

*Atophanmérgezés.* Van Wagoner és Churchill [24, 25] nyomán 5%-os atophannatrium oldatot készítettünk. Ebből naponta 2 ml/kg-ot fecskendeztünk be i. v. Az oldathoz felhasznált „tophosan natrium pulvis”-t a *Kőbányai Gyógyszerárugyár* bocsátotta rendelkezésünkre. A mérgezés általában három, maximálisan öt hétig tartott.

*Keményítő emboliák előidézése.* Novatropin—morphin—ether altatás. Felső median laparotomiából a gyomrot feltártuk és a léparteria egyik kis ágába, amely a fundust táplálja, 0,5—2 ml tejszerű keményítősuspensiot fecskendeztünk. A szemcsék nagysága méréseink szerint 14—77 mikron között váltakozott.

*Operatív fekély készítése.* Novatropin—morphin—ether altatás. Felső median laparotomiából behatolva a gyomrot kiemeltük, majd az antrumon, vagy a gyomortesten, vagy a duodenum elülső falán pár cm-es harántirányú metszést ejtettünk. A sebnyíláson át csipésszel előhúztuk a nyálkahártyát és ollóval kb. 1 cm átmérőjű kerek nyálkahártya részletet vágunk ki. A gyomor, illetve a duodenum falát, valamint a hasfalat rétegesen zártuk.

*Nyálkahártya sértés karcolással.* Hasonló feltárás, mint fentebb. A gyomor nyálkahártyáján túlvál kb. 1 cm hosszú karcolást ejtettünk. A gyomor falát és a hasfalat rétegesen zártuk.

*1%-os gelatinás tus elkészítése.* Legalkalmasabb kiindulási anyag a *Weber-féle* tus, de sikerült a hazai tust is alkalmassá tenni a histamin nyomjelzésére. A siker több körülménynek köszönhető:

*Az Albertfalvai Tinta- és Festékgyár* vállalkozott arra, hogy alkalmazkodva kísérleteink tervezett időpontjához, mindig frissen készít fenolmentes tust. A készítményt különös gonddal stabilizáltuk gelatinával. A szűréshez *Schleicher—Schüll* N°. 595 szűrőpapírt használtunk és a szűrés után haladéktalanul befecskendeztük a kísérleti állatokba az elkészült oldatot.

Szükséges anyagok, illetve oldatok:

Frissen készült fenolmentes tus.

Porított gelatina (gelátina arany).

1,8%-os NaCl p. a. oldat.

Technikai részletek:

Általában 400 ml gelatinás tust készítettünk. Ehhez 40 ml deszt. vizet forrásig hevítettünk, majd 4 g gelatinát adtunk hozzá és üvegpálcával addig kavargattuk, amíg áttűnővé nem vált. Közben 40 ml gyári tust és 120 ml deszt. vizet előmelegítettünk vízfürdőben. A gelatina feloldódása után a három edény tartalmát összeöntöttük és 20 percig forró vízfürdőben főztük, végül folyóvízzel 38 C°-ra lehűtöttük. Ezután a tust deszt. vízzel 200 ml-re kiegészítettük és 200 ml 1,8%-os konyhasóoldatot öntöttünk hozzá. Kétszeres szűrés után a készítményt 37 C°-os vízfürdőben tartva testhőmérsékleten azonnal befecskendeztük a kísérleti állatokba. A beadás általában 15 percig tartott. A dosis 13 ml/kg.

*A jó tuskészítmény kritériuma.* Már *Jancsó* [14] megállapította, hogy a rossz tus tüdőemboliát okoz s ennek nyomán nem specifikus histaminfelszaba-

dulás történik a tüdőben. Kísérleteit egéren, patkányon, tengerimalacon és macskán végezte. Szerinte a tuskészítmény akkor kifogástalan, ha az állatok tüdeje nem feketedik meg. Sajnos, a kutyák nagyon elterjedt anthracosisa miatt a tüdők makroszkopos vizsgálata nem dönti el a kérdést, bár el kell ismernünk, hogy szövettani készítményekben az anthracosis és a tuembolia jól elkülöníthető. Kutyán szerintünk a tuskészítmény akkor kifogástalan, ha a gyomor nem szürkül el egész terjedelmében és a hasüregben nem keletkezik izzadmány.

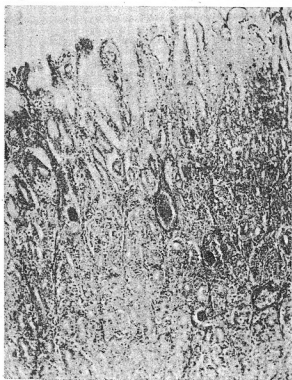
Kísérleteinkben megerősítettük *Jancsónak* [12, 13] azt az állítását, hogy ép állaton a tus phagocytálása a reticuloendothelialis rendszerben történik. Ennek megfelelően a máj, lép és a csontvelő megfeketedik, de a többi szervek rendes színűek maradnak. A tüdő rózsaszínű, ha nincs anthracosis, tehát normális körülmények között nincs a tüdőben érendothel aktiválás. Ugyancsak inaktív állapotban vannak a gyomor és a duodenum kis vénáinak és capillarisaiknak endothelsejtjei. Kivételesen a duodenum nyálkahártyája többé-kevésbé egyenletesen megszürkül, ha bélférgek következtében megbetegszik.

Végül megemlítjük, hogy némelyik esetünkben a nagy cseplesz erecskéiben is aktiválódott az endothel és felhalmozta a tusszemcséket. Ez a jelenség ép és atophannal mérgezett kutyákon egyaránt előfordult. Oka nem egészen világos. Talán akkor fordul elő, ha a tuskészítmény nem egészen kifogástalan. Az aktivált erek fekete, finom rajzolata lupe alatt jól megfigyelhető. Nagy tapasztalat alapján mondhatjuk, hogy a nagy cseplesz területén mutatkozó aktiválás nem befolyásolja a kísérletek eredményét. Ugyancsak nem zavarja a kísérletek értékelését a hasüregben olykor található pár ml barna folyadék.

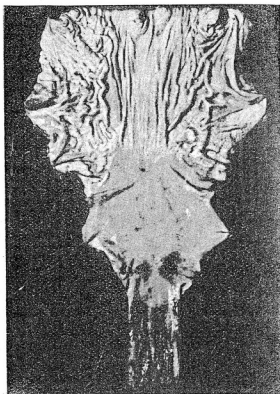
*A rossz tus hatása:* Hangsúlyoznunk kell, hogy rossz tuskészítménnyel nem lehet kísérletezni. A rossz tus katasztrofális elváltozásokat idéz elő. Az állat olyan súlyos collapsusba kerülhet, hogy a. carotis átmetszés után alig vérzik, boncoláskor pedig a hasüregben nagy mennyiségű feketés-vörös izzadmányt találunk. A gyomor kívülről mindenütt szürke. A gyomor felvágása után kitűnik, hogy nyálkahártyája ujjnyi vastagságúra megduzzadt. Rajta tűszúrásnyi, ujjbegynyi, szabálytalan alakú, haemorrhagiás alapú, felszínes fekélyek láthatók. A nyálkahártya mindenütt szürke a nem specifikus endothel aktiválás jeleképpen. A duodenum nyálkahártyája még szürkébb, mint a gyomor nyálkahártyája. Egy esetben előfordult, hogy a vékonybél 140 cm-es szakaszon haemorrhagiás enteritis képét mutatta.

A szövettani elváltozásokat az 1. ábra tünteti fel. Ez a felvétel a gyomortest hátsó falán fejlődött 6 mm átmérőjű, vérzékeny, felszínes exulceratoriól készült. Ennek megfelelően a hámsor jelentékeny darabon hiányzik. A nyálkahártya legfelső rétegében rendkívül tág capillarisek és helyenként vérzések láthatók. Nagyobb nagyítással jól megfigyelhető a capillariseendothel aktiválása és az érfal rhexise. A mirigyek nincsenek bántalmazva és a nyálkahártya mélyebb rétegei épek. A mucosa és submucosa egyes ereiben az összecsapzott vörösvértesteket valami szürkés-fekete szemcsézett anyag összetartja, illetve elfedi,

nyilván a rosszul stabilizált tus. Az elváltozás a legsúlyosabb haemorrhagiás gastritis képének felel meg exulceratioval, a rossz gelatinás tus által okozott általános keringési zavar következményeképpen.



1. ábra. A rossz tuskészítmény hatása. Felszínes kifekélyesedéssel járó súlyos gastritis. Több kis érben kicsapódott a tus  $\times 80$



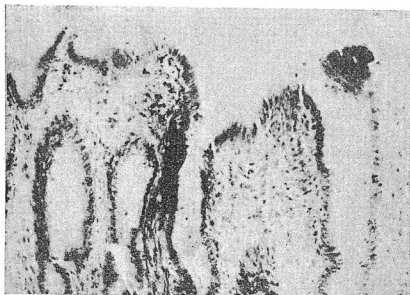
2. ábra. Atophanfekélyek az 1%-os gelatinás tus i. v. befecskendezése után

## Eredményeink

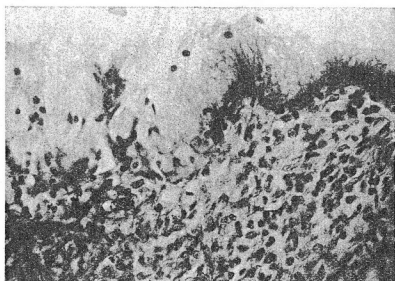
### *Atophanfekély és histaminfelszabadulás*

Typusos esetben azt találjuk, hogy a kisebb-nagyobb atophanfekélyek mind koromfeketék (2. ábra). A tus nemcsak az emberi pepticus fekélynek megfelelő nagy chronicus elváltozásokban, hanem egészen apró exulceratiókban is felhalmozódik. A legfelszínesebb és legkisebb fekélyek is, mint fekete pontocskák tűnnek elő a világos környezetből. Ez a körülmény lehetővé tette a legkisebb elváltozások tanulmányozását. A tus lerakódása révén ismertük fel a mikroszkopos méretű exulceratiókat, amelyeket „fekélycsíráknak” neveztünk el, mert nézetünk szerint az atophanfekélyek histogenezisének kiinduló pontját képezik.

*A fekélycsíra.* Amint a 3. ábra mutatja, a „fekélycsíra” egészen felszínes elváltozás. Közvetlen a nyálkahártya felszíne alatt tömegesen lerakódik a tus



3. ábra. „Fekélycsíra” az antrumon. Atophanmérgezés és tuskísérlet.  $\times 150$

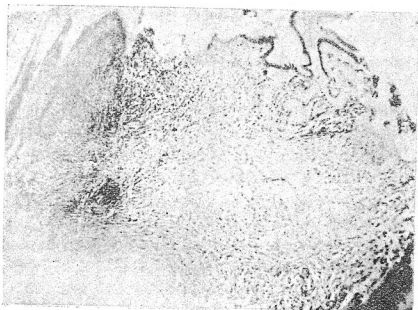


4. ábra. „Fekélycsíra” az antrumon. A hám lefoszlása. Atophanmérgezés és tuskísérlet.  $\times 300$

és felette a hámsor rövid darabon megszakad. A tus a capillarisendothelben van felhalmozva, de az elváltozás közepén olyan tömegben látható, hogy nyilvánvalóan elhagyta a capillarisok falát és extracapillárisan a szövetekben rakódott le. A kilépés okát a hajszálerek falának fokozott permeabilitásában kell keresnünk. Figyelemreméltó, hogy az endothel activálása nemcsak a hámhiány alatt történik, hanem a széli részeken kis darabon az ép hámsor alá is terjed. A „fekélycsíra” szövettani képe tuskísérletekben azt bizonyítja, hogy már a kórfolyamat kezdetén megtörténik a histaminfelszabadulás.

Következő képünk (4. ábra) azt mutatja, hogy a „fekélycsírában” nem egyszerű hámszínról van szó, hanem a hámsejtek viszonylag jó magfestéssel szétkenődött testtel lefoszlanak a mucosáról. A hámsor kb. az ábra közepén bomlik fel.

Az 5. ábra az általunk „*unipolaris activálás*”-nak nevezett jelenséget mutatja a „fekélycsírában”. Látjuk a hámsor megszakadását és alatta a tus lerakódását. A mucosa mélyebb rétegében különös jelenség figyelhető meg: egy kis arteria adventitiájában a felszín felőli oldalon sapkaszzerűen rakódik le a tus. Az unipolaris aktiválás szemléltetően bizonyítja, hogy a histamin felszabadulás a nyálkahártya legfelső rétegében körülírt helyen indul meg.



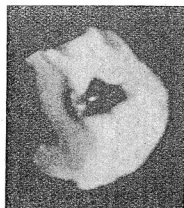
5. ábra. „Fekélycsíra az antrumon”. Unipolaris aktiválás. Atophanmérgezés és tuskísérlet.  $\times 60$

*Eredménytelen atophanmérgezés.* Korábbi kísérleteink szerint [8] az atophanmérgezés kereken 80%-ban okoz fekélyt és a fennmaradó 20%-ban a gyomron, illetve duodenumon semmi lényeges elváltozás nem mutatható ki. Mit látunk ilyen esetekben az 1%-os gelatinás tus befecskendezése után? Minthogy a tuseljárás a legfinomabb elváltozások jelzésére is alkalmasnak bizonyul, ezért teljesen ép gyomrot nem találunk az atophanmérgezés után. Olyan gyomor akad, amelyben fekélyek nincsenek, de nyálkahártyája tele van szórva világosabb vagy sötétebb szürke, apró foltokkal, sőt helyenként szintelen bemélyedések is láthatók rajta. A szabad szemmel szintelennek tűnő elváltozások területén és keresztmetszetén lupe alatt esetleg néhány szürke pontocska sejtethető. Ezek a leletek arra utalnak, hogy a histochemiai folyamatok és az anatómiai elváltozások szoros kapcsolatban vannak egymással. Kis histaminfelszabadulás és jelentéktelen anatómiai elváltozás együttjárnak.

*Marginalis activalas.* A 6. képen különös jelenség figyelhető meg, amelyet „marginalis aktivalas”-nak neveztünk el. Ez a jelenség abban áll, hogy a fekély területe eléggé világos, de széle koromfekete. A nagy pepticus fekély keresztmetszetén, amint a 7. ábra mutatja, még jobban látszik, hogy a granulatio-



6. ábra. Marginalis aktivalás. A tus gallérszerűen veszi körül az atophanfekélyeket



7. ábra. Marginalis aktivalás. Nagy atophaneredetű gyomorfekély keresztmetszete 1%-os gelatinás tus i. v. befecskendezése után

szövetet széles koromfekete zóna veszi körül a mélyben, jeléül annak, hogy a histaminfelszabadulás a fekély progressiója irányában a legnagyobb. Ritkán előfordul a kétszeres marginalis aktivalas, ami azt jelenti, hogy az atophanfekélyt nemcsak koromfekete csík határolja, hanem ezenkívül még egy-két cm széles elmosódott, világosszürke sáv is körülvési. A marginalis aktivalas a gyomorés a duodenalis fekélyek körül egyaránt előfordulhat.

A bemutatott adatok nem sok kétséget hagynak aziránt, hogy az atophanfekély környékén histaminfelszabadulás történik, de jelentősége vitatható. Már Lewis vizsgálatait óta tudjuk, hogy a legkülönbözőbb mechanikai, vegyi és hőártalmak, valamint az anaphylaxias shock különböző mennyiségű histamin-szerű anyag felszabadulását okozza a szövetekben [16, 17, 18, 19]. Ezekután jogosan felmerül a kérdés, vajon specifikus jelenségnek tekinthető-e az a histamin liberatio, ami az atophanmérgezés következménye. A kérdés eldöntésére különböző nyálkahártyasérüléseket hasonlítottunk össze. Ezekben a kísérle-

tekben a histaminfelszabadulás quantitív viszonyait kívántuk elsősorban tanulmányozni a gelatinás tuseljárás segítségével. Két lehetséges patogenetikai tényezőt vettünk figyelembe:

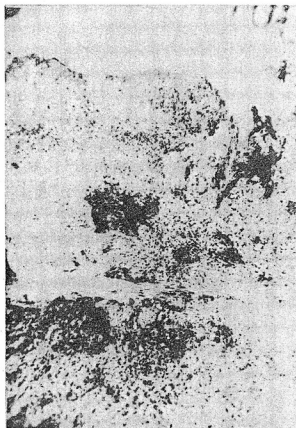
1. az érelzáródást
2. a nyálkahártya mechanikai sérülését.

*Keményítő embolisatio és histaminfelszabadulás a gyomor falában*

Van Wagoner és Churchill munkáiból [24, 25] tudjuk, hogy az atophanfekély alapján endarteriitises folyamatok is előfordulnak. Ezért felmerül a gyanú, hogy érelzáródás következménye a kimutatott histaminfelszabadulás.



8. ábra. Keményítőembolisatio a gyomor falában és a tus lerakódása.  $\times 60$



9. ábra. Tuslerakodás egy funduson ülő, színes gombostűfejnyi atophanfekély körül.  $\times 60$

A kérdés eldöntésére egészséges kutyák gyomrának falában keményítővel emboliákat idéztünk elő és másnap elvégeztük a tuskísérletet.

Boncoláskor megállapíthattuk, hogy a nagy cseplesz ujjnyi széles sávokban szürkés-fekete és a gyomor testét borító serosa nagy területen tele van szórva pontszerű vérezésekkel. Helyenként színes gombostűfejnyi pontokból összefolyó lencsényi tusfoltok láthatók. A gyomorban kávéaljszerű folyadékot találtunk.

A nyálkahártya elváltozása kisebb volt, mint a serosáé. A gyomor nyálkahártyája a nagygörbület felől kiinduló és harántirányban elhelyezkedő, hüvelykujnyi széles sávban betegedett meg. Ez a terület tüszúrásnyi színes gombostűfejnyi, néhol kölesnyi, haemorrhagiásnak látszó foltokkal volt telezörva, az elváltozás közepén sűrűbben, a szélén ritkábban. Lupe alatt megállapíthattuk, hogy egy ilyen kis piros szigetecske tüszúrásnyi piros pontokból áll és körülötte tüszúrásnyi fekete pontok sorakoznak. Szövetteni feldolgozás céljából a beteg terület középső és széli részéből vettünk anyagot. A szövettani készítményeken jól látszott, hogy többszörös keményítő emboliák keletkeztek a submucosában, illetőleg a muscularis mucosae átúró vagy közvetlenül felette levő erekcskékben. A submucosa némelyik enormisan tág érben számos keményítő szemcse rekedt meg. Az embolisatio nyomán stasishoz közel álló hyperaemia fejlődött ki, helyenként vérzésekkel. A legkiterjedtebb vérzések a submucosában helyezkedtek el. A mucosa vérzései a mélyebb rétegekben foglaltak helyet. A súlyos keringési zavar helyén a tus lerakódott. Némelyik érben az endothelsejtek halmozták a tust (8. ábra), másutt szabadon is előfordult a szövetekben olyan helyek körül, ahol keményítőszemcsék rekedtek meg az erekben.

Sorozatos metszetek áttekintése után megállapítottuk, hogy a capillaris-endothel activálása az embolia után lényegesen kisebb, mint az atophaneredetű elváltozásokban. A szembeszökő különbség szemléltetésére a 9. ábrán bemutattunk egy funduson ülő színes gombostűfejnyi atophanfekély körüli tuslerakódást.

Az atophanfekély pathogenezisének megértése szempontjából különösen fontosnak tartjuk hangsúlyozni azt a tényt, hogy a tus lerakódás a keményítő-embolisatio nyomán *nem* subepithelialis jellegű, szemben a fekélycsíra területén levő tushalmozódással. Ez a tény ellene mond annak a lehetőségnek, hogy az atophaneredetű fekély érelzáródással kezdődik.

### *Operatív fekély körüli histaminfelszabadulás*

A másik lehetséges pathogenetikai tényező, ami histaminfelszabaduláshoz vezet, a nyálkahártya mechanikai sérülése. Ezért egészséges kutyák gyomrán vagy duodenumán nyálkahártyát metszettünk ki és másnap a tusmódszerrel igyekeztünk kimutatni az operatív fekély körüli histaminfelszabadulást. A sebészi úton készített „műfekélyt” simultan kísérletekben hasonlítottuk össze kb. azonos nagyságú és azonos helyen ülő atophanfekéllyel.

A simultan kísérleteknek az volt a célja, hogy minden lehető hibaforrás kiiktatásával állapítsuk meg a histaminfelszabadulás erősségét, a nyálkahártya különböző eredetű defectusai körül. A simultan kísérletekben egy atophannal mérgezett és egy egészséges kutyát használtunk fel. Mindkét állatot elkülönítő ketrecekben tartottuk. Az állatok azonos időben azonos táplálékot kaptak és azonos éhezési periódus után a tus befecskendezése egyidejűleg történt. Úgy gondol-

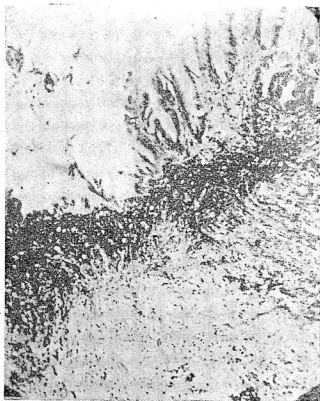


juk, hogy „simultan kísérleti technika” révén a gelatinás tusmódszert semi-quantitativ módszerré fejlesztettük.

Már makroskopos vizsgálat alkalmával jelentős színkülönbség állapítható meg: a műtéti fekély szürke, az atophanfekély koromfekete, de még inkább kitűnik a különbség a szövettani vizsgálatkor, amint ezt négy ábra mutatja. Ebben az esetben a műtét az antrum pylori-n történt. Látjuk a képeken, hogy a „műfekély” szögletében az endothel alig néhány érben aktiválódott, viszont az atophanfekély körüli histamin-felszabadulás óriás méretű (10a, ill. 10b ábra).



10a ábra. Operatív fekély széle. Antrum pylori. Gelatinás tuskísérlet.  $\times 80$

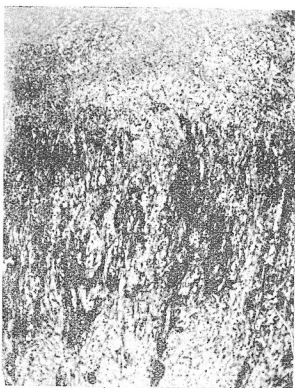


10b ábra. Atophanfekély széle. Antrum pylori. Gelatinás tuskísérlet.  $\times 80$

Az operatív fekély alapján közel a felszínhez (11a ábra) szintén aktiválódott néhány ér, azonban a histaminfelszabadulás mértékét össze sem lehet hasonlítani az atophanfekély alapján levő összefüggő zónát képező marginalis aktiválás erősségével (11b ábra). A mennyiségi különbségen kívül fontosnak tartjuk a minőségi különbséget is, ami a tuslerakódás eltérő elhelyezkedésében nyilvánul meg. Amíg az atophanfekély aktiválási zónája a granulatiós szövet alatt messze a felszíntől helyezkedik el és behatol a tunica muscularisba, mintegy jelezve a fekély progressiójának irányát, addig az operatív fekély erecskéinek aktiválása felszínes, szétszórt és diszkrét jellegű.



11a ábra. Operatív fekély alapja. Antrum pylori. Gelatinás tuskísérlet.  $\times 80$



11b ábra. Atophanfekély alapja. Antrum pylori. Gelatinás tuskísérlet.  $\times 80$

#### *A gyomor nyálkahártyáján ejtett karcolás és histaminfelszabadulás*

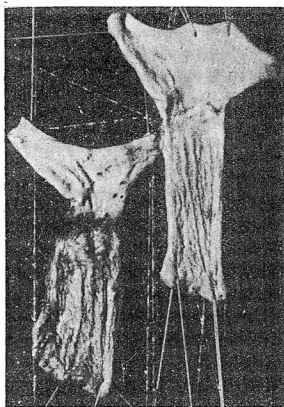
Karcolással a „fekélycsírának” megfelelő szöveti károsodást igyekeztünk mechanikai úton utánozni. Boncoláskor a vértelen karcolásnak nyomát sem találtuk, nyilván begyógyult azalatt a nap alatt, ami a műtét és a tuskísérlet között eltelt. A véres karcolás szintelen finom barázdának látszott, amelyet helyenkint vérzéses foltok szakítottak meg. Tuslerakódást még lupeval sem láttunk.

A karcolásokat hiánytalan metszetsorozatokban dolgoztuk fel. A készítmények átnézésekor megállapítottuk, hogy a karcolás helyén hasadék vonul át a nyálkahártyán, amely éppen átszakítja a muscularis mucosae-t. A rés fenekén vérzés látható, ugyancsak vérzés mutatkozik a rés peremén levő nyálkahártyán, közvetlen a hám alatt. A tuslerakódás jelentéktelen, össze sem hasonlítható a „fekélycsíra” képével, bár a karcolás sokkal mélyebben hatolt be a nyálkahártyába, mint a fekélycsíra helyén fellelhető sérülés.

#### *Histaminfelszabadulás a táplálék által okozott mikrosérülések helyén*

A kontrollkutyák gyomrában tuskísérleteink során gyakran találtunk apró, tűszúrásnyi, színes gombostűfejnyi, szürke foltokat. Ez a jelenség nyilván olyan mikrotraumák következménye volt, amelyeket táplálékdarabok okoztak.

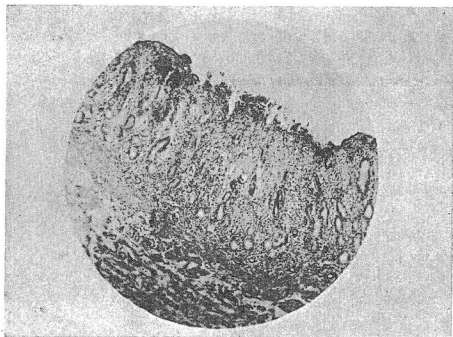
Így felmerült bennünk az a gyanú, hogy a „fekélycsíra” talán nem a pepticus fekély kezdeti stádiumának felel meg, hanem egyszerű hámsérülésnek. Ezért simultan kísérletekben az egészséges kutya gyomrában található apró sérüléseket össze kellett hasonlítani ugyanakkora atophanos exulceratiókkal. Egyik simultan kísérletünk eredményét a 12. ábra mutatja.



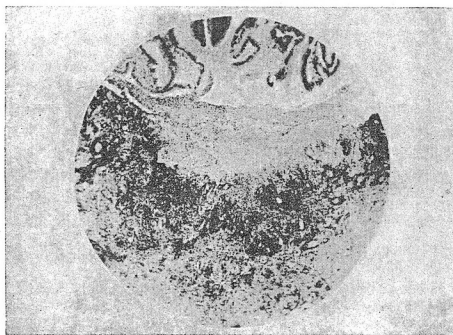
12. ábra. Tuslerakódás a táplálék által okozott mikrosérülések és a simultan kontroll] atophanulceratiók helyén

Látjuk, hogy az atophannal mérgezett kutya antrumában, illetve pylorusa mentén fekete pontok, a kontroll kutya gyomrában ugyanazon a helyen szürke pontok mutatkoznak. Tehát a mikrotraumák helyén is felszabadul a histamin, de nem olyan nagy mértékben, mint az atophannal mérgezett kutya gyomrában. Egyébként az egészséges kontroll kutyák gyomrában „fekélycsírának” megfelelő, egészen felszínes, gyakorlatilag csak a hámsor megszakadásából álló és ugyanakkor tömeges tuslerakódással járó elváltozást egyetlen esetben sem találtunk. Az egészséges kutyák gyomrában látható szürke pontok hámmal borított területek voltak. Csak egy esetben találtunk olyan pontszerű nyálkahártyasérülést, amelyet hám nem borított. E kis traumás fekély a mucosa közepéig hatolt és körülötte a capillarisek activálása éppen olyan diskkrét és disseminált jellegű volt, mint amilyent a nagy operatív fekély körül már megismertünk. E kis traumás fekély és a simultan kísérletekben párjaként szereplő

atophannal mérgezett kutya gyomrában talált hasonló méretű exulceratio-  
szövettani képét összehasonlítás céljából a 13a és 13b ábrán mutatjuk be.



13a ábra. Táplálék által okozott mikrosérülés. Antrum pylori. Gelatinás tuskísérlet.  $\times 75$

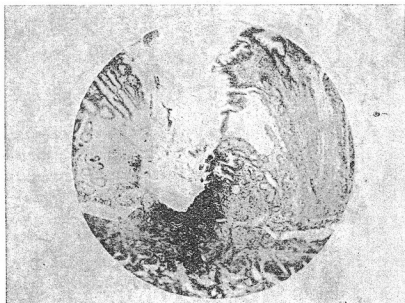


13b ábra. Apró atophanfekély. Antrum pylori. Gelatinás tuskísérlet.  $\times 75$

A nyálkahártya mikrosérülései és az apró atophanexulceratiók össze-  
hasonlítása újabb adatokkal szolgált, hogy az atophanmérgezés által kiváltott  
histaminfelszabadulás rendkívüli méretű és különleges jellegű.

### *Az atophanfekély terjedése*

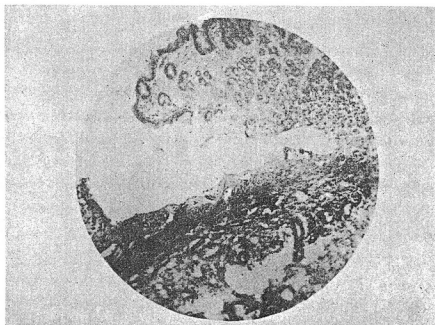
A gyomor nyálkahártyáján levő pontszerű elváltozások tanulmányozása nemcsak abból a szempontból volt fontos, hogy összehasonlíthattuk a táplálék által okozott mikrosérülések és az apró atophan eredetű exulceratiók körüli tuslerakódás mértékét, hanem ezekből a leletekből bizonyos következtetéseket vonhattunk le az atophanfekély progressiójára vonatkozólag. Amint említettük, az apró elváltozásokat hiánytalan metszetsorozatokban dolgoztuk fel. Ezeknek gondos tanulmányozása révén olyan képeket gyűjthettünk, amelyek az atophanfekély fejlődését sorozatszerűen ábrázolják.



14. ábra. Tuslerakódás a muscularis mucosaeig terjedő kraterszerű atophanfekély terjedésének irányában. Antrum pylori.  $\times 75$

*Az első stádium a „fekélycsírának” felel meg, amelynek histologiai képét fentebb részletesen ismertettük. Majd az atophanfekély meredeken a mélybe tör és eléri a muscularis mucosae-t, amint a 14. ábra mutatja. Ezen a felvételen jól látszik, hogy a tus lerakódása a kraterszerű fekély fenekén éppen a progresszió irányában a legkifejezettebb. A tus lerakódása helyenként töcszerű. Nyilvánvaló, hogy nemcsak az érendothel phagocytálta a colloidot, amint éppen a muscularis mucosae átűrő ér keresztmetszetén jól látszik, hanem a capillarisek átjárhatóságának kóros fokozódása következtében passzív módon is kijutott a szövetek közé.*

A 15. ábrán jól látszik, hogy a muscularis mucosae egy ideig gátat szab a kifekélyesedés útjába, azonban már alatta a szövetek kezdenek fellazulni. A tus az izomréteg alatt indukált capillaris endothelben is lerakódik.

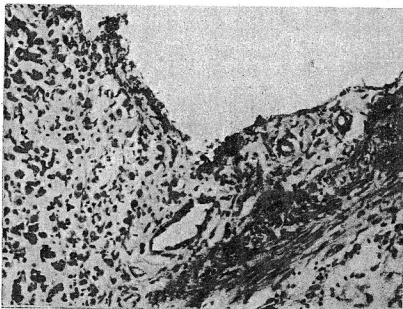


15. ábra. Apró atophanfekély a funduson. A tus lerakódása a megtartott muscularis mucosae alatt. Jól látszik a szövetek fellazulása a fekély környékén.  $\times 75$



16. ábra. Subepitheliális aktiválás. Hatalmas tuslerakódás az atophanfekély szélén a gyakorlatilag ép hámsor alatt. Antrum pylori.  $\times 130$

A fekély nemcsak a mélybe tör, hanem oldalirányban is terjed. A 16. ábra azt bizonyítja, hogy gyakorlatilag ép fedőhám alatt történik a progresszió a nyálkahártya legfelső rétegében. *Az indukált aktivitást az ép hámréteg alatt figyelhetjük meg*, amiből azt következtethetjük, hogy a histamin felszabadulást nem a hámihiány okozta. A histamin felszabadulás elsődleges és a hám másodlagosan kopik le az alatta pusztuló nyálkahártyáról. Ezt az érdekes jelenséget, amely élesen megvilágítja a fekély progresszióját, elvi jelentőségűnek tartjuk és „*subepithelialis aktiválásnak*” neveztük el.



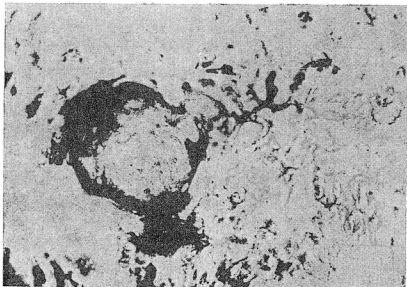
17. ábra. A fundusmirigyek disszociációja. Kinagyított részlet a 15. ábrából

A subepithelialis aktiválás erősen emlékeztet a „fekélycsíra” histopathologiai képeire. Olyan „fekélycsírat” nem találtunk, amelyet ép hám borított volna, de éppen a jelzett analógia alapján nem lehetetlen, hogy az atrophulceratio kezdeti jelensége a nyálkahártya legfelső rétegében történő óriási histaminfelszabadulás és ennek hatására kifejlődő permeabilitási zavar, amelynek nyomán a hám másodlagosan fészlik le.

A kórfolyamat lényegét a gyomor testén ülő fekélyekről készült metszetekben figyelhetjük meg legjobban. A 15. ábra kinagyított részletén (17. ábra) jól látszik, hogy az ép mirigysejtek sora fellazul: disszociál. A mirigysejtek aljukról leválnak és belekerülnek a lumenbe. A készítmény olyan, mintha zsugorodott volna, azonban a fekélytől távolos részletek mutatják a kifogástalan szövettani technikát. A bemutatott leleteink alapján arra kell gondolnunk, hogy az erős histaminfelszabadulás nyomán serosus izzadmány indul meg, ami leoldja az ép mirigysejteket, illetve epithelsejteket alapjukról.

Egyébként a permeabilitási zavar a tus lerakódásának módjából is kitűnik. A 18. ábrán jól látszik, hogy az érendothel zsúfolva van tusszemcsékkel,

de ezenkívül két helyen rögökbe összecsapódva extravasalisan, sejteken kívül is megfigyelhetjük. Úgy tűnik, hogy a tus aktív sejttevékenység nélkül is ki-kerülhet a szövetekbe permeabilitási zavar következtében. Minthogy mai tudásunk szerint a histamin nemcsak az érendothelt aktiválja, mint *Jancsó* [12, 13] megállapította, hanem a capillarisok átjárhatóságát is fokozza (*Dale és Laidlow* 4), a 18. ábrán bemutatott mindkét jelenséget histaminhatással magyarázzuk. Természetesen az a lehetőség, hogy az endogen histamin és az atophan együttesen felelősek a permeabilitási zavarért, teljes biztonsággal nem zárható



18. ábra. A tus fixálása az atophanfekély környékén. Az aktivált érendothel zsúfolva van tuszemeccsékkel. Két helyen extravasalisan tusrögök.  $\times 300$

ki. De az bizonyos, hogy a permeabilitás fokozódása nem tekinthető az atophanmérgezés specifikus következményének.

*Eppinger és munkatársai* [6] gondos histopathologiai tanulmányokban bizonyították be, hogy kutyák gyomrának nyálkahártyájában idült histaminmérgezés hatására óriási oedema fejlődik ki a subepithelialis rétegben.

Ebben a vonatkozásban talán nem érdektelen megemlíteni, hogy *Konjetzny* [15] fekélybetegekből származó resectio anyagán, egyes gyomorredők élén összegyülemelő subepithelialis exsudatumot (fibrines-leukocytas) figyelt meg. Az izzadmány által leemelt fedőepithel teljes egészében megmaradt. A muscularis mucosae és a submucosa oedemáson fellazult; a jelenséget kitágult nyirokerekek kísérték.

Következésképpen meg kell állapítanunk, hogy az általunk vizsgált összes gyomor-, illetve duodenumsérülések (keményítő embolisatio, operatív fekély) környékén a tus kétféle mechanizmus alapján fixálódik.



1. Az aktivált érendothel tároló működése,
2. A capillarisek fokozott permeabilitása nyomán.

A szövetek közé került tus részint szabadon, részint histiocytákban felhalmozva található.

Az atophanfekélyt az jellemzi, hogy körülötte mindkét mechanizmus rendkívül erőteljes. A permeabilitási zavar eredete talán vitatható, de ha kizárólag a *Jancsó*-féle endothel-tünetényt értékeljük, akkor is megállapítható, hogy az atophanexulceratio óriási histaminfelszabadulással kezdődik, körülírt helyen a nyálkahártya legfelső rétegében, és az endogen histamin hatása mindig a fekély terjedésének irányában a legnagyobb.

### Eredményeink megbeszélése

Kísérleteink feltevésünket igazolták. A *Jancsó*-féle gelatinás tuseljáráshoz alkalmas módszer volt a legkisebb atophanereditű exulceratiók jelzésére. Így ismerhettük fel a mikrosopos méretű „fekélycsírat”, amely nézetünk szerint a kórfolyamat kiinduló pontját képezi.

A bemutatott tényekről azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a histaminfelszabadulás szerepet játszik az atophanfekély keletkezésében. Ez a szerep döntőnek látszik, mert összehasonlító vizsgálataink szerint, amelyek során a keményítőembolisatiót, a táplálék okozta apró sérüléseket, a nyálkahártyán ejtett finom karcolásokat és az operatív fekélyeket tanulmányoztuk tuskísérletekben, kiderült, hogy az atophanfekély körüli histaminfelszabadulás különleges jellegű és olyan nagyfokú, hogy össze sem hasonlítható az egyéb eredetű nyálkahártyasérülések következményeivel. Ezért kimondhatjuk, hogy az *atophanfekély körüli histaminfelszabadulás kvantitatív vonatkozásban specifikus jelenség*. Minden alapunk megvan annak feltételezésére, hogy a histamin nem azért szabadul fel az atophanfekély körül, mert a hám, illetve a nyálkahártya hiánya miatt a gyomor vagy a duodenum falát szokatlan, rendkívüli intenzitású kémiai és mechanikai ingerek érik, hanem elsődlegesen szabadul fel az atophanmérgezés során. Legmeggyőzőbb bizonyítékunk a fekély terjedésének tanulmányozásakor megfigyelt subepithelialis tuslerakódás. Ezek szerint az atophan specifikus histaminfelszabadító anyag a gyomor, illetve duodenum falában.

A histamin szövetméreg és így képes lehet a nyálkahártya kifeléyesítésére. Leleteink bemutatása során többször hangsúlyoztuk, hogy a tuslerakódás legnagyobb a fekély terjedésének irányában, vagyis az általa jelzett histaminfelszabadulás mintegy előfutára a fekély növekedésének. Ebben a folyamatban minden jel szerint nincsen fontos szerepe az endarteritisnek. Vizsgálataink szerint a szövettani kép serosus gyulladásnak felel meg, amint ezt már korábban *Eiserth* [5] is megállapította. Végeredményben azt gondoljuk, hogy kísérleteink elég bizonyítékot szolgáltatnak annak a nézetnek hangoztatására, hogy a *histamin mediator szerepet játszik az atophanfekély keletkezésében és fejlődésében*. Ez a fel-

fogásunk az atophanereditű gyomor- és duodenalis fekélyekre egyaránt vonatkozik.

Már régóta kísért az a gondolat, hogy a histamin valamilyen szerepet játszik a pepticus fekély keletkezésében. *McIlroy* [21] állatkísérletekben kimutatta, hogy histamin befecskendezés hatására nagyobbak lesznek a pylorus-tájék traumás sérülései. Az ártalmat fokozott sósavválasztásnak tulajdonította. *Büchner* és *Molloy* [1] histamininjekciókkal patkányokon az esetek egyharmadában fekélyeket idézett elő, amelyeket az atropin nem védett ki. *Bürkle—de la Camp* [2] közölte, hogy a mesterséges fekélyek gyógyulását gátolja a histamin. *Matsueda* [20] szerint nyulakon, tengeri malacokon és kutyákon histaminbefecskendezéssel erosiokat és fekélyeket lehet kelteni. *O'Shaugnessy* [22] histaminoldatot fecskendezett közvetlen a gyomor falába, mire olyan elváltozás keletkezett, amely az emberi pepticus fekélyre nagyon hasonlított. *Harde* [9] egéren subcut és chronicus gyomorsérüléseket mutatott ki subcutan alkalmazott histaminra; nyúlön ilyen módon nem keletkeztek fekélyek.

*Eppinger* és *Leuchtenberger* [7] kutyáknak histamint adott subcutan, mire kis acut fekélyek keletkeztek. A kifekélyesedést annak tulajdonította, hogy a histamin erősen fokozza a capillarisek átjárhatóságát, mire oedemas lesz a nyálkahártya és sérülékennyé válik a vitalitásában erősen csökkent szövet. Végeredményben subcutan alkalmazott histaminnal csak acut és gyorsan gyógyuló ulceratiókat sikerült előidézni.

*Code* és *Varco* [3] méhviaszos histamin módszerrel olyan fekélyeket idézett elő kutyán, *Walpole* és *munkatársai* [23] macskán, *Hay* és *munkatársai* [10] különböző kísérleti állatokon, amelyek messzemenően hasonlítottak az emberi pepticus fekélyhez.

Ma tehát két módszerünk van, amelyekkel szabályszerűen chronicus ulcusokat idézhetünk elő: az egyik a *van Wagoner* és *Churchill* által ismertett atophan-mérgezés, másik a *Code* és *Varco* által leírt méhviaszos módszer. Úgy látszik, hogy a mi kísérleteink e két eljárás között kapcsolatot teremtenek: *Churchill* és *van Wagoner* eljárása endogen, *Code* és *Varco* módszere exogen histamin hatáson alapul. Bár az állatkísérletek eredményei csak óvatosan vihetők át az emberi pathológiára, mégis joggal véljük feltételezni, hogy az emberi fekélybetegség pathogenesisében különös szerepet játszik a histaminfelszabadulás. Természetesen ez a tétel a fekélybetegségnek csak a periferiás történéseit magyarázza és nem érinti a vegetatív betegségek cortico-visceralis szemléletét (*Hetényi*).

## ÖSSZEFOGLALÁS

*Jancsó*-féle gelatinás tasmódszerrel tanulmányoztuk a histaminfelszabadulást különböző eredetű nyálkahártyasérülések körül kutyák gyomrán és duodenumán. Atophaneredetű fekélyeket, keményítő embolisatiót, operatív fekélyeket, gyomornyálkahártyán ejtett karcosításokat és a táplálék által okozott apró sérüléseket hasonlítottunk össze.

Megállapítottuk, hogy az atophanfekélyek környékén található tuslerakódás különleges jellegű (unipolaris, marginalis, subepithelialis aktiválás) és egyéb sérülések hatásához viszonyítva óriási méretű. Ennek alapján ismerhettük fel a mikroszcopus nagyságrendű „fekélycsírákat”, ami nyilvánvalóan a kórfolyamat kiindulási pontját képezi.

A felsorolt tényekből azt a következtetést vonjuk le, hogy az endogen histamin szövetmregként mediatorszerepet játszik az atophanfekély kórfolyamatában. Leleteink arra utalnak, hogy a fekélybetegség utolsó láncszeme: a pepticus fekély localis histaminérgezés következménye.

## IRODALOM

1. Büchner, F., Molloy, P. J. : Klin. Wschr., II. 2193 (1927).
2. Bürkle-de la Camp, H. : Dtsch. Ztschr. Chir., 220, 31 (1929).
3. Code, C. F., Varco, R. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 44, 475 (1940).
4. Dale, Laidlow : cit. Eppinger : Permeabilitätspathologie, Springer, Wien, 1949, 105 után.
5. Eiserth, P. : Magy. Orv. Arch., 45, 27 (1944).
6. Eppinger, H., Kaunitz, H., Popper, H. : Die seröse Entzündung, Springer, Wien, 1935.
7. Eppinger, H., Leuchtenberger, R. : Ztschr. ges. exper. Med. 85, 598 (1932).
8. Hámori, A., Scossa, K., Hetényi, G. : Acta Med. Hung., I, 120 (1950). — Magy. Belorvosi Arch. 4, 102 (1951).
9. Harde, E. : C. R. Soc. de biol., 109, 1326 (1932).
10. Hay, L. J., Varco, R. L., Code, C. F., Wangenstein, O. H. : Surg. Gynec. Obst. 75, 170 (1942).
11. Hetényi, G., Kalapos, I. : Klin. Wschr., I. 234 (1943). — Orvostud. Közl., 5, 284 (1944).
12. Jancsó, M. : Orv. Lapja, 3, 1025 (1947).
13. Jancsó, M. : Speicherung, Stoffanreicherung im Reticuloendothel und in der Niere, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1955.
14. Jancsó, M. : személyes közlés.
15. Konjetzny, G. E. : Ergebn. inn. Med. Kinderh., 37, 184 (1930).
16. Lewis, T. : The blood vessels of the human skin and their responses, Shaw, London, 1927.
17. Lewis, T., Hess, W. : Clin. Sc., I, 39 (1933).
18. Lewis, T. : Clin. Sc., 2, 373 (1936).
19. Lewis, T., Pochin, E. E. : Clin. Sc., 3, 67 (1937).
20. Matsueda, A. : Klin. Wschr., II. 2265 (1931).
21. McLroy, P. T. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 25, 268 (1927—28).
22. O'Shaughnessy, L. : Lancet, I. 177 (1931).
23. Walpole, S. H., Varco, R. L., Code, C. F., Wangenstein, O. H. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 44, 619 (1940).
24. Van Wagoner, F. H., Churchill, T. P. : Arch. Path., 14, 860 (1932).
25. Van Wagoner, F. H., Churchill, T. P. : J. A. M. A., 99, 1859 (1932).