

# Az ozmoreguláció vizsgálatának helye a modern orvosi gyakorlatban

Boda Domokos

Az ozmoreguláció törvényeinek tanulmányozása három területen elért haladás révén vált időszerűvé:

1. A legújabb kutatási eredmények kimutatták, hogy a sejt egyik legfőbb funkciója térfogata állandóságának fenntartása az extracellulárisan és intracellulárisan keletkező ozmoláris zavarokkal szemben. A sejtek térfogatuk állandóságát a membrántranszport-folyamatok által szabályozott ionos és nem ionos ozmolitok felvétele, illetve leadása által biztosítják.

2. A vazopresszin aktivitását az újonnan felfedezett saját receptoraira való hatással felszabadított akvaporin vízcsatorna-fehérjék közvetítésével fejti ki.

3. A korszerű laboratóriumi ozmométerek elősegítik a vese koncentrációképességének és a szervezet egyéb ozmotikus folyamatait jellemző paramétereknek a pontos meghatározását a klinikai gyakorlatban.

A sejtterefogat-állandóság szabályozásának és az akvaporin vízcsatorna-fehérjék szerepének a megismerése lehetővé teszi a folyadék- és elektrolitzavarok biztonságosabb kezelését, valamint a folyadék-egyensúly-zavarok diagnosztikájának és kezelésének javítását veleszületett és szerzett nephrogen diabetes insipidusban, célszerűtlen ADH-elválasztás szindróma (SIADH) és egyéb patológiás folyamatokban.

**a sejtterefogat állandóságának szabályozása, akvaporin vízcsatorna-fehérjék, ozmometria, ozmotikus rés, ozmotikus demyelinisations szindróma, SIADH-szindróma, nephrogen diabetes insipidus**

THE IMPORTANCE OF THE CONTROL OF OSMOREGULATION IN MODERN MEDICAL PRACTICE

The control of the osmoregulation has become of particular interest by progress in the following fields:

1. New research data showed that one of the main function of the cell is the maintenance of constant volume against extracellular and intracellular osmolar perturbations. It is regulated by loss or gain of electrolytes and non-ionic osmolytes mediated by membrane transport processes.

2. The activity of the vasopressin hormone is regulated by the newly discovered aquaporin water channel proteins.

3. Development of modern laboratory osmometers which enable precise determination of osmotic pressures of the fluids in the organism in clinical practice.

New data on volume control of the cells and on aquaporin channels in various clinical conditions may provide safer treatment of fluid and electrolyte disturbances, the diagnostics and therapy of congenital and acquired nephrogenic diabetes insipidus and of the serum inappropriate ADH syndrome, as well as other pathologic conditions with water balance disturbances.

**cell volume regulation, aquaporin water channel proteins, osmometry, osmotic gap, osmotic demyelination syndrome, SIADH syndrome, nephrogenic diabetes insipidus**

dr. Boda Domokos (levelezési cím/correspondence): Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Centrum, Gyermekklinika/University of Szeged, Szent-Györgyi Albert Centrum of Medical Sciences, Pediatric Department; H-6720 Szeged, Korányi fasor 14.

Érkezett: 2002. április 3. Elfogadva: 2002. május 8.

A testnedvek összetételének állandósága a homeosztázis, amelynek a fenntartása a legalapvetőbb élettani funkciók közé tartozik. A testnedvek elektrolit-összetétele, sav-bázis egyensúlya ma már széleskörűen vizsgálható, és ezeknek az adatoknak a fontossága mindenki számára kézenfekvő. Sajátságos módon ugyanakkor a testnedveket jellemző legalább ennyire fontos adatnak, az ozmolalitásnak és az azt fenntartó mechanizmusoknak a vizsgálatát nem végzik; a szervezet ozmotikus egyensúlyát szabályozó rendszerek közül a vese koncentrációképességének megítélésére szinte kizárólag a vizelet fajsúlyának mérése használatos.

Nem maradhat említés nélkül Korányi Sándor korszakalkotó jelentőségű munkássága, aki a krioscópiának a klinikumban való alkalmazásával megteremtette az alapokat ahhoz, hogy az orvostudományban a korábbi, jórészt morfológiai szemlélet után a funkcionális, élettani jelleg nyerjen teret. Az esemény centenáriuma alkalmából tudományunknak ezt a mérföldkő jelentőségű eseményét nemcsak hazai szerzők (1, 2), hanem nemzetközi fórumok (3) is méltatták.

## Az ozmoreguláció ismeretében elért legújabb kori fejlődés irányai

A legutóbbi években a téma aktualitása számottevően felértékelődött a tudomány e téren való, háromirányú jelentős fejlődése révén:

1. Kiderült, hogy a szervezeten belül az ozmózist nemcsak egyszerűen passzív fizikai törvények határozzák meg, hanem biokémiai, genetikai mechanizmusok révén aktív adaptív hatások is érvényesülnek benne.

2. A vese antidiuretikus hormon által szabályozott koncentrációképességéért és annak zavaraiért nemcsak a vesének mint célszervnek a funkciója vagy annak károsodása a felelős. A hormon ugyanis a szervezet több szervének sejtjeiben végbemenő víztranszportra hatással van, de magát a hormonhatást is igen összetett folyamatok szabályozzák.

*A sejt egyik fő funkciója, hogy megtartsa térfogatának állandóságát a sejten kívüli tér ozmolalitásbeli változásai ellenében.*

3. E sokirányú történésnek követésében nélkülözhetetlen a vese koncentrációképességének meghatározása a vér és a vizelet ozmolalitásának mérésével egyidejűleg. Erre a célra új és korszerű eszközök állnak rendelkezésre, amelyek – ha pontosságban nem is múlják felül a klasszikus krioscópiát – kis mennyiségű vizsgálati anyagból gyorsan elvégezhető méréssel a mindennapi gyakorlatban jól alkalmazhatók.

Természetesen mindez együttvéve jelentős változá-

sokat hozott a diagnosztikában és a terápiában a klinikum minden szakágát érintve.

Az eddig mondottak tették indokolttá, hogy az elért haladást jelen közleményünkben összefoglaljuk, az alap kutatás eredményeinek legalább vázlatos ismertetésével, klinikai jelentőségének kiemelésével.

## Ozmoreguláció a sejten belüli ozmolalitás módosításával

A sejt nem egyszerűen ozmométer. Az új adatok szerint (4) a sejt egyik fő funkciója, hogy specifikus metabolikus és membrántranszport-folyamatok aktíválása útján megtartsa térfogatának állandóságát a sejten kívüli tér ozmolalitásbeli változásai ellenében. E funkció jellege változik attól függően, hogy a sejtet hipo-, illetve hipertóniás hatások érik, továbbá aszerint is, hogy ez a hatás akut vagy krónikus természetű-e.

Mivel a sejtek fala a víz számára szabadon átjárható, térfogatának megőrzéséhez két eszköz áll rendelkezésre:

- az anorganikus ionok leadása vagy felvétele;
- a nem ionos természetű metabolitok, az úgynevezett organikus ozmolitok leadása vagy felvétele.

Az ionfelvétel és -leadás is szabályozott módon a membrán ioncsatornáin keresztül történik. Bár az utóbbi a gyorsabb, akár másodpercek alatt végbemehet, mégis ez az előnytelenebb út, mivel az ionok a sejten belül több további kivédendő változást idéznek elő.

A sejtterefogat megőrzése más módon a nem ionos ozmolitok útján történhet. Ezek sokfélék lehetnek. Példaként csupán a mioinozitolt és a taurint említjük. A sejt volumen állandó szinten tartásának ez a módja lényegesen hosszabb időt vesz igénybe, hiszen hipertóniás környezetben ehhez az ozmolitok termelésének fokozására, illetve hipotónia esetén a termelés gátlására, majd az ebben a folyamatban részt vevő kódoló gének transzkripciójára van szükség.

Végeredményben e két mechanizmus révén a külső környezet ozmolalitásának változásai esetén volumenének állandóságát a sejten belüli hiper-, illetve hipotóniás állapot létrehozásával éri el a sejt.

## Ozmoreguláció a sejtmembránon víztranszportfunkció és hormonhatás útján

Csupán egy évtizede tudjuk, hogy az elektrolit-egyensúly fenntartásában a vesén keresztül szabályozó vazopresszin mellett fontos szerepük van az akvaporinoknak (5, 6). Működésük jellege révén vízcsatorna-fehérjéknek nevezik őket, amelyeket a vazopresszin szabadít fel receptoraira kifejtett hatása útján. Az eddig ismertté vált akvaporinok száma legalább tíz, közülük csupán a vesében legalább öt van jelen, de lényegében a szervezet valamennyi sejtjében megtalálhatók, még a vörösvérsejtben is. Különösen nevezetes az idegrendszerben való szerepük. Igen intenzív kutatás folyik – hazai szer-

zők (7) értékes munkásságával – az akvaporinok agy-oedemában való részvételének tisztázása érdekében.

### Volumenének állandóságát a sejten belüli hiper-, illetve hipotónás állapot létrehozásával éri el a sejt.

Az akvaporinok működését döntően a vazopresszin határozza meg. Azonnali hatást vált ki a vazopresszin azzal, hogy a sejtek intracelluláris vesiculumaiban lévő akvaporinokat kihelyezi (transzlokálja) a sejt membránjára, aminek következtében a vese gyűjtőcsatorna-sejtjeiben a vízpermeabilitás azonnal fokozódik. Tartósabb vazopresszinhatás, illetve annak csökkenése esetén megnő, illetve csökken a sejtek akvaporinállománya. Viszont az akvaporinok mennyiségi viszonyai módosítják a vazopresszinhatás intenzitását is. Mindez igen bonyolult metabolikus tényezőknek, mint az adenil-cikláznak, a cAMP-nak, a fehérjék foszforilálódásának, sőt, a kétértékű kationoknak, a kalciumérzékelő receptoroknak a hatásán keresztül érvényesül (8).

## Az ozmoreguláció vizsgálata korszerű eszközökkel

Az újabb fejlemények révén, főleg a klinikumban, különösen felértékelődött a szervezet ozmoregulációjának vizsgálata. Ez a megállapítás az eddig ismertek között elsősorban a vese koncentrációképességének meghatározására érvényes, mivel ennek adata nemcsak a vesék klasszikus parenchymakárosodásaiban, hanem a regulációs zavarok szinte mindegyikében irányadó. Precizitás tekintetében a korábbi, ma is etalon értékű, de nehézkes krioszkópia helyett a hasonló elven működő, korszerű ozmométerek állnak rendelkezésre, amelyek a folyadékok ozmolalításának meghatározását gyorsan és viszonylag egyszerűen teszik lehetővé.

Az alapvető vizsgálati módszerek közül a vese koncentrációs képességének vizsgálatát (9) lényegesen egyszerűsítette a Radó által bevezetett (10) *adiuretinpróba*. A betegnek sem éheznie, sem szomjaznia nem szükséges, csak a próba ideje alatt nem vehet magához nagyobb mennyiségű folyadékot. A vizsgálat elején a beteg mindkét orrjáratába 2-2 csepp adiuretint csepegtetünk. Ezt követően egy óra múlva az addig ürített vizeletet elöntjük. A vizsgálatra a következő három óra alatt gyűlt vizeletet fogjuk fel. Az ebben a mintában mért ozmolalítás adja meg a vese koncentrációs képességét. Ez normálisan 1000 mosmol feletti. Az ennél alacsonyabb érték a folyamat súlyosságával arányos mértékben a vese koncentrációs képességének károsodására utal.

Pontosabb értékeléshez szinte mindig szükség van a vérsavó ozmolalításának meghatározására is. Ennek értéke normális esetben 290–300 mosmol körüli. Itt jegyzem meg, hogy az érték megjelölésére az ozmolaritás helyett az ozmolalítás a helyes terminus technicus (11), lévén, hogy a kapott osmol mennyiség a vizsgált

folyadék/kg víz mennyiségében található. Megjegyzendő továbbá, hogy mivel a fehérjék ozmolalítása a többi részecskékhez viszonyítva igen csekély, a vérsavó ozmolalításának értéke lényegében a sejteket közvetlenül körülvevő extracelluláris folyadékéval azonosnak vehető.

Ha a fenti két adat mellett egyidejűleg a diuresist is mérjük, megkapjuk az *ozmotikus és a szabadvíz-clearance értékét* (9):

$$C_{ozm} = \frac{(U_{ozm} \times V)}{P_{ozm}}$$

$$C_{H_2O} = V - C_{ozm} = \frac{V \times 1 - U_{ozm}}{P_{ozm}}$$

A vérsavó ozmolalítása mellett a kationok egyidejű meghatározása segítségével megkaphatjuk az úgynevezett *ozmotikus rés* (osmotic gap) adatát (12), ha az ozmolalításból kivonjuk a kationok elektrolitértéke összegének kétszeresét. Normálisan ez kevesebb, mint 6-8 mosmol. Megemelkedik diabetesben, uraemiában, de a magas érték alkoholmérgezést is jelezhet.

## A sejt volumen-regulációnak és zavarainak klinikai vonatkozásai

A szervezet ozmolális egyensúlyában akár hipo-, akár hiperozmolalítás miatt a sejtek adaptációja következik be, azaz akár elektrolit, akár ozmolitok felvételével a sejt ozmolalítása azonosná válik a környezetével. Ennek létrejöttével főleg akut folyadék-elektrolit zavarokban, renalis, hormonális, idegrendszeri alapon kialakult kóros állapotokban kell számolni. Ha ilyenkor a szérumlelet birtokában infúziós kezeléssel gyors elektrolitkorrekciót hajtunk végre, a zárt térfogatú koponyában súlyos kómával, görcsökkel, egyéb agyi izgalmi tünetekkel járó kórkép alakulna ki, mivel a kóros egyensúlyi helyzetre már korábban beállt központi idegrendszer a hirtelen változásokkal nem tud lépést tartani (4). Ezt a tünetegyüttest – amelyet korábbi közleményünkben (13) már bővebben ismertettünk – az irodalom *ozmotikus demyelinisationszindróma* néven tartja számon. A helyzet itt is a vér és a vizelet ozmolalításának ellenőrzésével tisztázható. Ugyanez segít a terápia beállításában is, amennyiben az elektrolit és az ozmolalítás egyensúlyának korrekcióját csak elnyújtottan, fokozatosan szabad végrehajtani.

Szintén korábbi közleményünkben (13) utaltunk bővebben arra a sejt volumen-regulációs rendelleneségre, amely heveny anyagcserezavarokban, szeptikus sokkban a sejt metabolizmusának súlyos zavara következtében jön létre, szabályozatlanul, szintén idiogén ozmolok felszaporodása útján: az úgynevezett *metabolikus sejtduzzadás tünetcsoportjáról van szó*. A primeren megduzzadt, oedemássá vált sejtek az extracelluláris térből vizet vonnak el, amelynek ionkoncentrációja és ozmolalítása megemelkedik. Jellemző módon ugyanakkor a vizelet ozmolalítása csak alig haladja meg a szérum értékét. Ebben a kórképben is katasztrófális kö-

vetkezménnyel jár, ha a hiperozmolális, hypernatraemiás lelet birtokában az extracelluláris tér folyadékát sómentes infúzióval hirtelen igyekeznek felhígítani, mivel ez a sejtek oedemáját csak tovább fokozza. Ehelyett a folyadékbevitel minimálisra csökkentése, hipotóniás, de nátriumtartalmú, főképpen káliumban gazdag folyadék bevitel a teendő.

### Az ozmolalitás egyensúlyának korrekcióját csak elnyújtottan, fokozatosan szabad végrehajtani.

A sejt volumen-szabályozás nem akut zavarára példa a diabetes mellitus, amelyben a sejten belül nagyobb mennyiségű szorbitolállomány halmozódhat fel, és ez ozmolitként viselkedve funkciózavart idéz elő (4).

## A víz-membrán transzport zavarainak klinikai vonatkozásai

Az e téren lehetséges kórállapotok prototípusa a *nephrogen diabetes insipidus*. Erről a polyuriával, polydipsiával járó kórképről jól tudjuk, hogy vazopresszinnel nem befolyásolható. Megjegyzendő, hogy ez a megállapítás csak a teljes vazopresszinrezisztenciával járó kórképekre érvényes. Vannak részlegesen vazopresszin-érzéketlen kórképek is, amelyekben domináló tünet a polyuria, ami azonban nagyobb adag vazopresszinnel befolyásolható (14). Most kiderült, hogy a kór eredete az akvaporin-2-termelésért felelős gén mutációja, ami miatt ez a folyadékcsatorna működésképtelen vagy elégtelen. Az is ismertté vált, hogy a gén többféle mutációja (eddig összesen 19 ismert) hasonló, de genetikailag különbözően öröklődő betegséget idéz elő. Még ennél is gyakoribb a kórkép hátterében az arginin vazopresszin gén (AVPR2) mutációja (15).

Létezik a betegségnek szerzett formája is, amit

lítiummérgezés, hypokalaemia, posztobstruktív nephropathia és még számos gyógyszer és kórállapot válthat ki. Mindre jellemző az akvaporin-2 expressziójának csökkenése, a vese vazopresszinnel szembeni koncentrációképeségének elégtelensége (16).

Fordított a helyzet azokban a betegségekben, amelyek volumentöbblettel járnak (cardialis dekompenzáció, terhességi toxemia), amikor az akvaporin-2-expresszió nagyobb.

Fontos további fejlemény volt annak felderítése, hogy az utóbbi években felismert, gyakorisága ellenére azonban sokszor rejtve maradt kórképnek, a célszerűtlen ADH-elválasztás szindrómának (*SIADH*) a patológiai alapja szintén akvaporinműködési zavar (17). A saját közleményünkben (13) is bővebben ismertetett rendelkezés lényege, hogy a vazopresszin nem hat, illetve egyenesen ellentétes hatású, amennyiben a hormon a diuresist nem csökkenti, a vese nem koncentrálna, a szervezet a vizeletben sok nátriumot veszít, hyponatraemia alakul ki. A jelenséget kísérletesen is elő lehet idézni úgy, hogy nagy mennyiségű vazopresszin bevitel mellett a szervezetet a szükségletét jóval meghaladó mennyiségű folyadékkal árasztjuk el. Ilyenkor a vazopresszin hatása felfüggesztődik („vasopressin escape” jelenség), illetve hibásan érvényesül, mégpedig olyan módon, hogy a hormonhatást törvényszerűen követő akvaporin-2-emelkedés helyett annak drámai csökkenése következik be. A kórkép diagnózisa a vérsavó és a vizelet ozmolalitásának egyidejű meghatározásával könnyen kideríthető, amennyiben a vizelet nem koncentrálna, csak izotóniás, ennek ellenére a vérsavó ozmolalitása kóros mértékben csökkent. Nagy hiba ilyenkor, sztereotip módon eljárva, a szérumértékek helyreállításának kísérlete sópótlással, helyette a folyadékbevitel erős megszorítására és diuretikumok adására van szükség.

Az akvaporinok kutatásában elért gyors előrehaladás már eddig is sok eredményt hozott, de még számos részlet – mint például a szürke hályog keletkezésében feltételezett szerepük – feltárára vár.

## IRODALOM

1. Sonkodi S. Hypostenuria. Sandor Koranyi's concept of renal insufficiency. *Am J Nephrol* 1999;19:320-2.
2. Rosivall L, Alexander V, Koranyi, who first coined the term "Renal insufficiency" and characterized it functionally. *Acta Physiol Hung* 2000;87:1-3.
3. Richet G. The osmotic pressure of the urine – from Dutrochet to Koranyi, a trans-European interdisciplinary epic. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:420-4.
4. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995;333:1260-5.
5. Sands JM. Water channel physiology and pathophysiology symposium: Introduction. *Am J Med Sci* 1998;316:289-90.
6. Frokjaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Pathophysiology of Aquaporin-2 in water balance disorders. *Am J Med Sci* 1998;316:291-9.
7. Vajda Zs, Soren N, Sulyok E, Dóczy T. Aquaporinok az agyi térfogat-szabályozásban és az agyoedema kialakulásában. *Orvosi H* 2001;142:223-5.
8. Baum M, Harris HW. Recent insights into the coordinate regulation of body water and divalent mineral ion metabolism. *Am J Med Sci*;316:321-9.
9. King LS, Choi M, Fernandez PC, Cartron JP, Agre P. Defective urinary concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin-1. *Engl J Med* 2001;345:175-9.
10. Radó J. 1-desamino-8-D arginine vasopressin (DDAVP) concentration test. *Am J Med Sci* 1978;275:43-52.
11. Jobst K. Korányi Sándor és a kriozkópia: a felismeréstől napjainkig. *A Korányi Sándor Társaság Tudományos Ülései*, 1991.
12. Parker MG, Fraser GL, Watson DM, Riker RR. Removal of propylene glycol and correction of increased osmolar gap by hemodialysis in a patient on high dose lorazepam infusion therapy. *Intensive Care Med* 2002;28:81-4.
13. Boda D. Régi és új szempontok a folyadék-elektrolit terápia gyakorlatában. *LAM* 1997;7:34-1.
14. Moses AM, Scheinman SJ, Oppenheim A. Marked hypotonic polyuria resulting from nephrogenic diabetes insipidus with partial sensitivity to vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1044-9.
15. Bichet DG. Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney Internat* 1996;49:1706-11.
16. Knoers NVAM, Deen PMT. Molecular and cellular defects in nephrotic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1146-52.
17. Saito T, Higashiyama M, Nagasaka Sh, Sasaki S, et al. Role of aquaporin-2 gene expression in hyponatremic rats with chronic vasopressin-induced antidiuresis. *Kidney Internat* 2001;60:1266-76.