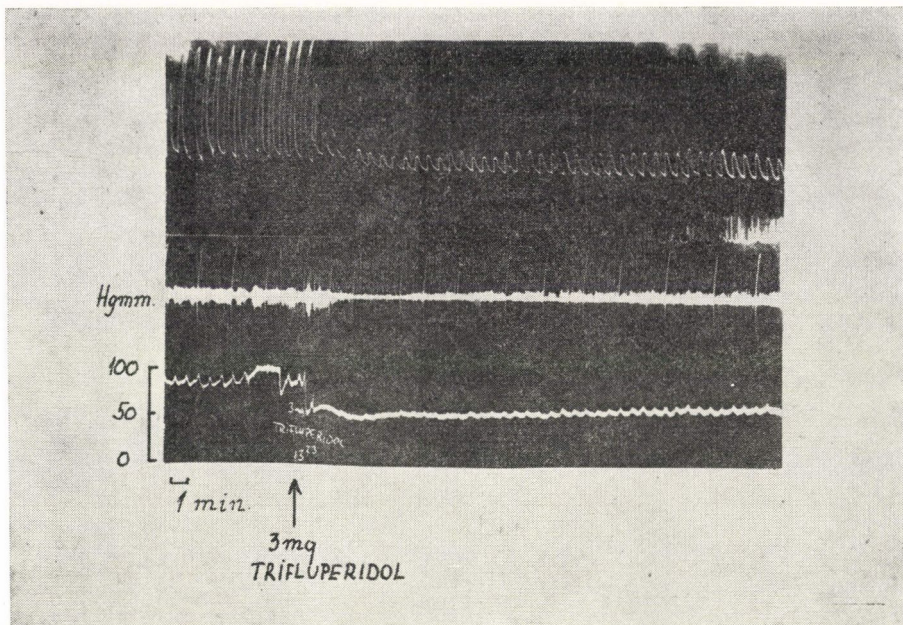
A macskára kidolgozott „paralytikus” ileus-modellen azt találtuk, hogy a sympathicus idegvezetés merőben különböző támadási pontokon ható gyógyszeres gátlása nyomán helyreállnak az addig szünetelő bélmozgások. Érvényes ez a klinikumban bevált chlorpromazinra, Trisedylre, de éppígy a ganglionbénítő (TEAB), adrenerg neuronbénítő (N-1024) és a nem tranquilláns hatású alpha-receptorbénítő szerekre is (phentolamin). (6., 7., 8. ábra)

Érdekes módon a béta-receptorgátló szerek macskán hatástalannak bizonyultak — eltérően az *emberről* készített filmen demonstrált feltűnő hatékonyságtól. Erre az ellentmondásra később még visszatérek.

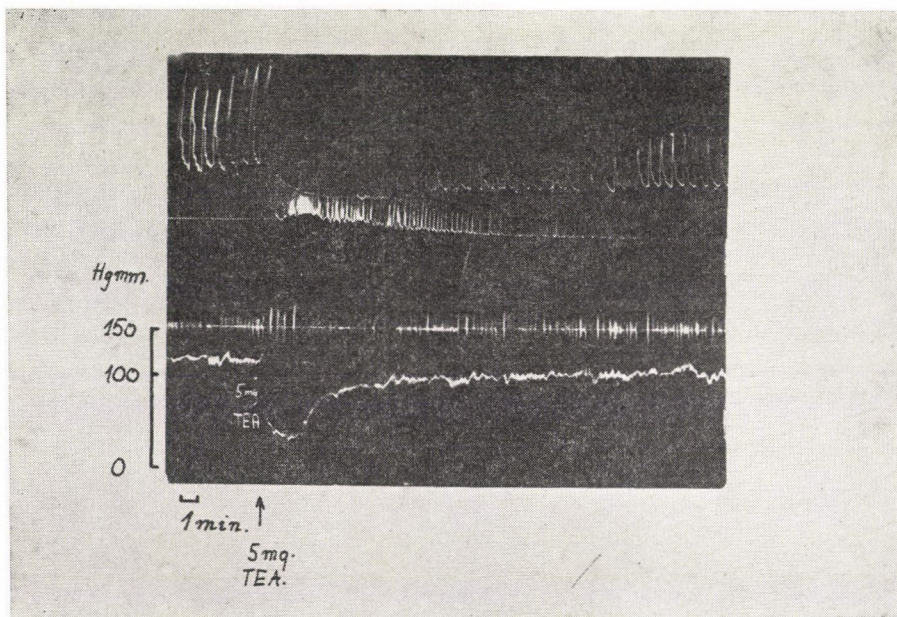
Megállapítást nyert továbbá, hogy a Trisedyl és a cholinesteráz-bénítő szerek között igen aktív potentialó synergizmus áll fenn.

Az ileusos gátlást oldó alpha-receptorbénítő Trisedyl támadási pontját is sikerült lényegében tisztázni:

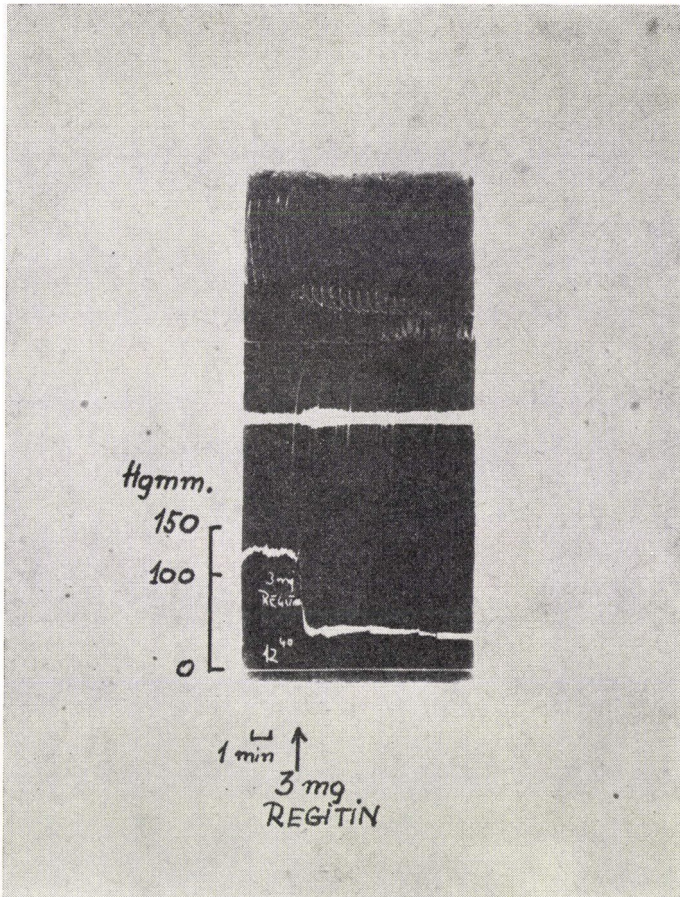
a) Az a tény, hogy a biztosan nem ganglionbénítő Trisedyl és éppígy a chlorpromazin által megindított és folyamatosan működő bélen a postganglio-



6. ábra Macskán a has megnyitása és ballonnal a bélbe való behelyezése után megszűnik a peristaltica. A görbék felülről lefelé: 1. sor: a pislogó hártya contractiói praeganglionaris sympathicus ingerlés hatására, 2. sor: bélmozgások, 3. sor: légzés, alsó sor: vérnyomás. A Trifluoperidol beadása után a pislogó hártya contractiói csökkennek, míg az addig szünetelő bélmozgások megindulnak



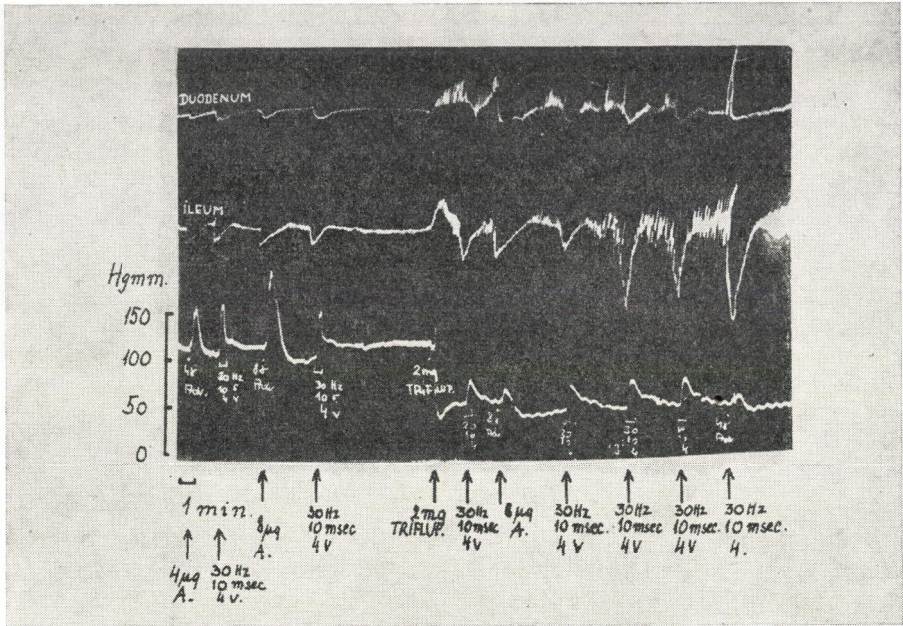
7. ábra. Ugyanaz, mint a 6. sz. ábrán, ezúttal TEAB adagolása után



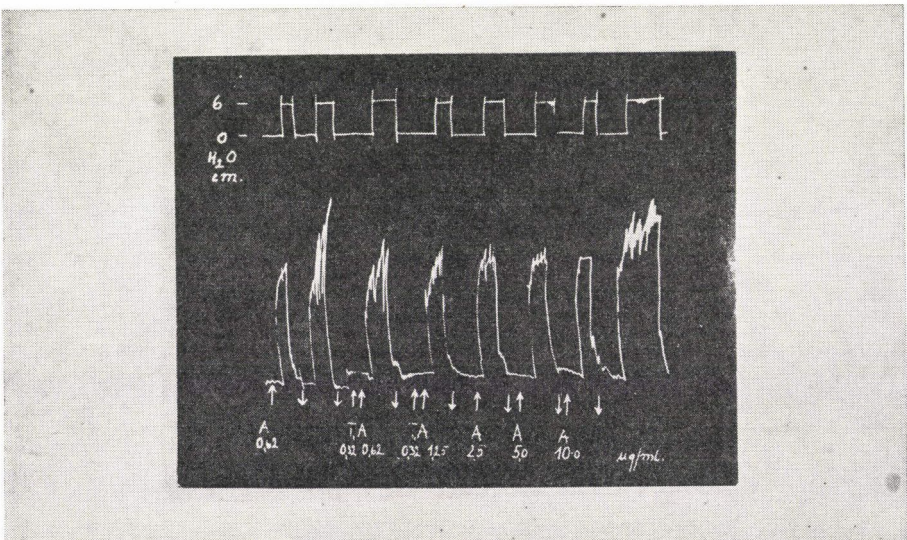
8. ábra. Ugyanaz, mint a 6. sz. ábrán, ezúttal phentolamin (Regitin) adagolása után

naris rost elektromos ingerlése és a befecskendezett adrenalin egyaránt kifejti gátló hatását, arra utal, hogy a Trisedyl nem a noradrenalin (NA) felszabadulását gátolja, tehát nincs adrenerg neuronbénítő hatása és nem is a simaizomsejtek alpha-receptorain hat. (9. ábra)

b) Ennek a megállapításnak az értelmezése sok fejtörést okozott. A megfejtést McDougal és West 1954-ben közölt adatai szolgáltatták. Az ő vizsgálataik szerint a selektív alpha-receptorbénítő dibenamin igen kis koncentrációban antagonizálta az adrenalin gátló hatását a peristaltikus reflexre. Feltehető volt tehát, hogy a dibenaminhoz hasonlóan a Trisedyl és a chlorpromazin is a peristaltikus reflexre hat, amelynek kiváltási helye a bél izomrétegei közt elhelyezkedő Auerbach plexus. Ezt a feltevést izolált bélkísérletben egyértelműen sikerült bizonyítanunk. (10. ábra)



9. ábra. Változtatott postganglionaris elektromos ingerlésre, illetve adrenalin befecskendezésre csökken a peristaltica és a bél tónusa. Triperidol beadása után a peristaltica helyreáll, de a közben alkalmazott elektromos ingerlésre, illetve adrenalin-befecskendezésre csökken a bél tónusa



10. ábra. A két végén bekötött izolált bélen intraluminaris nyomásfokozással kiváltott peristalticus reflex adrenalinnal gátolható. Triperidol az adrenalinnal együtt juttatva a vízfürdőbe a nyolcszoros adrenalin-koncentráció gátló hatását is kivédi

Azt is tisztáztuk, hogy a szer bélmozgató hatása nem cholinergiás ingerlő tulajdonságán alapul, amennyiben vizsgálataink szerint a Trisedyl az ACh-nak kis adagban competitív, nagy adagban irreversibilis antagonistája.

Az a megállapítás, mely szerint a peristaltikus reflex az alpha-receptor-gátló szerek támadási pontja, a későbbiekben alapvetőnek bizonyult és összhangban van több, ma fenntartás nélkül elfogadott irodalmi adattal (Norberg, 1964; Vizi, 1968; Paton és Vizi, 1969; Knoll és Vizi, 1970, 1971).

Eddig jutottunk a Pórszász házaspárral való együttműködés éveiben. Pécsi távozásuk után tértünk át a szorosabban vett klinikai farmakológiai vizsgálatokra, melyeket — ahol erre szükség volt — állatkísérletekkel egészítettünk ki. A munkálatok zömét Tárnoky doktornő és Szenohradszky dr. végezte, de sok segítséget kaptunk Knoll professzortól és munkatársaitól, Vizi Szilvesztertől és Kerecsen Lászlótól, az uptake-vizsgálatokban Wollemann Máriától, a legutóbbi időben ismét Pórszász Jánosnétól és új munkatársamtól, Rabloczky dr.-től. Mindannyiuknak őszinte köszönetemet fejezem ki ez alkalommal.

Minthogy az ún. paralytikus ileus adrenerg természetű az imént vázolt kísérletekben beigazolódott, szükségképpen fel kellett tenni azt a kérdést, hogy a leírt farmako-fiziológiai jelenségek hogyan reflektálódnak a sympathicus ingerek közvetítőjének, a NA-nak és a másik természetes monoaminnak, a mellékvesében termelt adrenalinak (A) az anyagcseréjében.

Kimutattuk, hogy ileusos betegek systemás vénás vérében a NA-koncentráció a rendes érték 7-szeresére, az A pedig 8,5-szeresére emelkedik. Ez egyértelműen igazolta azt a feltevést, hogy paralytikus ileusban fokozott adrenerg mobilizációval van dolgunk. (11. ábra)

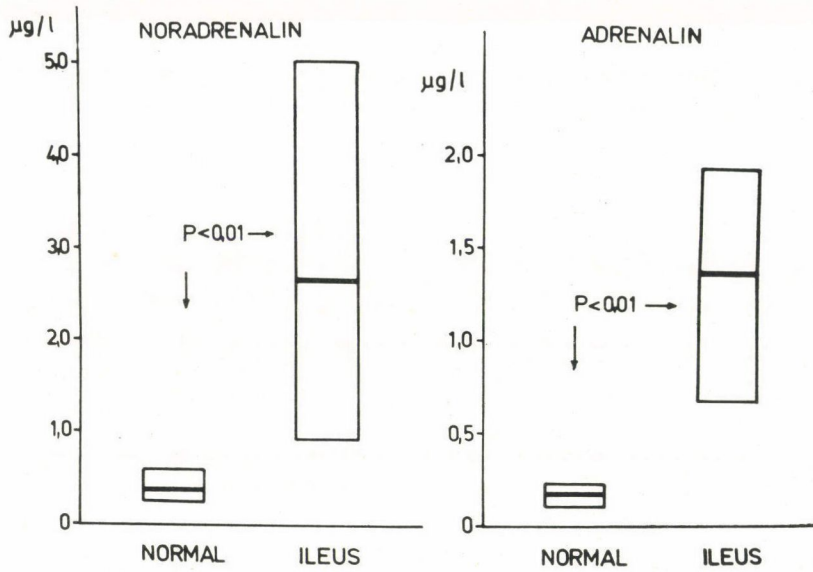
Logikusnak látszott az a feltevés, hogy az ileusos állapotot megszüntető gyógyszerek hatására az ileusban magasnak talált plasma koncentráció ismét lecsökken a normális szintre. E feltevés ellenőrzésére végzett vizsgálataink szerint a béta-lytikus Inderal a noradrenalin koncentrációját szignifikánsan csökkentette, de az adrenalinét nem! (12. ábra)

Meglepő volt, hogy a Trisedyl hatására a noradrenalin-szint *eleinte* semmit sem, később is csupán nem-szignifikáns mértékben csökkent. Feltűnően nagy volt a szórás, azonban nem mérési hiba következtében. Ettől eltérően az adrenalin-szint gyorsan és tartósan csökkent — végig szignifikáns mértékben. (13. ábra)

Az utóbbi jelenséget könnyű volt megmagyarázni azokkal a régebben ismert adatokkal, melyek szerint a mellékvesevelő adrenalin-termelése hypothalamikus ellenőrzés alatt áll (Vogt, 1959): az adrenalin-szint csökkenése a Trisedyl centrális, tranquilláns hatása alapján jól értelmezhető volt.

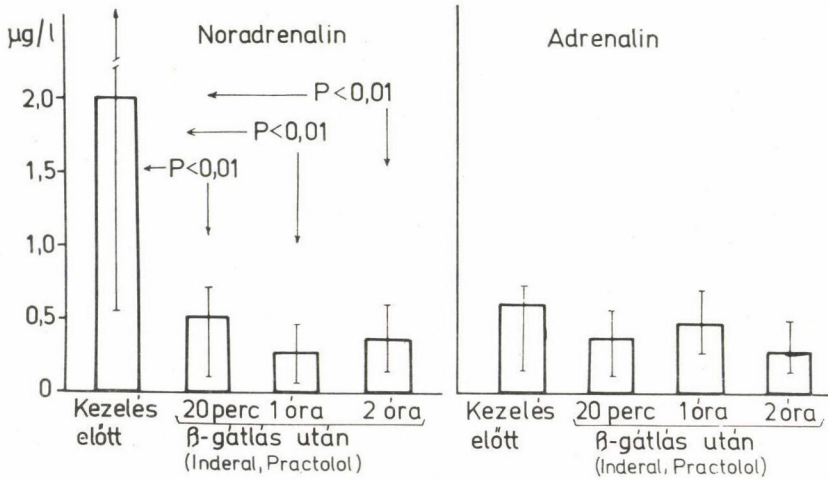
E magyarázat ellenőrzésére más okból végzett szívkatéterezés alkalmával megkanyuláltuk az egyik mellékvesevénát és megvizsgáltuk a monoamin-koncentrációk viselkedését Trisedyl, Inderal, valamint a biztosan nem adrenerg hatású diazepam (Seduxen) adagolása nyomán. Az eredmény összhangban volt

„PARALYTIKUS” ILEUSOS BETEGEK PLASMA CATECHOLAMIN SZINTJE



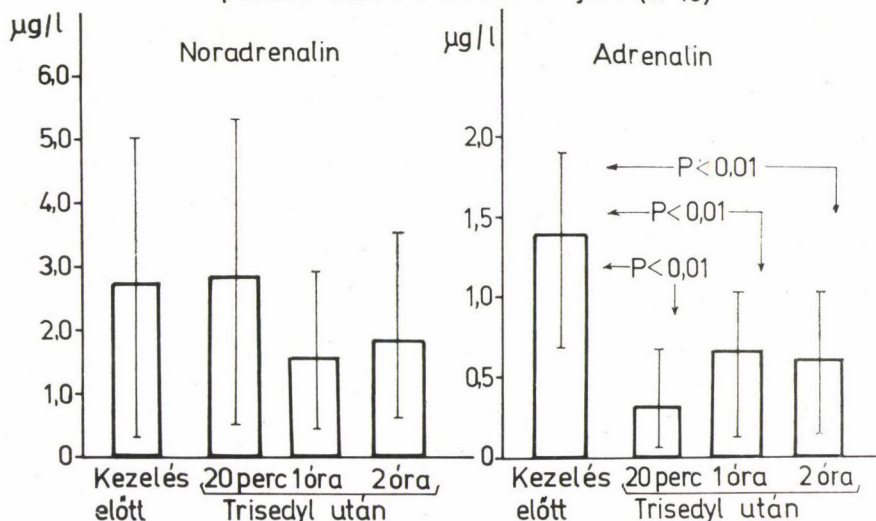
11. ábra

Beta-gátlók hatása a „paralytikus” ileusos betegek plasma catecholamin szintjére (n=10)



12. ábra

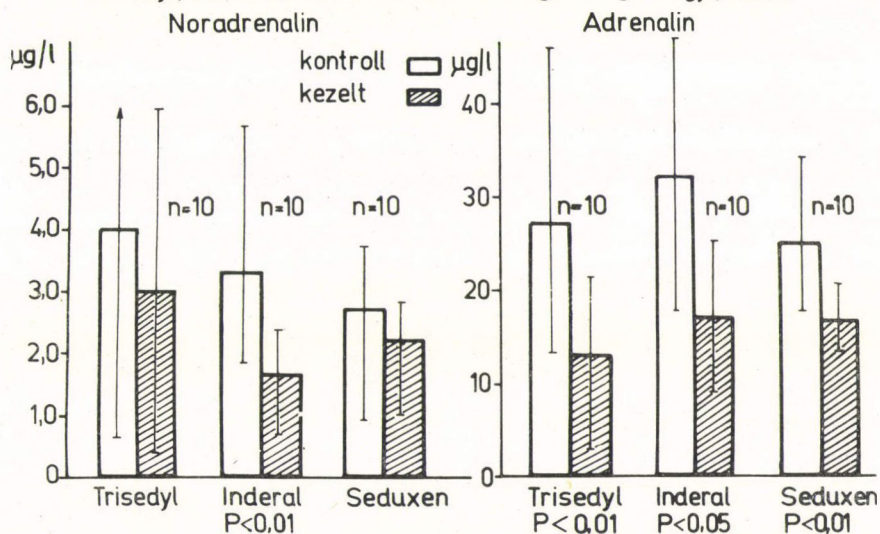
Trisedyl hatása a „paralytikus” ileusos betegek plasma catecholamin szintjére (n=10)



13. ábra

az eddigiekkel: a Trisedyl az adrenalin, az Inderal a noradrenalin koncentrációját csökkentette erősen szignifikánsan és ami ebben a vizsgálatban a főkérdés volt: a nem adrenerg hatású diazepam éppúgy szignifikánsan csökkentette az adrenalin-koncentrációt — igazolván az adrenalin-termelés központi idegrendszeri befolyásolhatóságát. (14. ábra)

Mellékveseivénás vér catecholamin tartalmának változása Trisedyl, Inderal, Seduxen hatására egészséges egyéneken



14. ábra

Az eddigi adatok birtokában logikusnak tűnt, hogy az ileusban mért catecholamin koncentrációk mesterséges létrehozásával, tehát NA, illetve A vénás befecksendezése nyomán csökkennie kellene a bélmozgásoknak. Ez a próbálkozás kiábrándító eredménnyel végződött — eltekintve attól, hogy a gyógyszeradagok megszabása érthető óvatosságra készített. A várt gátló hatás elmaradását egy kis számvetés érthetővé teszi: az infúzióval elérhető tolerált koncentráció több nagyságrenddel kisebb, mint a Folkow és munkatársai (1967) által megállapított helyi NA-koncentráció. Adrenalinra vonatkozóan a különbség jóval kisebb.

A gyógyszeresen elért és a helyileg hatékony koncentráció összehasonlítása

I. v. NA-infúzió koncentrációja	0,002290 $\mu\text{g/ml}$
Normál egyén plasma-NA koncentrációja	0,000367 $\mu\text{g/ml}$
Ileusos beteg plasma-NA koncentrációja	0,002633 $\mu\text{g/ml}$
Hatásos helyi koncentráció (Folkow et al., 1967)	0,5—1,0 $\mu\text{g/ml}$
A subcutan beadott adrenalin koncentrációja 30 perccel az injectio után (a plasmában)	0,023 $\mu\text{g/ml}$
A peristaltikus reflex kioltására in vitro hatásos koncentráció	0,63 $\mu\text{g/ml}$

Ez a vizsgálat mégis hasznosnak bizonyult, amennyiben felhívta rá a figyelmünket, hogy a vérben mért catecholamin értékek legfeljebb *utálnak* a periferián, tehát a sympathicus által innervált szövetekben zajló folyamatokra és így a *periferia* az, ahol tovább kell vizsgálnunk.

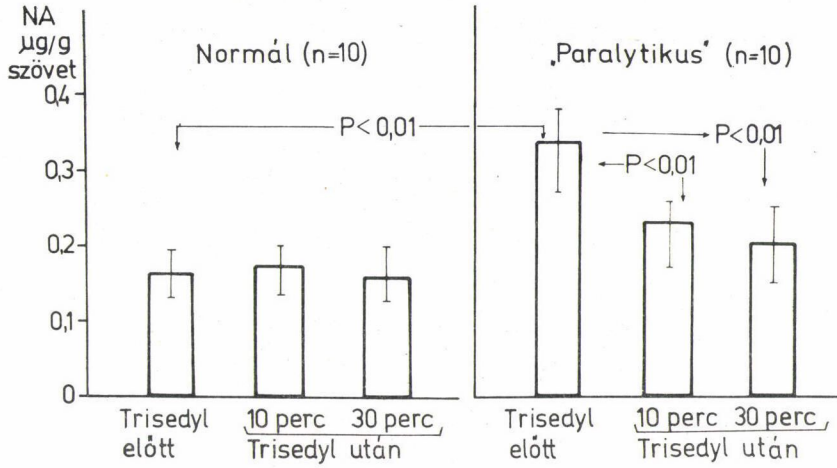
Ezért visszatérve régi macskaileus-modellünkre, összehasonlítottuk a normális és az ileusos bél catecholamin-tartalmát és ennek viselkedését gyógyszerreink hatására. Itt természetesen csak a NA vizsgálata volt indokolt, hiszen A nem termelődik a bélfalban.

Az ileusos macskabél NA tartalma szignifikánsan nagyobbnak bizonyult, mint a normálisé és ezt a magasabb NA-tartalmat a Trisedyl szignifikánsan leszállította, míg a béta-lytikus Visken egyáltalában nem befolyásolta. Emlékeztetek rá, hogy in vivo kísérletben sem találtuk hatásosnak macskán a béta-gátlókat. (15., 16. ábra)

Megvizsgáltuk a macska mellékveséjének velőállományában is a catecholaminok viselkedését. Itt a NA-tartalmat az alpha- és a béta-receptorgátló szer egyaránt szignifikánsan csökkentette, míg az A-tartalmat csak az alpha-gátló Trisedyl csökkentette, a béta-gátló Practolol nem!

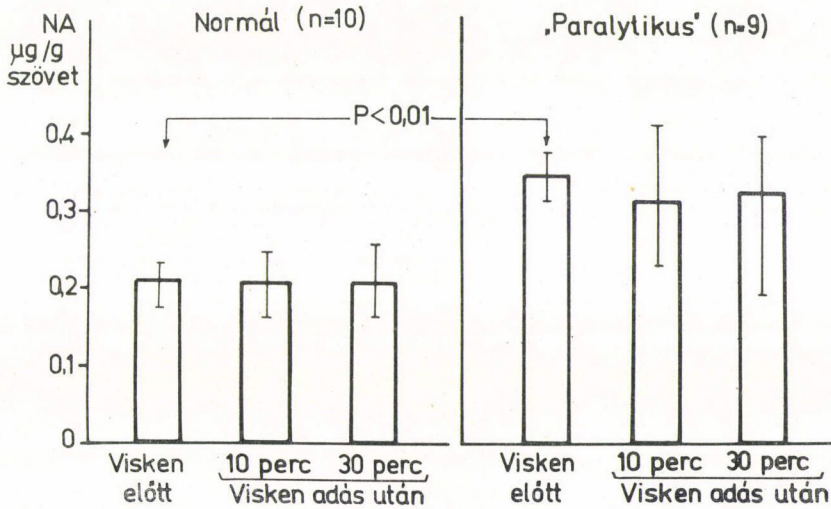
Az ismertetett szöveti catecholamin vizsgálatok is alátámasztották a szóban forgó gyógyszerek klinikai hatását és annak értelmezését, de csak pillanatfelvételt, mintegy keresztmetszetet nyújtottak, és így nem adhattak felvilágosítást a neurofiziológiai vonatkozású cellularis és subcellularis finomabb folyamatokról. Erre irányultak a továbbiakban ismertetendő, az utóbbi időben végzett vizsgálataink.

Trisedyl hatása a normál bél és a „paralytikus” bél noradrenalin tartalmára macskán

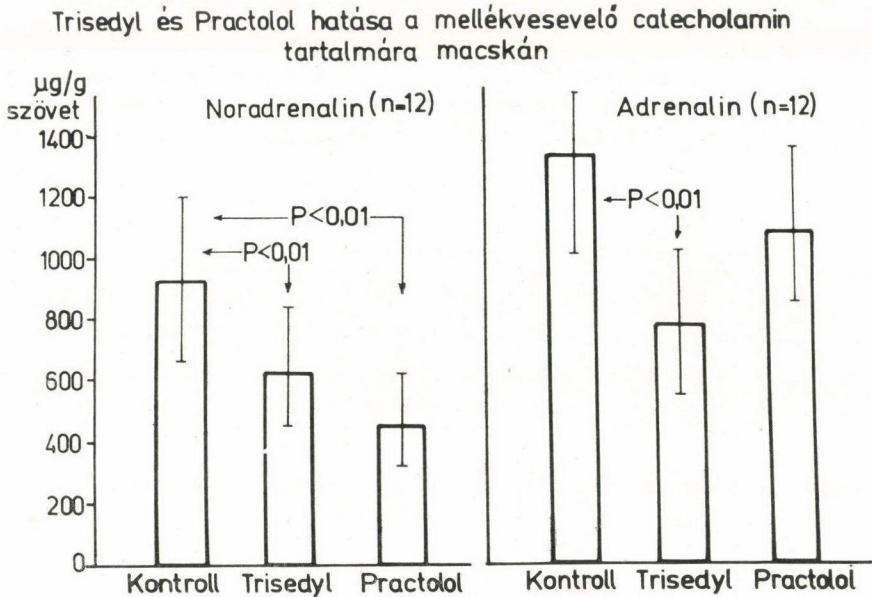


15. ábra

Visken hatása a normál bél és a „paralytikus” bél noradrenalin tartalmára macskán



16. ábra



17. ábra

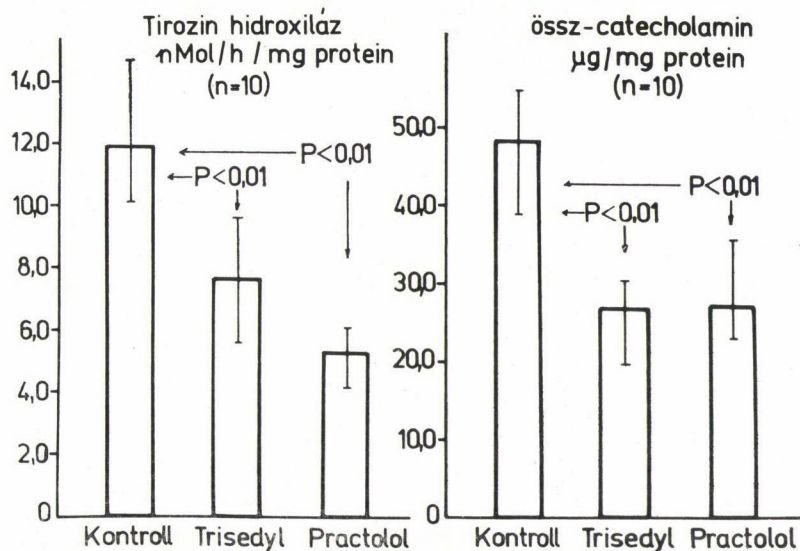
A bélmotilitás sympatho-adrenerg gátlásának farmakodynamikai ellen-súlyozására elvileg a következő neuro-fiziológiai eshetőségek mérlegelhetők:

1. A catecholamin synthesis gátlása,
2. A neuron elektromos aktivitásának gátlása,
3. Az ingerátvivő anyag idegrostba való visszaszívódásának gátlása és kö-vetkezményes enzimatis lebomlása, illetve eliminációjá a keringésbe,
4. A transmitter felszabadulásának gátlása az idegvégződésen,
5. A sympathicus receptorok gátlása az effector sejten,
6. A sympathicus receptorok praesynaptikus gátlása.

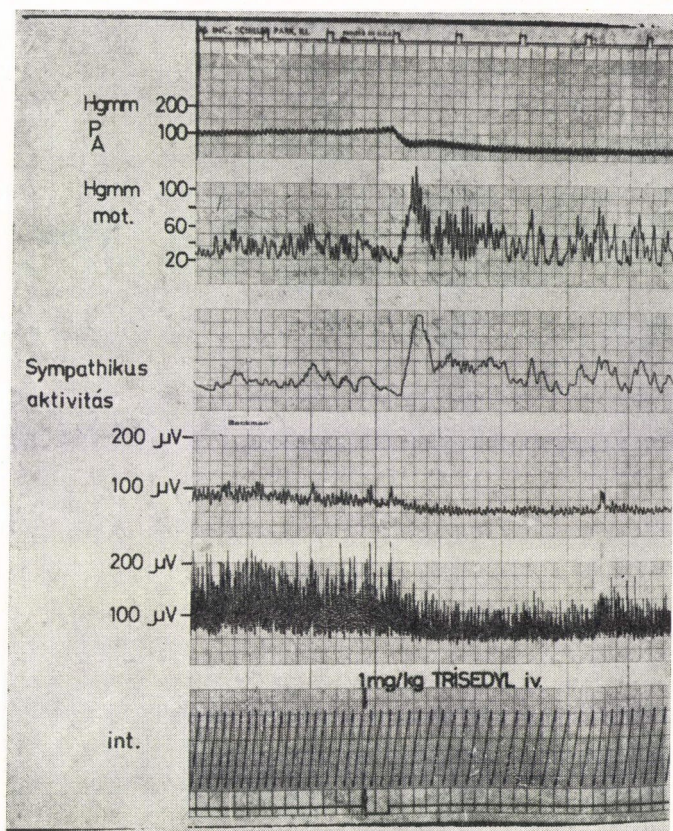
Saját vizsgálataink alapján a therápiásan bevált alpha-receptorgátló Trisedyl, illetve a beta-receptorgátló Practolol izolált szervekben, illetve szöve-teken végzett kísérletekben a felsorolt elvi lehetőségek közül a következőket valósítja meg:

- ad 1. Mindkét szer gátolja a catecholamin synthesis első lépését, a Tyrosin-nak DOPA-vá való átalakulását. (18., ábra)
- ad 2. Mindkét szer az alkalmazott dózistól függően csökkenti a postgangli-onaris splanchnicus rostok spontán elektromos aktivitását. (19., 20. ábra)
- ad 3. A Trisedyl gátolja a felszabadult NA visszaszívódását a végkészü-lékbe, míg a Practolol nem gátolja. (21. ábra)
- ad 4. A Trisedyl nem antagonizálja a direkt elektromos idegingerléssel kiváltott sympathicus gátlást a téringerléssel működtetett izolált

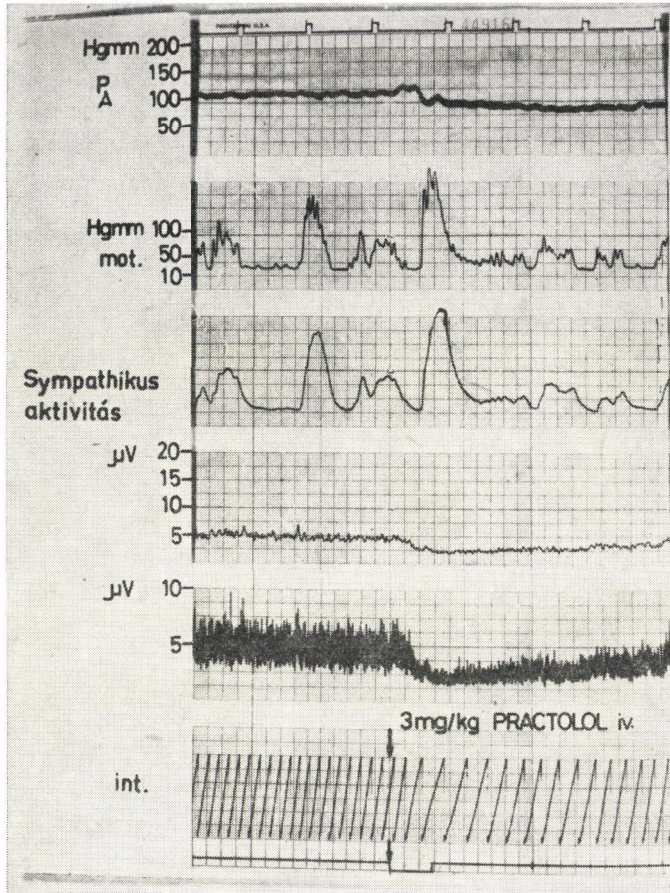
Trisedyl és Practolol hatása a mellékvesevelő tirozin hidroxiláz aktivitására és össz-catecholamin tartalmára macskán



18. ábra



19. ábra. Ballonos bélkísérlet macskán. Felülről lefelé: 1. sor: artériás vérnyomás, 2. sor: bélmozgások, 3. sor: a postganglionáris sympathicus spontán aktivitás szűrt görbéje, 4–5. sor: spontán aktivitás különböző erősítéssel, 6. sor: a spontán aktivitás integrált görbéje. Trisedyl hatására a spontán aktivitás csökken, míg a bélmotilitás fokozódik (vö. a 6. és 2. sort)



20. ábra. Ballonos bélkísérlet macskán. Felülről lefelé: 1. sor: artériás vérnyomás, 2. sor: bélmozgások, 3. sor: a postganglionáris sympathicus spontán aktivitás szűrt görbéje, 4–5. sor: spontán aktivitás különböző erősítéssel, 6. sor: a spontán aktivitás integrált görbéje. Practolol hatására csökken a symp. spontán aktivitás és lassul a bélműködés

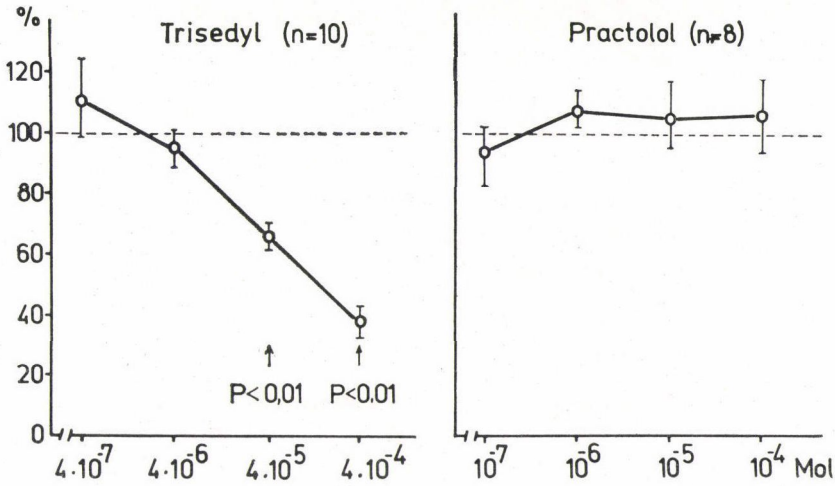
tengeri malac ileumon, tehát nem gátolja a NA felszabadulását. (22. ábra)

A Practolol idege felől ingerelt nyúljejunumon (Finkleman-preparátum) gátolja a NA praesynaptikus felszabadulását, tehát e tekintetben adrenerg neuronbénítóként hat. (23. ábra)

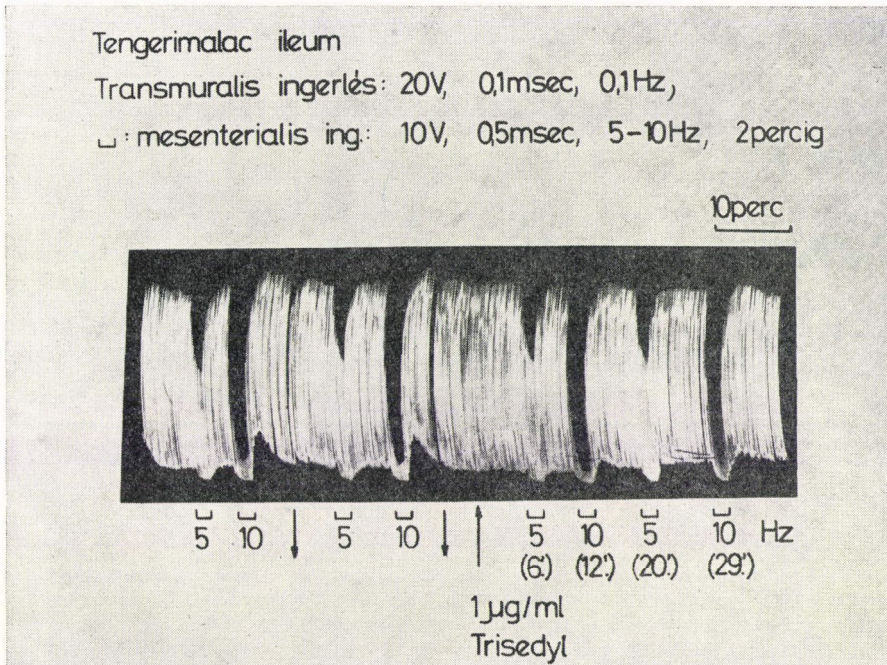
ad 5. A Practolol nem antagonizálja az exogén NA-gátló hatását a Finkleman-készítményen, tehát nem a sima izomsejt béta-receptoraira hat (1. a 23. ábra jobb oldalát).

A Trisedyl, bár megindítja és működésben tartja a belet, nem antagonizálja az i. v. adott adrenalin gátló hatását, tehát nem a sima izomsejten levő alpha-receptorokra hat (1. a 9. sz. ábrát).

Trisedyl és Practolol hatása a ³H-noradrenalin felvételére patkányagy synaptosomalis frakciójában

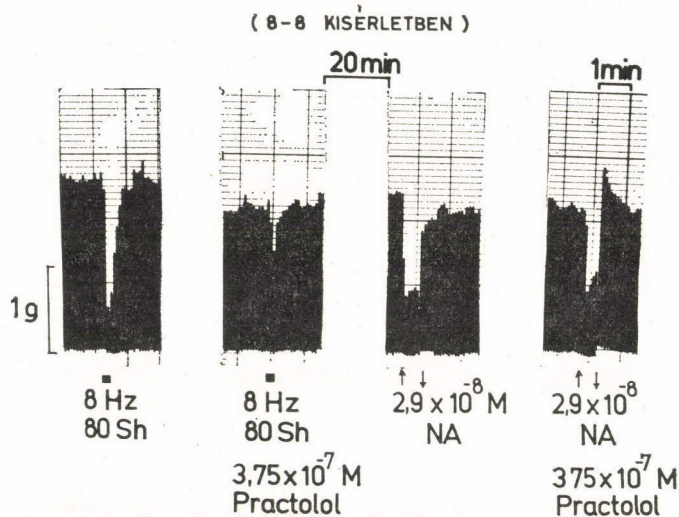


21. ábra



22. ábra. A tengerimalac ileumának folyamatos transmuralis és szakaszos a mesenterialis ideg felőli elektromos ingerlése. A transmuralis ingerlés cholinerg mechanizmus útján hozza létre az összehúzódnást, míg a mesenterialis sympathicus ideg ingerlése a NA útján gátolja az összehúzódnást. A Trisedyl ezt nem antagonizálja, azaz nem gátolja a NA felszabadulását

PRACTOLOL HATÁSA AZ ELEKTROMOS INGERLÉS, ILLETVE
EXOGEN NORADRENALIN ÁLTAL KIVÁLTOTT MOTILITÁSI GÁTLÁSRA



23. ábra. Finkleman-készítmény: splanchnicus idege felől ingerelt nyúljejunum. A Practolol gátolja az elektromos ingerlés hatását, azaz a NA-felszabadulást, de nem gátolja az exogen NA hatását, tehát a Practolol a praesynapticus beta-receptorokra hat, nem pedig az effectorsejtek receptoraira

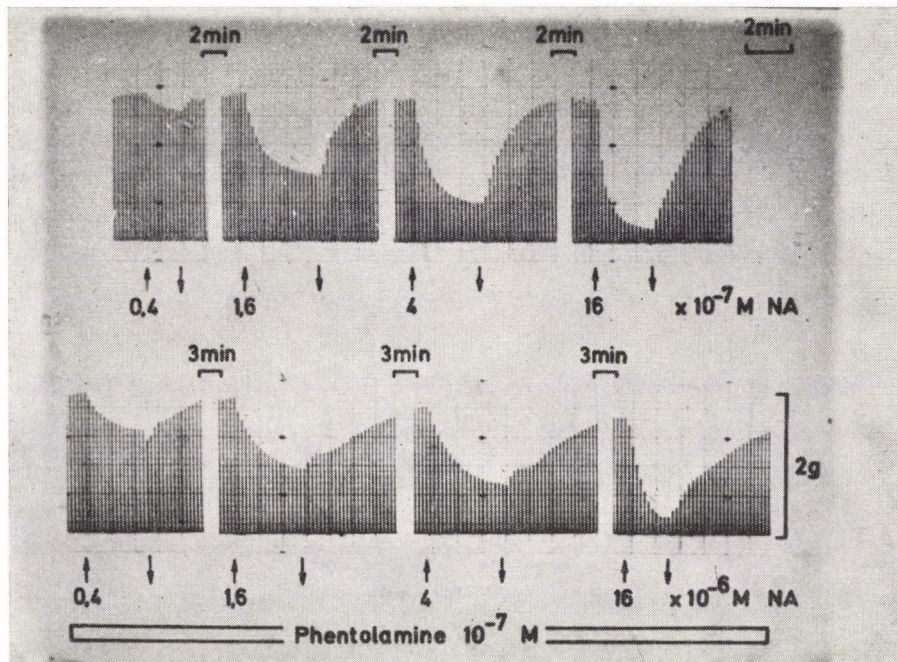
ad 6. A Trisedyllel megegyezően alpha-receptor gátló phentolamin (Regitin) antagonizálja a NA-nak az acetylcholin felszabadulást gátló hatását a cholinerg Auerbach-plexust tartalmazó hosszanti simaizom készítményen alkalmazott tér-ingerlés során. (A szóban forgó alpha-receptorok ezek szerint a cholinerg végkészüléken vannak.) A „paralytikus” ileus főoka a cholinerg Auerbach-plexusban kiváltódó peristaltikus reflex gátlása a NA által. Ezt függesztik fel az alpha-receptorokat gátló szerek. (24. ábra)

A Practolol antagonizálja az elektromos ingerléssel kiváltott contractio-gátlást a Finkleman-készítményen, tehát feltehetőleg a sympathicus végkészüléken elhelyezkedő béta-receptorokon hat. (L. a 23. sz. ábrát.)

A Practolol nem antagonizálja a NA gátló hatását a téringerlésnek kitett hosszanti tengeri malac simaizomkészítményen, tehát nem a cholinerg rendszer útján hat. (A szóbanjöheto beta-receptorok ezek szerint a sympathicus végkészüléken helyezkednek el.) (25. ábra)

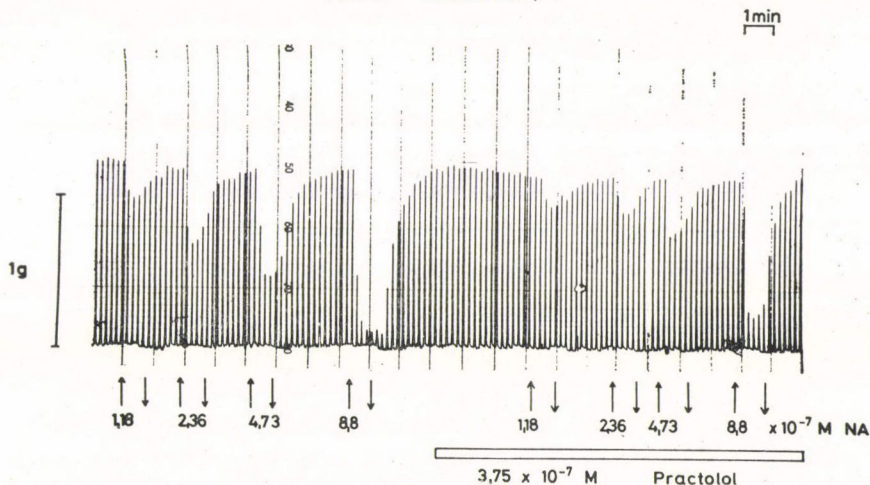
Ezt jelzi az a megfigyelés is, hogy az acetylcholin által kiváltott contractiókat a Practolol nem serkenti, inkább gátolja. (26. ábra)

A Practolollal végzett vizsgálatok egyik érdekes adata a macska és a kutya belének az emberétől lényegesen eltérő viselkedése. Említettem az elő-



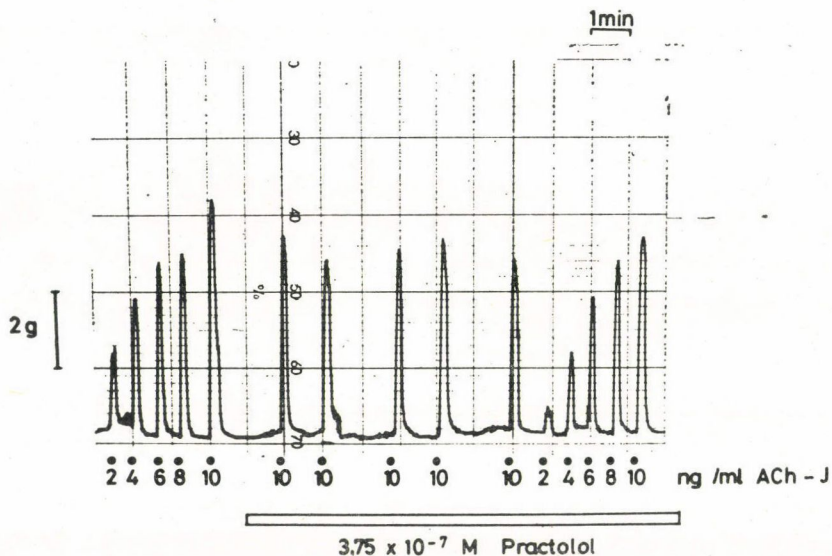
24. ábra. Noradrenalin dózis-hatásgörbe hosszanti tengerimalac sima izom készítményen. Az alkalmazott téringelés hatására az Auerbach-plexusban acetylcholin szabadul fel és ez váltja ki a contractiókat. Ezt gátolja a NA. Az alsó sorban phentolamin jelenlétében tízszeres NA-concentratio szükséges ugyanilyen mérvű gátló hatás eléréséhez, tehát a phentolamin praesynapticusan (az Auerbach-plexusban) antagonizálja a NA gátló hatását

PRACTOLOL HATÁSA A NORADRENALIN DÓZISHATÁSGÖRBÉRE
TENGERI MALAC ILEUM HOSSZANTI SIMAIZOM PREPARATUMON
(„field” stimulálás)



25. ábra. NA dózis-hatásgörbe. A Practolol nem befolyásolja a téringelésre bekövetkező contractiók NA általi gátlását. Ez jelzi, hogy a NA a cholinerg rendszert gátolja, míg a Practolol nem erre hat (A cholinerg transmissio NA általi gátlása a „paralytikus” ileus lényege)

RACTOLOL HATÁSA AZ ACh-DÓZISHATÁSGÖRBÉRE



26. ábra. A Practolol nem fokozza (talán inkább kissé gátolja) az ACh által kiváltott contractiókat

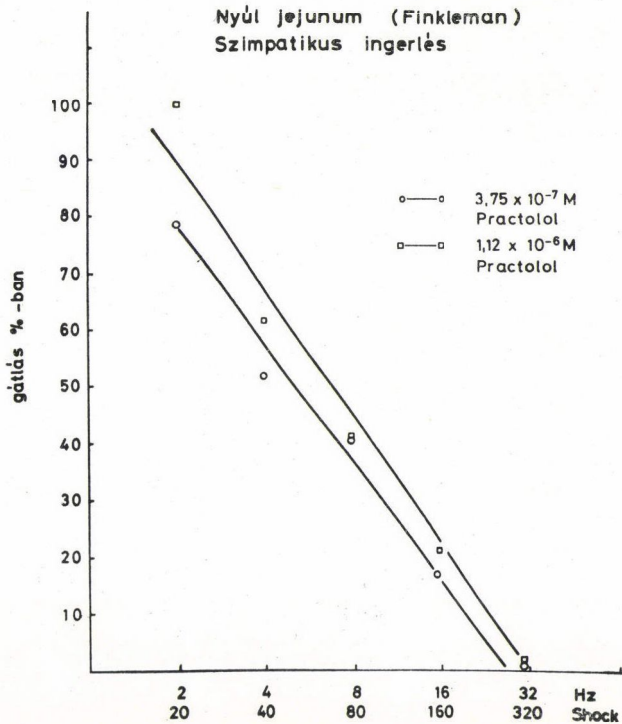
zókben, hogy a macskabél működését a Practolol nem fokozta, míg az emberről készült film szerint nagyon is élénken serkentette a bélmozgásokat. Bemutattam azt is, hogy a Practolol nem csökkentette a macskabél NA-tartalmát. Erre is megvan az elfogadható magyarázat: Adler—Graschinsky és Langer (1975), Stjärne és Brundig (1975) kimutatta, hogy a béta-receptorok csakis alacsony NA-koncentrációra reagálnak. Magunk is megfigyeltük, hogy a béta-gátló Practolol csak alacsony frekvencia és shockszám esetén gátolja a NA hatását. (27. ábra)

Ez lényegében az idézett megállapítással egyezik. Az ileusos macskabél NA koncentrációja magas: ezért nem hat rá a Practolol.

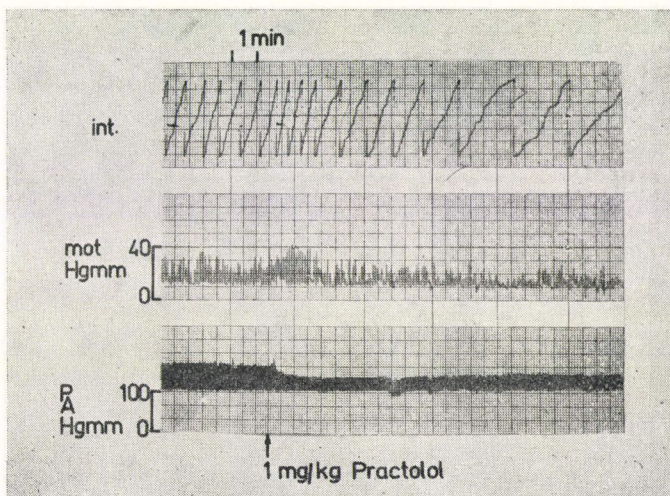
Ha azonban az alpha-gátló phentolaminnal (Regitin) lecsökkentjük a NA-koncentrációt, akkor működésbe lépnek a béta-receptorok és ezután a rájuk ható Practolol már gátolja a NA felszabadulását és evvel facilitálja a bélmozgásokat. (28., 29. ábra)

A szóban forgó gyógyszerek hatásmódjának lényegét az alábbi vázlat szemlélteti: (30. ábra)

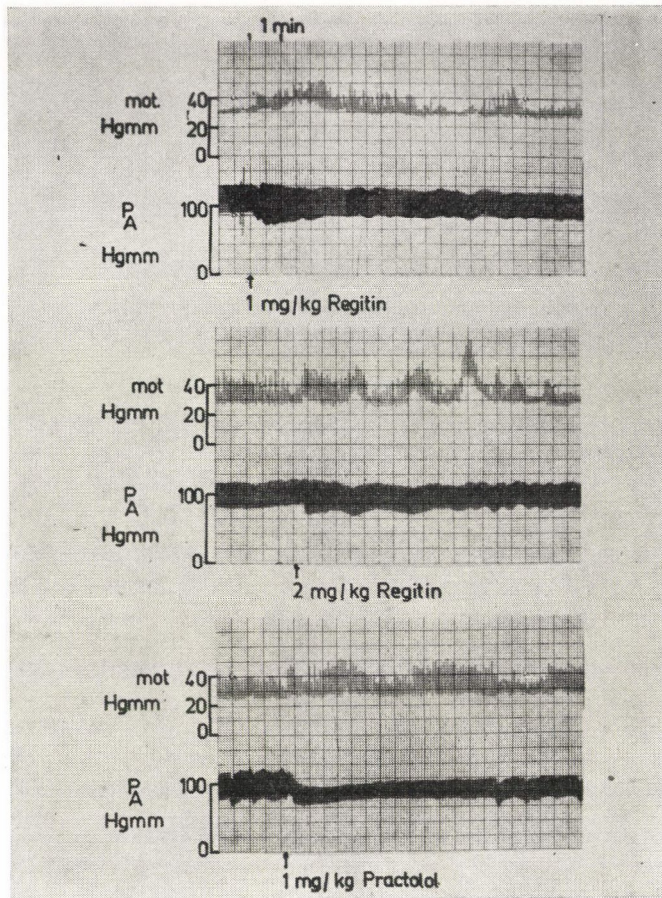
Az ismertetett vizsgálatok túlnyomólag az adrenerg ingerátvivő anyag, a NA viselkedésére vonatkoznak. A gyakorlatban ennek hatását lényegesen támogatja a mellékvese velőállományából eredő, általunk bizonyítottan az ileusos beteg vérében a normálisnak 8,5-szeresét kitevő, adrenalin koncentráció. Az adrenalin éppúgy gátolja a sympatheticus receptorok útján a bélmotilitást, mint a



27. ábra. Alacsonyabb frekvencia és shock-szám esetén nagyobb mérvű a Practolol gátló hatása a NA-fel szabadulásra (Finkleman-preparátum: nyúljejunum idege felőli ingerlése)



28. ábra. Kutyán végzett ballonos bélkísérlet. Nyomásregisztrálás elektromanométerrel. Felül-ről lefelé: 1. sor: a bélmozgások integrált görbéje, 2. sor: bélmotilitás, 3. sor: vérnyomás. A Practolol inkább ritkítja a contractiókat

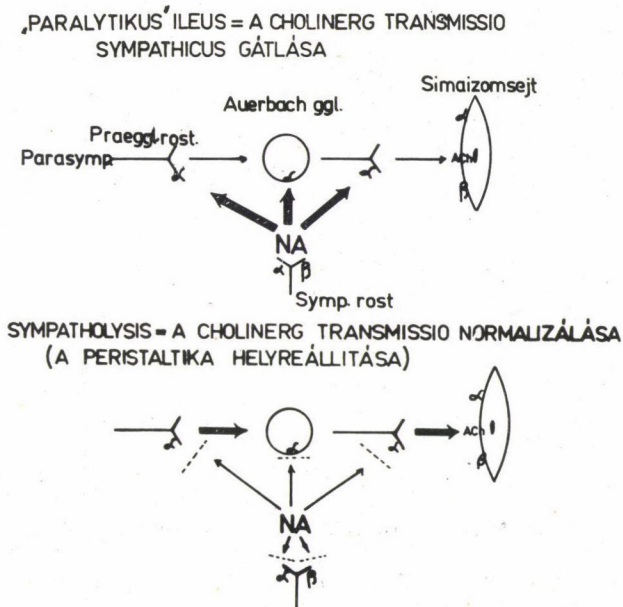


29. ábra. Regitin előkezelés után a Practolol is fokozza a peristalticát

noradrenalin. Amint az előzőkben bemutattam, az alkalmazott gyógyszerek eltérő mértékben és más helyen ugyan, de antagonizálják az adrenalin hatását is.

Végső soron tehát az általunk alkalmazott két receptorgátló együttesen kimeríti az elvileg lehetségesnek vélt antiadrenerg mechanizmusok valamennyiének lehetőségét a simaizomsejtek felszínén elhelyezkedő receptorok gátlásának kivételével. Leegyszerűsítve a dolgokat, azt mondhatjuk, hogy a sympathicus aktivitás ileusban kimutatott fokozódása gátolja a bélmozgásokat, de az általunk alkalmazott gyógyszerek specifikusan antagonizálják a bélmozgások sympathicus gátlását. A gátlás gátlása egyértelmű a serkentéssel, azaz a bélmozgások megindításával. Tulajdonképpen ennek a sok vizsgálatnak ez az essenciája.

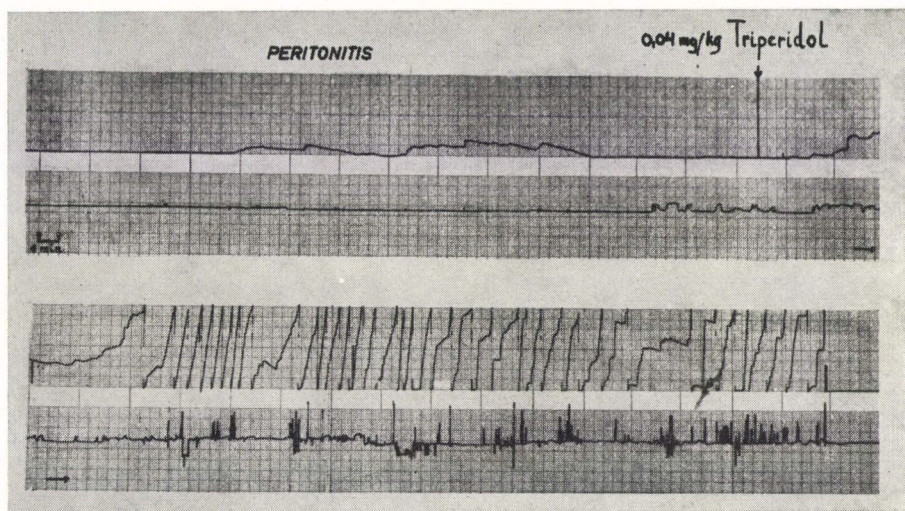
Bár a klinikai gyakorlatban a Trisedyl egymaga is sokszor elég a bélmozgás megindításához, a sympathicus gátlás teljes leküzdését jobban bizto-



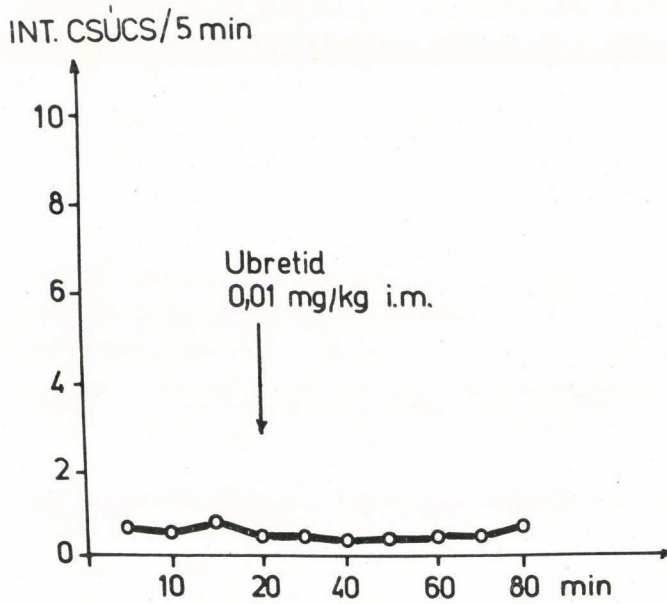
30. ábra

sítja az alpha- és a béta-receptorgátlók együttes alkalmazása. Hogy még a has-hártyagyulladásra közismerten jellemző „paralytikus” ileus is a sympatheticus túlsúly következménye és így megszüntethető sympatholysis-sal, azt a következő klinikai példa mutatja. (31. ábra)

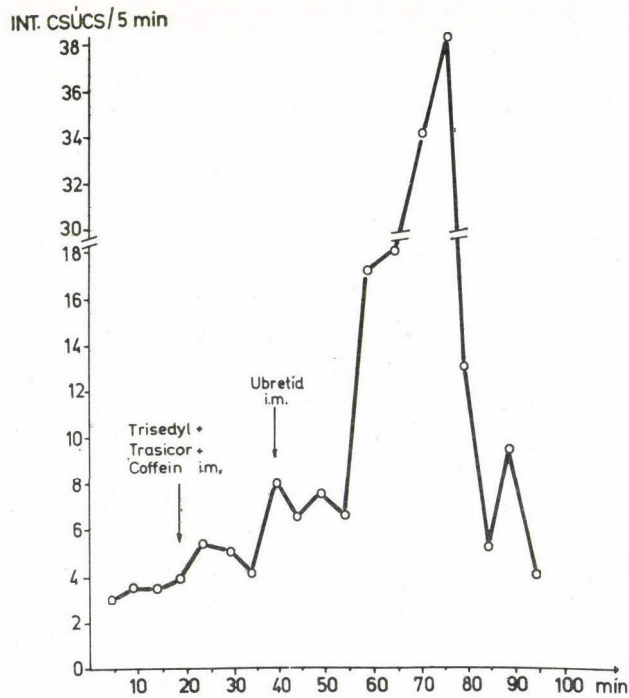
Az előzőekben megemlítettem, hogy az alpha-receptorgátló Trisedyl és a cholinesteráz-bénítók közt potenciálól synergista viszony van. A gyógyászatban ez igen jól kihasználható. Ezt is bemutatom egy klinikai példán. (32., 33. ábra)



31. ábra

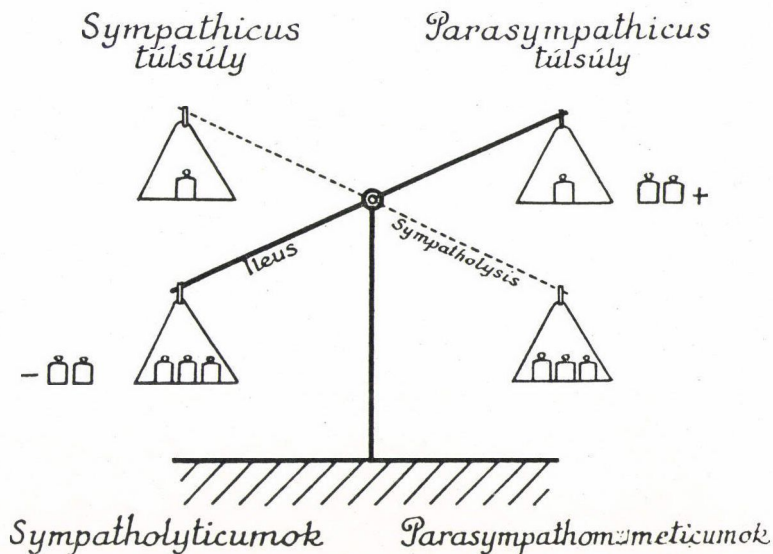


32. ábra. Heusos betegen az Ubretid (erélyes cholinesteráz-gátló) nem bizonyult hatásosnak



33. ábra. A potenciális synergizmus útján élénk béltevékenység indul meg

A sympathico-lyticumoknak nem közvetlen serkentő, hanem csak facilitáló hatása van és így visszatérve a hagyományos kezeléstről mondott hasonlatra, azt lehet mondani, hogy itt már nem a fáradt ló hajszozásáról van szó, hanem arról, hogy leveszik a terhet róla. Az általunk kidolgozott gyógyszeres terápia lényegét egy egyszerű mérleg-hasonlattal lehet ábrázolni. (34. ábra)



34. ábra

Bár a bemutatott kép meglehetősen kereknek tűnik, bőven maradnak megválaszolendő részletkérdések. A valóság jóval bonyolultabb, mint amennyit ismerünk és különösen annál, amennyit a bemutatott vizsgálatok feltártak belőle. Ismeretes pl. a bélben egy nem adrenergiás gátló rendszer is („purinerg”), melyről elég keveset tudunk. Vannak a cholinerg végkészüléken prostaglandin-receptorok is. A Ca^{++} ion szerepe más az alpha- és a béta-receptorokon stb. Tulajdonképpen elgondolkoztató, hogy a kutatásnak általában mekkora erőfeszítésbe kerül, hogy érthetővé tegye előttünk azt, ami a valóságban percről percre, évről évre szünet nélkül, természetes módon folyik. Abba, amit ismer az ember, mégis be tud avatkozni a mindenkori célnak megfelelően. A sympatholytikus kezelés is példa erre.

Tulajdonképpen feltehetően valaki azt a kérdést, hogy napjainkban is olyan horderejű kérdés-e a paralytikusnak nevezett ileus, mint hajdanában? Kétségtelen ugyanis, hogy az ileus régente leggyakoribb oka, a peritonitis, az antibioticumok bevezetése óta sokkal ritkábban fordul elő, vagy legalábbis mitigált alakban jelenik meg.

Az előadás elején rámutattam, hogy nem genuin betegségről van szó, hanem valamely más heveny kórképhez *társuló tünetcsoporthoz*. Ez azt jelenti egyfelől, hogy az alaphaj megszüntetésével vagy okszerű kezelésével az ileusos állapot is megszűnik. Ez fenntartás nélkül érvényes pl. a gyomor vagy a féregnyúlvány átfúródásából eredő peritonitisre. Ezért indokolatlan ma már a betegek és hozzátartozók aggodalmas kérdése és várakozása, vajon megindul-e műtét után a bélműködés. Általában megindul.

Ugyanakkor azonban, éppen a műtétet és az altatást — korábbi vizsgálataink szerint — szabályszerűen követő sympatho-adrenerg mobilizáció, ha nem is minden egyénen egyforma súllyal, gátolja a bélműködést, és így a beteg korától, egyébkénti általános állapotától függően többé-kevésbé súlyosítja helyzetét. Éppen ebben a tekintetben domborodik ki az ileus *tünetcsoporthoz* jellege, amennyiben a hányás, a víz- és sóvesztés az extracellularis teret szűkíti be, a haemoconcentratio a keringés romlásával thrombo-embóliás szövődményekre hajlamosít — főleg kövér vagy idős betegeken. A hányás, a bélpangás, sőt egymaga a stressz-állapot is K-vesztést okoz, mely a simaizom contractilitását valóban károsítja. A puffadás, a rekesz feltolódása, a légzőfelszín beszűkülése, a váladékpangás a légutakban *hypoxiát* okoz, amely a ma egyre gyakrabban operált idős betegeken a kiszámíthatatlan és sokszor *egészen súlyos* szövődmények forrása.

Minthogy a hézagosan felsorolt szövődmények középpontjában vagy kiindulópontjában a bél motilitási zavara áll, nyilvánvaló, hogy ennek megelőzésével vagy korai és céltudatos kezelésével sok következménynek elébe lehet vágni.

Ebben a vonatkozásban a haláloki megjelölések és az ezeken alapuló statisztikai adatok megtévesztőek, mert rendszerint csak a *közvetlen* halálokokot jelölik meg. Ha azonban a kórfolyamat már elfelejtett *kezdetére* nyúlnak vissza, akkor az ún. paralytikus ileust manapság is veszélyes és gyakori kórállapotnak lehet minősíteni. Vannak olyan klinikai statisztikák is, melyek ezt nem tévesztik szem elől (Hartl, Petersohn. 1960).

Az előadásban a bélre hivatkoztam, mint modellre, de az évek során végzett klinikai vizsgálatok (kinematográfia) során beigazolódott, hogy a receptor-gátló szerek nemcsak a bél, hanem a *gyomor* motilitását is ugyanolyan intenzíven fokozzák, sőt gastrokopos vizsgálatokkal sikerült igazolni, hogy az alpha-gátló szerek megnyitják a pylorust, miközben egyidejűleg fokozzák a gyomor munkaizomzatának aktivitását. Azt is sikerült bizonyítani, hogy nemcsak a pylorus-sphincter, hanem az ileo-coecalis sphincter is ellazul az alpha-receptor-gátlók hatására, ami teljes összhangban van avval a klasszikus élettani megállapítással, mely szerint a munkaizomzat és a záróizomzat invers módon, ellentétes értelemben válaszol ugyanarra az adequat ingerre (beleértve a drogokat is). Ilyenformán a bélmotilitás korai helyreállítása a kóros gátlás gyógyszeres ellensúlyozásával alkalmas rá, hogy az ileus számos, kiszámíthatatlan következménnyel járó szövődményét megelőzze.

Mindez természetesen nem teszi fölöslegessé a *kialakult* ileus rész-következményeinek *kezelését*, mely végső soron tüneti jellegű, míg a sympatholytikus *megelőzés* és kezelés a *pathogenezisbe* nyúl be és így *oki terápiának* tekinthető.

Két táblázaton szeretném végezetül bemutatni az eddigi terápiás eredményeket. (35., 36. ábra)

A "PARALYTIKUS" ILEUS ESETEK ETIOLOGIAI MEGOSZLÁSA

"REFLEKTORIKUS" ILEUS	36	URETEROLITHIASIS	16
		RETROPERITONEALIS FOLYAMATOK	13
		EPEKŐ	3
		CSEPLESZTORZIO	1
		PANCREATITIS ACUTA	1
		ÁGYÉKI LÖTT SÉRÜLÉS	1
		PANCREAS TÁLYOG	1
"POSTOPERATIV" ILEUS /HASI MŰTÉT UTÁN/	285		
ÁLTALÁNOS HASHÁRTYAGYULLADÁS	37		
KÖRÜLIRT HASHÁRTYAGYULLADÁS	20		
EXTRAABDOMINALIS OKOK MIATTI "PARALYTIKUS" ILEUS	42	BORDA-ÉS MEDENCETÖRÉS	12
		SZÉKREKEDÉS	6
		TÜDŐMŰTÉT	6
		SZIVMŰTÉT	4
		URAEMIA	2
		SZIVINFARCTUS	1
		SZEMÉSZETI MŰTÉT	1
		CSONTAMPUTATIO	1
		HEPATO-SPLENOMEGALIA	1
		GYÓGYSZERMÉRGEZÉS	1
		SHOCK	1
		TETANUSZ	2
		TERHESSÉG	1
		PYONEPHROSIS	1
		ISMERETLEN OK	2
ÖSSZESEN	420		

35. ábra

A GYÓGYSZEREK KLINIKAI HATÉKONYSÁGA

A GYÓGYSZER NEVE	ESET-SZÁM	HATÁS-INTENZITÁS			
		β	+	++	+++
ALPHA-LYTICUM					
A/ HIBERNAL	102	18	31	30	23
B/ TRISELYL	118	4	27	40	47
BETA-LYTICUM	31	-	9	14	8
ALPHA + BETA-LYTICUM	8	-	-	3	5
ALPHA-LYTICUM + PARASYMPATHOMIMETICUM	106	2	11	36	57
BETA-LYTICUM + PARASYMPATHOMIMETICUM	4	-	-	-	4
ALPHA-LYTICUM + BETA-LYTICUM + PARASYMPATHOMIMETICUM	51	-	-	6	45
ÖSSZESEN:	420	24	78	129	189
				← 75,7% →	
				← 94 % →	

GYÓGYSZERADAGOK

TRISELYL: 0,03 - 0,05 mg/kg i.m.

UBRETID: 0,005 - 0,015 mg/kg i.m.

INDERAL: 0,014 mg/kg i.v.

TRASICOR: 0,014 mg/kg i.v.

VISKEN: 0,014 mg/kg i.v.

PRACTOLOL: 0,1 mg/kg i.v.

+ = A BÉLHANGOK ERŐSÖDÉSE

++ = SZELEK TÁVOZÁSA

+++ = SZÉKÜRÍTÉS

36. ábra

A paralytikus ileus therápiája az elmondottak szerint számos műtéti szövődmény praeventióját jelenti. Ezért látszott érdemesnek foglalkozni ezzel a látszólag régi kérdéssel.

Talán nem tévedés azt gondolni, hogy a „paralytikus” ileus gyógyszeres therápiájában nem is ez az utolsó szó. A subcellularis, még inkább a molekuláris viszonyok alaposabb ismerete bizonyára újabb lehetőségeket nyit majd egyes részfolyamatok célszerű, specifikus befolyásolására és a gyógyeredmények további javítására.

IRODALOM

- Adler—Graschinsky, E. és Langer, S. Z.: Brit. J. Pharmacol. **53**, 43 (1975).
Catchpole, B. N.: Brit. J. Surg. **53**, 859 (1966).
Folkow, B., Häggendal, J. és Lysander, B.: Acta physiol. scand. **73**, Suppl. 307 (1967).
Garrott Allen, J.: Surgery, Pitman, London (1961).
Hartl, H.: Ther. d. Gegenw. **94**, 49 (1960).
Hotz, G.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **20**, 257 (1909).
Jacobowitz, D.: J. Pharmacol. exp. Ther. **149**, 358 (1965).
Knoll, J. és Vizi, E. S.: Brit. J. Pharmacol. **40**, 554 (1970).
Knoll, J. és Vizi, E. S.: Brit. J. Pharmacol. **42**, 263 (1971).
Laborit, H.: Presse méd. **58**, 138 (1950).
McDougal, M. D. és West, G. B.: Brit. J. Pharmacol. **9**, 131 (1954).
Neely, J. és Catchpole, B. N.: Brit. J. Surg. **58**, 21 (1971).
Norberg, K. A.: Int. J. Neuropharmacol. **3**, 379 (1964).
Norberg, K. A. és Sjöquist, F.: Pharmacol. Rev. **18**, 743 (1966).
Paton, W. D. M. és Vizi, E. S.: Brit. J. Pharmacol. **35**, 10 (1969).
Petersohn, K. L.: Zbl. Gyn. **82**, 17 (1960).
Petri, G.: Zbl. Chir. **90**, 1595 (1965).
Petri, G. és Pórszász, J.: Lancet **2**, 1420 (1967).
Petri, G., Pórszász, J. és Szenohradszky, J.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. **322**, 441 (1968).
Petri, G., Pórszász, J. és Pórszász-Gibisz, K.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **12**, 391 (1971).
Stjärne, L. és Brundig, J.: Acta physiol. scand. **95**, 89 (1975).
Vizi, E. S.: Naunyn—Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **259**, 199 (1968).
Vizi, E. S.: in Physiology of Smooth Muscle, ed. by Büllbring, E. and Shuba, F. Raven Press, New York (1976).
Vogt, M.: Pharmacol. Rev. **11**, 483 (1959).
Wagner, G. A.: Berl. klin. Wschr. **56**, 1221 (1919).