

# ORVOSI HETILAP

ALAPITOTTA: MARKUSOVSKY LAJOS 1857-BEN

AZ ORVOS-EGÉSZSÉGÜGYI SZAKSZERVEZET HIVATALOS SZAKLAPJA

XCI. ÉVFOLYAM. 52 SZÁM. 1950. DECEMBER 24.

Az Orvosi Hetilap ideiglenes szerkesztőbizottsága:

Arató Emil dr., Braun Pál dr., Csapody István dr., Dabis László dr., Fekete Sándor dr., Fischer Antal dr., Gömöri Pál dr., Havas András dr., Hedri Endre dr., Issekutz Béla dr., Kaló Andor dr., Kálló Antal dr., Kassay Dezso dr., Lehoczy Tibor dr., Milkó Vilmos dr., Móczár László dr., Rajka Odón dr., Ratkóczy Nándor dr., Rusznák István dr., Surányi Gyula dr., Trencsényi Tibor dr., Vukán Jenő dr. és Zinner Nándor dr.

Szerkesztőség: Budapest, V., Nádor-u. 32. I. Telefon: 121-804.

Kiadóhivatal: Egészségügyi Könyv- és Lapkiadó N. V. Bpest V., Akadémia-u. 3. Tel.: 128-376, 129-580. 97. m. á. M. N. B. egyszámlasszám: 936-545

## E R E D E T I K Ö Z L E M É N Y E K

*A szegedi Belgyógyászati Klinika közleménye. (Igazgató: Hetényi Géza dr. egyet. ny. r. tanár.)*

### Gastrotoxikus immunsavó hatása a vesére\*

Irta: HÁMORI ARTUR dr. és OLÁH FERENC dr.

Hetényivel és Scossával (1) együtt végzett vizsgálatainkban mindinkább igazolást nyert, hogy a histamin mediatorként szerepel a peptikus fekély keletkezésében. Ekkor felmerült az a kérdés, hogy miért és hogyan szabadul fel a histamin a gyomor falában. Arra gondoltunk, hogy antigen-antitest kérés eredményeképpen és feltevésünk igazolására kísérletes bizonyítékokat kerestünk.

Localis antigen-antitest reactio elérésére több lehetőség kínálkozik: az *Arthus*-fenomen, localis passiv immunisatio, cytotoxinok készítése és autoantigenek kiváltása. E különböző módok közül a cytotoxikus immunsavó készítését választottuk. Kísérleteink eredményét röviden abban foglalhatjuk össze, hogy gastrotoxin befecskendezésével gyomorfekélyt nem sikerült előidézniünk, ellenben olyan kórképet váltottunk ki, amelynek klinikai és kórbonctani megnyilvánulása az emberi diffúz glomerulonephritiszhez messzemenően hasonlított.

*Technikai részletekből* röviden csak annyit említettünk meg, hogy kacskáiban termeltük az antiserumot és nyulakat betegítettünk meg. Ezt a viszonyt *Masugi* (2) is használta nephrotoxikus kísérleteinek egyik típusában. Ettől természetesen abban térünk el, hogy a kacskákat nem vese-, hanem gyomorkivonattal kezeltük. Ezért az új kórképet gastrotoxikus glomerulonephritisznek nevezhetjük.

A gastrotoxikus glomerulonephritis klinikai

megjelenését és kórlefolását röviden néhány eset leírásával szeretnénk bemutatni.

I. eset. Amint az első ábra mutatja, ez a nyúl két egymásután következő napon három részletben összesen 11 ccm gastrotoxint kapott. Az antiserumot a fil egyik vénájába fecskendeztük. Az első 6 napon a vizeletben semmiféle eltérést nem találtunk. Az állat vidám volt és jól evett. A 7. és 8. napon sulfalicylra tejszerű zavarodás mutatkozott a vizeletben és pár vörösvértestet is találtunk az üledékben. Közben a vérnyomás fokozatosan emelkedni kezdett és oliguriássá vált az állat. A megbetegedés a 9. napon súlyosra fordult. A vesegyulladás összes alaptünetei kibontakoztak: a vizeletben *Esbach* szerint 21% fehérjét találtunk, a mikroszkópos haematuria súlyosbodott, a vérnyomás 62 Hgmm-ről 85 Hgmm-re emelkedett és az állat csak néhány ccm vizeletet ürített. A vizeletretentióval párhuzamosan a testsúly 100 g-mal nőtt.

Tehát a gastrotoxikus glomerulonephritis kitérését néhánynapos, néma lappangási időszak előzi meg és utána pár nap alatt bontakoznak ki az összes tünetek. Ez a hirtelen kezdet anaphylaxiás reactióra emlékeztet.

II. eset. A renalis vérnyomásemelkedés különösen szép példája. Ebben az esetben a vérnyomás a mérgezés előtti átlagos 65 Hgmm-ről 93 Hgmm-re emelkedett és az állat megöléséig tartóan magas maradt. Az állatot a mérgezés 18. napján, miután nagyon lesoványodott és legyengült, tarkóütéssel megöltük. Előzetesen kémiai vizsgálatra

\* Az Orvos-Egészségügyi Szakszervezet Belgyógyász Szakszoporciójának Nagygűlésén 1950 szeptember 22-én elhangzott előadás.

vért vettünk. A vérévizsgálat a legsúlyosabb vese-elégtelenséget bizonyította, amint a második ábrán közölt adatokból kitűnik. Figyelemreméltó, hogy a valódi uraemiát, éppen úgy, mint az emberi pathológiában, hypostenuriás polyuria előzte meg.

Boncoláskor nagy fehér vesét találtunk.

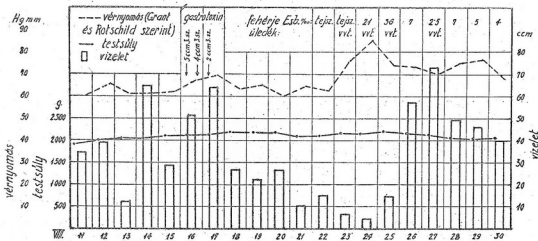
III. eset. A hypostenuriás polyuria legsúlyosabb alakja. 3285 g-os nyúl fülvénájába 5 ccm gastroxint fecskendeztünk. A vesegyulladás a mérgezés utáni 5. napon kezdődött és a diuresis a 10. napon változott meg lényegesen. Az állapot betegsége előtt naponta csak 20 ccm vizeletet ürített (kísérleteinket nagy nyári melegben végeztük), ellenben az említett napon a diuresis 86 ccm-re, majd 149 ccm-re és a halál előtt 174 ccm-re fokozódott. Minthogy az állat nem evett és nem ivott, teljesen exsiccalt állapotba került: a vérnyomása 73 Hgmm-ről 52 Hgmm-re, testsúlya pedig fokozatosan 3205 g-ról 2655 g-ra csökkent. Végül a mérgezés 13. napján coronariathrombosisban elpusztult.

Boncoláskor nagy fehér veséket találtunk.

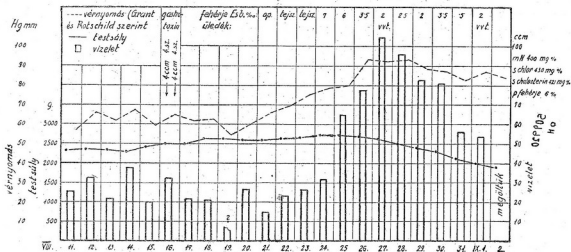
IV. eset. Annak bizonyítására szolgál, hogy a vízretentio maximalisan anuriába végződhetik.

Ezt a nyulat a legnagyobb mennyiségű anti-serummal mérgeztük meg: 2 nap alatt 4 részletben 18,5 ccm gastrotoxint adtunk intravénásan. A körfolyás részleteit a harmadik ábra tünteti fel. Látjuk, hogy a lappangási időszak 4 napra rövidült meg. A megbetegedés az 5. napon hatalmas: 35%-os albuminuriával indult. Az üledékben vörsvérttesteket és szemcsés cylindereket is találtunk. Az állapot a megbetegedés kitörésekor csak pár ccm vizeletet ürített és másnap anuriássá lett. Az anuria idegrendszeri tünetekkel társult. Mozgászavarok léptek fel, a nyúl úgy viselkedett, mint amikor aether narcosis után felébred. Ekkor vért vettünk és tarkóitéssel megöltük. A vér kémiai vizsgálata uraemia verát, a boncolás nagy tarka vesét mutatott. A nagy tarka vese az experimentális nephritis kutatásában a legnagyobb ritkaságok közé tartozik.

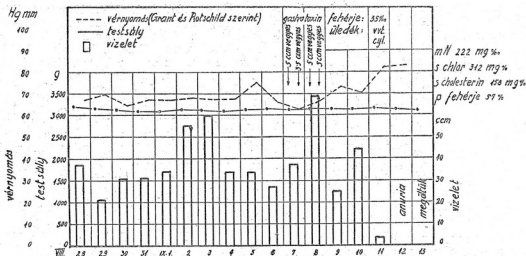
Kórszöveti vizsgálat. A kórszövettanilag kimutatható eltérések lényegét két felvételen mutatjuk be. A negyedik ábra azt bizonyítja, hogy a gastrotoxikus veseerülés nem göccs, hanem diffúz jellegű: gyakorlatilag az összes glomerulusban. A legtöbb glomerulusban exsudatív elváltozásokat



1. ábra. Középsúlyos gastrotoxikus glomerulonephritis klinikai képe.



2. ábra. Különösen nagy vérnyomás emelkedéssel járó gastrotoxikus glomerulonephritis.



3. ábra. Anuriába végződő gastrotoxikus glomerulonephritis.

találunk, azonban proliferatív stadiumban levő gomolyag is akad. Az exsudatív glomerulusok tokjának kitágult üregét megalkadt fehérje tölti ki. A proliferatív stadiumban levő glomerulus (a kép j. alsó sarkában), csaknem kétszeresére megnagyobbodott az endothelsejtek burjánzása következtében. A kacsok és a tok összetapadtak, úgyhogy a tok ürege keskeny rés alakjában csak helyenként látszik. Az összenövés helyén félhold képződik.

Végül az utolsó képen szembevetjük az emberi diffúz glomerulonephritisére jellemző vértelenség-gel járó, sajátságos capillaris reactio. A capillaris-kacsok helyenként ki vannak tágulva, mégsem találunk bennük vörösvértesteket. Ezek a tágulatok a Fröhlich-féle »Plasmalücke«-nek felelnek meg.

Fröhlich (3) sensibilizált béka mesentériumára Cohnheim-kísérletben olyan fehérjét alkalmazott, ami ellen az állat érzékenyvé vált és azt látta, hogy a capillarisk egyes szakaszain stasis fejlődik ki, más capillaris részletekben csak plasma kering. A sajátságosan üres capillaris részleteket »Plasmalücke«-nek nevezte el.

A Fröhlich-féle »Plasmalücke« localis anaphylaxiás jelenség és a szöveti allergia megnyilvánulásának fogható fel.

**Kontrollkísérletek.** Végül megemlítjük, hogy kontrollképpen 2 nyúlra igen nagy mennyiségű: 20–20 ccm rendes kacsasavót adtunk intravénásan. Az állatokat 6 hétig figyeltük (testsúly- és vérnyomásmérés, vizeletvizsgálat), de semmi kórosat nem észleltünk.

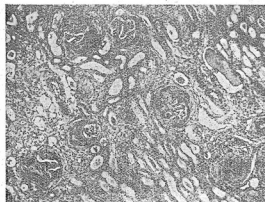
#### Eredmények megbeszélése.

A gastrotoxikus vesegyulladás felismerése kicsit emlékeztet az atophanfekély felfedezésének körülményeire. Amint ismeretes, Churchill és van Wagoner (4) az atophannal károsított máj működését kívánták tanulmányozni és közben fekélyeket találtak az állatok gyomrában.

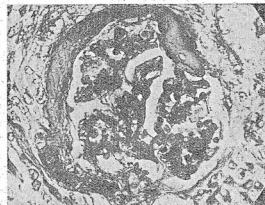
Egyébként a cytotoxinok kutatása nem új. A haladás a technikai részleteken: az antigen elkészítésének módján, a kísérleti állatok megválasztásán stb. múlik. Rössle (5) találóan jegyzi

meg, hogy talán csak a köldökzsinór ellen nem készítettek cytotoxin.

Bolton (6) több évtizeddel ezelőtt gastrotoxikus serumot termelt. Tengerimalac gyomrából



4. ábra. Diffúz gastrotoxikus glomerulonephritis átmeneti képe. 110-szeres nagyítás. (A 2. ábránál közölt eset.)



5. ábra. Vértelenséggel járó capillaris reactio a gastrotoxícummal mérgezett glomerulusban. A tok üregét fehérjetartalmú exsudatum tölti ki. 500-szoros nagyítás.

készült nyálkahártyasvasszintet ismételt intra-peritoneálisan nyúlba fecskendezték, majd a nyúl immunsavóját adta intraaperitoneálisan tengerimalacnak. Ez a beavatkozás az állat halálát és a gyomor ulcerációját okozta. Sajnos, az eredeti munkát nem állt módunkban megszerezni és így nem tudjuk, hogy heveny vagy idült fekélyekről volt-e szó. Veseelváltozásokról a referáló nem tett említést.

Vajjon más cytotoxin okoz-e vesegyulladást? Erre vonatkozó közleményt nem találtunk. *Masugi* (7), például, aki különösen erős cytotoxinokat készített, a patkányellenes hepatotoxinnal kapcsolatban hangsúlyozza, hogy a vese sérülése a legnagyobb ritkaságok közé tartozik. Legtöbb esetben: »Niére o. B.« *Bogomolezt* és *tanítványai* (8) alaposan tanulmányozták az antireticularis serum (ACS) hatását, azonban vesegyulladásról nem emlékeznek meg cikkeikben.

A gastrotoxicus glomerulonephritis kórfolyamatának lényegét abban látjuk, hogy specifikus történés és nyilvánvalóan antigen-antitest reakció következménye. Kísérleteink alapján a gyomorfalban vesefehérjével egyező antigenek jelenlétével kell számolnunk. Ezeket az antigéneket, amelyek nem azonos szervből származnak, heterotop antigeneknek neveztük el.

Kísérleteink jelentőségét röviden abban foglalhatjuk össze, hogy ma már két olyan experimentális kórképet ismerünk, amelynek klinikai és kórbonctani megjelenése az emberi diffus glomerulonephritiséhez rendkívül hasonló: az egyik a nephrotoxikus (*Masugi*), a másik a gastrotoxikus nephritis. Mindkettő allergiás eredetű. Ezt azért hangsúlyoztuk, mert véleményünk szerint a kísérletes vesegyulladás kutatásának egyik ága téves irányba halad. Az erre vonatkozó kutatások ugyanis két csoportba sorolhatók.

Az egyik csoportba tartozó munkák mind tökéletesebb módszerekkel igazolják a nephrotoxikus, vagyis *Masugi*-nephritis specifikus voltát. Két ilyen közleményt emelnénk ki. *Solomon* és *munkatársai* (9) megállapították, hogy a nephrotoxikus patkányveseellenes serum glomerularis szövetet kimeríthető. Tubularis anyag vagy más szövet adsorptiósi kísérleteikben hatástalan volt. *Pressman* és *munkatársai* (10)  $I^{131}$ -al jelezték az egérvese-ellenes serum globulin frakcióját és a vese szövetéről készült radioautographon megállapították, hogy az izotop jó d a glomerulusokban halmozódott fel elektív módon.

A kutatók másik csoportja kétségbe vonja a veseantitestek szerepét és idegen fehérjék nem specifikus hatására gondol. A számos közlemény közül kettőt említenénk. *More* és *Waugh* (11) bovinserum gammaglobulinjának (II. fractio) két masszív injectiójával feloldali nephrectomizált nyulakon kísérleti nephritist idéztek elő. Szerintük az új nephritis az emberi acut és subacut diffus glomerulonephritis analogiája morfológiai szempontból. Sajnos, felvételeket nem közöltek. *McLean* és *munkatársai* (12) ismételték nek is adag lövésőt fecskendeztek be a nyulakba és hónapok múltán diffus glomerulonephritist idéztek elő.

Úgy gondoljuk, hogy az idegenfehérjékkel elérhető eredmények nem felelnek meg a követelményeknek. Főleg kórboncnokok kutattak ezen a téren, akik a klinikai képet figyelmen kívül hagyták, pl. vérvnyomást nem mértek. Ha pedig foglalkoztak klinikai szempontokkal, akkor kitűnt, hogy a tünetek nem jelentkeznek szabályszerűen, pl. r8 globulinnephritistől csak egyetlen esetben emelkedett a vér ureanitrogen szintje. (11).

Kísérleteink szerint a rendes kacsasavó hatástalan. *Halpern* és *munkatársai* (13) azt találták, hogy kezeletlen kacsák savója csak enyhe átmeneti tüneteket és discret glomerularis laesiót okoz nyulakon.

A felsorolt adatok arra utalnak, hogy a nem specifikus savóhatások kutatása nem helyes irány és zsákutcába vezet. Ezt a felfogást támogatja a gastrotoxicus vesegyulladás.

Mindezek alapján valószínű, hogy az emberi fekélybetegség nem allergiás eredetű, viszont a vesegyulladás minden bizonnyal antigen-antitest reactio eredménye. A nephrotoxikus vesegyulladás éppen úgy, mint a gastrotoxikus vesebalalom, nem tekinthető modellkísérletnek, sem távoli analogiának, hanem olyan pathogenetikai történésnek, amelyből az emberi megbetegedés lényegére következtethetünk. A localis antigen-antitest reactio előérése több lehetőség kínálkozik, azonban ezek lényegükben megegyeznek.

A specifikus elmélet alapján érthető az a régi klinikai tapasztalat, amely szerint a vesegyulladás és az izületi gyulladás nem jár együtt. Ennek megfelelően 12 gastrotoxinnal kezelt nyúl közül egyetlen esetben sem mutatkoztak izületi elváltozások.

Hátramaradt az a kérdés, hogy milyen antigen szerepel az emberi pathológiában, illetve miért localisálódik az antigen-antitest reactio a vesére. A gastrotoxikus vesegyulladás éppen ebből a szempontból jelent különösebb haladást, mert azt bizonyítja, hogy heterotop antigenek is képesek vesegyulladás előidőzésére immunbiológiai úton.

A részletek megismerése további kutatásokat kíván, de máris úgy látszik, hogy a heterotop antigenek tana szerepelni fog bizonyos jól ismert kórképek pathogenesisének értelmezésekor, pl. nem lehetetlen, hogy a glomeruluszövet fehérjével rokon heterotop antigenek léteznek a placentaiban és ezek okozzák a terhességi nephropathiát, illetve eclampsiát.

### Összefoglalás.

Kacsákban nyúlgyomorból készült gastrotoxikus immunsavót termeltünk. A gastrotoxint nyulakba fecskendeztük intravenásan. Erre olyan kórfolyamat indult meg, amely klinikai és kórbonctani szempontból az emberi diffus glomerulonephritissre rendkívül emlékeztet. Az új kórképet gastrotoxikus glomerulonephritissnek nevezhetjük. Kísérleteink arra utalnak, hogy a nyúlgyomor falában a glomerulusfehérjével azonos heterotop antigenek léteznek.

A nyúl gastrotoxikus nephritise a vesegyulladás allergiás eredetének újabb bizonyítéka. A heterotop vesecantigenek az emberi pathológiában is szerepelhetnek.

IRODALOM. 1. *Hámori A., Scossa K. és Hetényi G.*: A Korányi Vándorgyűlésen elhangzott előadás, 1950. — 2. *Masugi M.*: Beitr. path. Anat. 91, 82, 1933. — 3. *Fröhlich A.*: Immun.forsch. 20, 476, 1914. — 4. *Churchill T. P. és F. H. van Wagener*: Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 28, 581, 1930/31. — 5. *Rössle* idézve *Masugi* (2) után. — 6. *Bolton C.*: Ulcer of the stomach. London: Arnold, 1913. Idéző M. Berg után. Amer. J. Digest. Dis. 16, 35, 1949. — 7. *Masugi M.*: Beitr. path. Anat. 92, 429, 1933/34. — 8. *Bogomoletz és tanítványai*, idézve a Medical Journal 12. és 14. kötetének számos cikke alapján. 1944/45. — 9. *Solomon D. H., J. W. Gardella, H. Fanger, F. M. Dethier és J. W. Ferrebee*: J. exper. Med. 90, 267, 1949. — 10. *Pressman D., R. F. Hill és F. W. Foote*: Science 109, 65, 1949. — 11. *More R. H. és D. Waugh*: J. exper. Med. 89, 541, 1949. — 12. *McLean Ch. R., J. Fitzgerald, O. Youngusband és J. D. Hamilton*: Amer. J. Path. 26, 694, 1950. — 13. *Hapern B. N.*,

*I. Trolliet és J. Martin*: Acta Allergologica 2/2, 150 és 191, 1949.

Хамори Артур и Олах Ференц: ДЕЙСТВИЕ ГАСТРОТОКСИЧНОГО ИМУН-СЕРУМА НА ПОЧКИ.

Мы производили гастротоксический имму-серум в утках при помощи антигена, приготовленного из желудка кролика. Гастротоксин мы ввпрыскивали кролику интравенозно. В ответ на это начался такой процесс, который с клинической и патологической точки зрения был очень похож на человеческий диффузный гломеруло-нефрит. Эту новую патологическую картину назвали гастротоксический гломеруло-нефрит. Наши эксперименты указывают на то, что в стенке желудка кролика существуют гетеротоп-антигены, которые идентичны белку гломерула. Гастротоксический нефрит кролика свидетельствует тому, что воспаение почек имеет аллергическое происхождение.

Гетеротопные антигены почем играют роль и в человеческой патологии.

Foglalkozási Bőrbetegségeket Kutató Intézet (vezető: Rajka Ödön egy. rk. tanár) közleménye.

## Újabb adatok a foglalkozási ekzema pathogenesisében

Rátevési próbák, csoportreakciók és külső-belső sensibilizáció szerepe.\*

Irta: RAJKA GYÖRGY dr.

A foglalkozási ekzema bőrgyógyászati, allergiás, népegészségügyi, ipari vonatkozásai révén egyike a legsokrétűbb kérdéseknek. A legnagyobb részét külső agensek hatására keletkező amorph, banális gyulladást, a *contact ekzémát* foglalkozásinak nevezhetjük, ha a kórokozó tényező a munkakörülményekkel és -folyamatokkal kapcsolatos. Az ebből adódó első probléma annak megállapítása, vajjon az illető ekzema okozója valóban és kizárólag csak a munkával összefüggésben a foglalkozás közben ható agense-e. Második kérdés, hogy ez az agens minden, vagy legalábbis több dolgot érintő elsődlegesen mérgező anyag-e, vagy pedig, mint allergen sensibilizálván a szervezetet, allergiás dermatosist idéz-e elő. Mindkét kérdés fontossága szinte magától adódik, az első a definitióból is következik.

*Klinikailag* a kórképből nem kaphatunk határozott választ egyik kérdésünkre sem. Eltekintve a mikrobás factor jelenlétét jelző éles szélről, impetiginisatióttól stb., hyperaemiás, ödémás, hólyagcsás, nedvező, pörkös képet mutat az ekzema akár foglalkozási, akár nem az, akár primaer toxikus anyag, akár allergenbehatás váltotta ki. Némileg tájékoztat az a körülmény, hogy az ipari dermatosist elsősorban, de nem kizárólagosan a *kezeket* támadja meg. Ennek értékét azonban csökkentsi az a tény, hogy — különösen újabban — hangsúlyozzák a *kéz-ekzémák polyetiológiáját*, csak utalok az *idek»* vagy táplálkozási factor szerepére. Különösen a tápszerrek okozta kézkezema jelentős elvileg, mint belső úton kiváltott ekzemalehetőség ;

A Korányi Sándor-Vándorgyűlésen tartott előadás (Szeged, 1950. IV. 15) nyomán.

gyakorlatilag is szinte megváltoztatja e téren valót nézeteinket és diagnosztikánkat. Röviden érintjük egyik esetünket :

H. O. 25 éves férfi, orvos. Mindkét kézen 3 hónapja nummularis ekzema. Rátevési próbák, különböző vegyi és foglalkozási anyagokkal (novocaincsoport, penicillin stb.) negatívak. Hasonló a helyzet inhalatós, ill. tápszerallergennel való vizsgálatkor. Véletlen folytán észlelte, hogy sajt és tejfel evése után urticariák és arcödéma jelentkeznek, ugyanakkor ekzemája erősen fellobban. Ilyen expositio többizben járt hasonló eredménnyel, e tápszerrek megvonása után ekzemája gyógyult. Mindkét ételt azelőtt panaszmentesen túrte, i. e. vizsgálat során a sajt kivonat negatív reakciót adott, ami mutatja az expositiós próba fontosságát tápszerallergiában is.

A localisatióval összefüggő további nehézség, hogy a kéz bőréről, ill. az első érintkezés helyéről *haematogen úton* terjedő vegyi agens az egész bőrfelzint, contact úton pedig nagyobb felületet befegthet meg és a létrejött, testszerte jelentkező bőrgyulladás diagnosztikus szempontból komoly feladat elé állítja az orvost. Különösen terpentinnel kapcsolatosan figyeltük meg, hogy a primaer érintkezés helyéről kiindulva, hirtelen testszerte szimmetriás, részben összefolyó papulosus göcök jelentek meg. Mind a haematogen felszívódó vegyi-anyagok (vegyi *idek», «mercurid»* stb.), mind a vegyi anyagokkal átitatott kéz válthat ki érintés útján az elsődleges göchoz hasonló gyulladásoos reakciót különböző helyeken (főleg arc, genitáliák). Erre jó példa egy p-nitrosodimethylanilinnel dolgozó 18 éves férfibetegünk, ki elővigyázatlanság folytán (fordítva felvett keztyű) jutott ez igen erős sensibilisatorral érintkezésbe és kezén kapott typosus ekzémát. 8 nap után egész testen scarlatiniform, helyenként összefolyó eruptio a haemato-