

kaliumháztartás. A natriumlaktát hatására a szív több kaliumot vesz fel, ami pótolja a digitális okozta szívizom-kálium veszteséget.

## IRODALOM

1. Bellet S., Wasserman F., Brody J. I.: New England J. Med. 2: 73, 891, 1955. — 2. Bellet S., Wasserman F., Brody J. I.: Circulation, XI, 685, 1955. — 3. Bellet S., Wasserman F., Brody J. I.: Journ. Am. Med. Ass.: 160/15, 1293, 1956. — 4. Swash H. K., Wallace A. G.: Brit. Med. J.: 1, 151, 1956. — 5. Blakemore W. S., Johnson J., Kirby C. K., Zinsser H. F., Bellet S.: Ann. Surg. 144, 511, 1956. — 6. Silberman L. M., Eichert H.: Journ. Am. Med. Ass.: 164, 1209, 1957. — 7. Murray J. F., Boyer S. H.: Circulation, XV, 547, 1957. — 8. Bellet S., Wasserman F., Brody J. I.: Am. Journ. Med. Sc.: 231, 274, 1956. — 9. Bellet S., Wasserman F.: Circulation, XV, 591, 1957. — 10. Blakemore W. S., Zinsser H. F., Kirby C. K., Bellet S., Johnson J.: Ann. Surg., 144, 520, 1956. — 11. Alexander C. S., Bates P. C.: Circulation, XIV, 906, 1956. — 12. Greenstein S., Goldburgh W. P., Guzman S. V., Bellet S.: Circulation, XIV, 945, 1956. — 13. Bellet S., Wasserman F., Brody J. I.: Circulation, XIV, 910, 1956. — 14. Bellet S., Guzman S. V., West J. W., Aviado M. D.: Am. J. Med. Sc.: 233, 286, 1957. — 15. Sherrod T. R.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 54, 89, 1957. — 16. Kühn K., Schoen R.: Schweiz. Med. Wschr. suppl. 14, 365, 1957. — 17. Kühn K., Albrecht R.: Dtsch. Gesellsch. Kreislaufschr., 22. üles., ápr. 6–8, 1956. Bad Neuheim. — cit. Zeitschr. Kreislaufschr. 45, (15–16), 640, 1956. — 18. Kühn K.: Zeitschr. Kreislaufschr. 44,

(1–2), 4, 1955. — 19. Kühn K., Ficken A., Hoffmeister H. E.: Zeitschr. exp. Med., 125/6, 519, 1955. — 20. Lenzi F.: Fortschritte der Kardiologie. New York. — Karger, 1530, 1956. — 21. Huth H. J., Squires R. D.: Circulation, XIV, 60, 1956.

Ференц Шольты-Отто Клаудер-Артур Дьёрдь Фехер-Петер Пренсич-Дьёрдь Кашшан: Действие натрумакта в нарушении проведения возбуждения сердца, с особым вниманием на токсикоз дигиталис.

Dr. Ferencz Solti, Dr. Otto Clauder, Dr. Arthur György Fehér, Dr. Péter Preisich und Dr. György Kassay: Der Effekt des Natriumlaktats bei Reizleitungsstörungen des Herzens, mit besonderer Rücksicht auf die Digitalistoxikose.

1. Der Effekt einer Infusion von Natriumlaktat wurde einerseits bei organisch bedingten, andererseits bei durch längere Digitalisverabreichung verursachten Reizleitungsstörungen des Herzens geprüft.

2. Bei organisch bedingten Reizleitungsstörungen des Herzens war ein Erfolg nur selten zu verzeichnen. Bei durch Digitalisgaben bedingten Reizleitungsstörungen hatte sich das Mittel als höchst wirksam bewährt.

3. Auf Grund der Untersuchungsergebnisse und der Literaturangaben erscheint es sehr wahrscheinlich, dass den Angriffspunkt der Herzwirkung des Natriumlaktats der Kaliumhaushalt bildet. In Gegenwart von Natriumlaktat ist die Kaliumaufnahme des Herzmuskels gesteigert, wodurch der durch Digitalis verursachte Kaliumverlust ersetzt wird.

rk 40.524

A Pécsi II. sz. Belklinika (igazgató: Hámori Artur dr. egy. tanár.) és a Pécsi Kórbonctani Intézet (igazgató: Romhányi György dr. egy. tanár) közleménye.

## A Masugi-nephritis keletkezésének kétfázisú mechanizmusa nyúlban\*

Iráta: HÁMORI ARTUR dr., TOMPA SÁNDOR dr. és KÁDAS ISTVÁN dr.

Schick (27) és Pirquet (19) már a századforduló idején állította klinikai megfigyelések alapján, hogy a scarlatinaphritis a szervezet allergiás reakciója. Masugi (15, 16) alapvető kísérletei nyomán világossá vált a kór folyamat lényege. A tüneteket az okozza, hogy antitestek tapadnak a veséhez. Ma sem tudjuk azonban, hogy mi az oka, hogy antitestek némely szenzibilizált emberi szervezetben éppen a veséhez tapadnak. Az antigen-antitest reakció elektív lokalizációjának megértése szempontjából bizonyos haladást jelentett az autoallergiás betegségek tanának kiépülése. Többen úgy gondolják, hogy a vesegyulladás is olyan betegségek sorába tartozik, amelyeknek autoimmunizáció az oka. Mások szerint az antigen fizikai és kémiai szerkezete a determináló lokalizációs faktor.

A megismerésért folytatott küzdelem elég sokáig tartott és ma sem tekinthető lezártnak. Ennek magyarázatát nézetünk szerint főleg abban a körülményben kell keresnünk, hogy a glomerulonephritis nem tartozik a könnyen bizonyítható allergiás betegségek közé. Az aller-

gia okát expozíciós próbával, eliminációs kezeléssel, vagy deszenzibilizálással nem állapíthatjuk meg. A streptokokkus allergiát bizonyító próba értékét csak szórványos irodalmi adatok világítják meg. Az allergia passzív átvételéről nem tudunk. A nehézségek ellenére mégis sokan állították, hogy az emberi glomerulonephritis klinikai képét és lefolyását legjobban antigen-antitest reakcióval lehet megmagyarázni. Az allergiás hypothesis támogató adatokat röviden felsoroljuk:

1. A glomerulonephritis második betegsége. Az első betegség valamilyen streptokokkus infekció. A primer streptokokkus infekció kezdete és az akut glomerulonephritis klinikai tünetinek megjelenése között olyan intervallum ismerhető fel, amely megfelel a specifikus antitestek képződéséhez szükséges időnek.

2. A streptokokkusok inváziója a vesében nem bizonyítható.

3. Aránytalanság az előző infekció súlyossága és a nephritis súlyossága között.

4. A kezdet gyakoriságának csökkenése a növekvő korral.

5. A betegség ritkasága a streptokokkus fertőzések gyakoriságához viszonyítva.

\* A Dunántúli Belgyógyász Szakcsoport V. Vánszegi dorgyülésén 1957. nov. 17-én elhangzott előadás alapján.



6. A krónikus nephritis kiújulása ismételt streptokokkusz fertőzések nyomán intervallummal történik.

7. A szérum komplement csökkenése, vagy eltűnése.

8. Streptokokkusz toxinok ellen irányuló antitestek a nephritises betegek szérumában.

9. Vese ellenes auto-antitestek a nephritises betegek szérumában.

10. Különbőféle experimentális nephritisek, amelyeknek allergiás eredete nem vitás.

A felsorolásból kiténik, hogy a klinikai adatok csak gyanújelek és az emberi betegség keletkezését állatkísérletek eredményei nélkül nem értelmezhetjük.

Különböző experimentális nephritiseket ismerünk, amelyek közül legfontosabb a *Masugi*-féle nephrotoxikus nephritis. Ennek tanulmányozása megalapozta az emberi vesegyulladás keletkezésének allergiás elméletét. Ez volt az első allergiás-hyperergias fenomen, amelyet az emberi postanginás-, vagy scarlatin-nephritis klinikai és kórbonctani képevel azonosítottunk. A kísérlet sémája a következő: A fajta állat veséjével immunizálunk B fajta állatot, majd az immunizálás befejezése után B állat savóját befecskendezük egy A állat véráramába, mire az emberi vesegyulladásnak megfelelő körkép fejlődik ki. E kísérleti kórfolyamat részleteinek tanulmányozása a legutóbbi időkig világszerte a kutatók érdeklődésének tárgyát képezte. A rendelkezésünkre álló adatok alapján ma már általánosságban megállapítható, hogy a *Masugi*-nephritis klinikai megjelenésének két típusa van. Az egyik típusban a nephritises tünetek azonnal jelentkeznek a nephrotoxikus szérum befecskendezése után, ha az említt állat veséjére ható antiszérumot említt állapotban termeljük, míg a másikban a nephritis kitörése csak bizonyos lappangási idő után figyelhető meg a nephrotoxin befecskendezése után, ha szárnyas állatot használtunk a szérumtermelésre. A postinfekciós glomerulonephritis klinikai megjelenését a második típus utánozza.

*Masugi* (15, 16) szerint a nephrotoxikus nephritis keletkezésében antigen-antitest reakció játszik döntő szerepet. A folyamatban maga a vese in situ az antigen, míg az antitesteket az előzetesen vesepéppel kezelt idegenfajú állat savójával készen visszük be. Az antigen-antitest reakciójának ezt a formáját *Masugi* „a vese fordított allergiájá”-nak nevezte el.

Valóban több szerző vizsgálata szerint bizonyos, hogy az antigen-antitest reakció in vivo percekben belül megtörténik. *Sarre* és *Wirtz* (24, 25) a kísérleti vesegyuladást csaknem teljesen meg tudta akadályozni, ha nephrotoxikus savó befecskendezése közben a vese artériákat 15—25 percre leszorította. Egyoldali leszorításkor „féloldali glomerulonephritis” fejlődik ki, jelölül annak, hogy a másik vese percekben belül megkötötte az antiszérumot. A lezárásos kísérletekkel egybehangzón *Rother* (21) szerológiallag ki tudta mutatni, hogy a nephrotoxikus kacsasavó

i. v. befecskendezése után a nyúlvese ellenes antitestek már 10—12 perc múlva gyakorlatilag eltűnnek az áramló vérből. Ezzel a ténnyel nehezen egyeztethető össze az a megfigyelés, hogy nyúlvese-kacsasavó kombinációban az immun-szérum beadására az albuminuria csak 5—9 nap múlva jelentkezik. Az első tünetek hevesek. *Korányi* és *Hámori* (14) már az első utánvizsgálók között teltt arra, hogy ez a jellegzetes intervallum és a súlyos kezdet anaphylaxiás reakciónak felel meg és leginkább szérumbetegségre emlékeztet.

*Kay* (11, 12) experimentális úton igyekezett tisztázni a lappangási idő okát. Szerinte a nephrotoxikus nephritis keletkezése kétfázisú mechanizmus. Az első fázisban a specifikus immunoglobulin találkozik a vesével, közvetlenül a nephrotoxin befecskendezése után, a második fázis a nephritis kitörésével esik egybe. Az ajánlott új koncepció szerint a nephrotoxikus kacsasavó antitestjei a nyúlvesével ártatlan kombinációt képeznek; a nephritis kitörését lappangás után az okozza, hogy a nyúl a kacsasavó ellen, mint idegenfehérje ellen antitesteket képez és ezek kellő titer elérése után reakcióba lépnek a keringő és veséhez kötött kacsasavófehérjével. *Kay* alapvető megfigyelése szerint az iniciais albuminuria akkor jelentkezik, amikor a kacsasavóval szemben termelt praecipitin titer elérte a maximumot. Quantitatív praecipitációs módszerrel is mérőszíthető (*Rother* 21), hogy a *Masugi*-nephritis klinikai kezdete összesen az idegen szérumfehérjék ellen képződő antitestek megjelenésével.

*Kay* megállapította, hogy a nephrotoxin befecskendezése előtt alkalmazott egésztest-röntgenbesugárzás kivédi a nyulak *Masugi*-nephritisét és praecipitin képződést a kacsasavó ellen. Ha azonban ilyen nyulaknak alkalmas időpontban a nephrotoxin befecskendezése után olyan nyulak savóját adjuk, amelyek normális kacsasavóval voltak immunizálva, kifejlik a nephritis. Mindezek alapján a röntgensugár kedvező hatása annak tulajdonítható, hogy meggátolja a kórfolyamat 2. fázisát kiváltó antitestek képződését. Hasonlóképpen magyarázhatók nyulak *Masugi*-nephritisében elért kedvező terápiás eredmények cortisonnal (*Spühler*, *Zollinger* és *Enderlin* 29), ACTH-val (*Vogt*, *Wüthrich* és *Reubi* 31) és hypophysis implantációval (*Julesz*, *Szatmári*, *Holló*, *Romhányi* és *Szuszekár* 10).

*Rathe* (20) újabb adatai szerint azonban keringő antitestek (praecipitinek a kacsasavó ellen) passzív átvitelével nem sikerül a röntgenbesugárzással és nephrotoxinnal előkezelt nyulakban nephritist kiváltani. Ez a szerző is híve a két-fázisú mechanizmust feltételező koncepciónak, de szerinte a nephrotoxikus kacsasavó normális szérumfehérjéi nem vesznek részt a kórfolyamatban. *Spühlerrel* (29) együtt a *Masugi*-nephritis keletkezésének mechanizmusát az alábbiak szerint képzeli.

A nephrotoxikus kacsasavó befecskendezése

után a specifikus, nyúlvese ellen irányított antitestek azonnal az antigenjükhöz, a veséhez fixálódnak. A megkötött nephrotoxikus faktor a nyúlvesével együtt új antigent képez. Ez a komplex ad alkalmat antitestképzésre a nyúlban, ami végeredményben a vesében nephritist vált ki anaphylaktoid történés kifejezésékképpen.

Közleményünkben a Masugi-nephritis feltételezett két fázisával kívánunk közelebbről foglalkozni. Először beszámolunk azokról a kísérleteinkről, amelyek új szempontból világítják meg a Masugi-nephritis 2. fázisát. Másodszor felsorolunk olyan irodalmi adatokat, amelyek alapján módosíthatjuk az 1. fázisra vonatkozó eredeti elképzelést és végül megkíséreljük az emberi glomerulonephritis kórfolyamatának rekonstruálását.

## I. rész.

## A Masugi-nephritis keletkezésének 2. fázisát megvilágító kísérletek

## Anyag és módszer.

A nephrotoxikus szérumot nyulak veséje ellen kacsákban termeltük. Masugi technikájának némi módosításával rendkívül hatékony nephrotoxint termeltünk. A technikai részleteket már másutt közöltük (Tompá és Kádas 30).

Vizsgálatainkhoz ivarérett 2800—3800 g súlyú vegyesfajtájú és nemű nyulakat használtunk fel. A kísérletek ideje alatt izoláló ketrecekbe helyezett állatok zabot és sárgarépat kaptak és korlátlan mennyiségben ihattak vizet.

A nyulak testsúlyát, vizeletét és véryomá-

## I. táblázat

Az anaphylaxiás shock hatása az önmagában hatástalan nephrotoxin adaggal szenzibilizált nyulakra

Csoport	Nyúl No.	Szenzibilizálás			Reinjekció			Anaphylaxiás shock utáni vizeletlelet	
		dátum	szérum	dózis, ml	dátum	szérum	dózis, ml	fehérje Esb. %	üledék
1. Nephrotoxikus + nephrotoxikus kacsaszérum	35	1954. XII. 25.	„4M”	0,1	1955. I. 7.	„4M”	1	+++	Rengeteg vvt.
	38	1955. I. 19.	„4M”	0,1	1955. II. 1.	„4M”	1	5	40—50 vvt. 2—3 hyalin cyl.
	39	1955. I. 19.	„4M”	0,1	1955. II. 1.	„4M”	1	2	30—40 vvt. 4—5 hyalin cyl.
	42	1955. I. 19.	„4M”	0,1	1955. I. 24.	„4M”	1	12	5—10 vvt. 1—5 hyalin és 4—2 szemcsés cyl.
	47	1955. I. 19.	„4M”	0,1	1955. I. 25.	„4M”	1	2	20—30 vvt. 2—3 hyalin cyl.
2. Nephrotoxikus + norm. kacsaszérum	48	1955. II. 18.	„4M”	0,1	1955. II. 24.	nk	1	2	10—20 vvt. 2—3 hyalin cyl.
	156	1955. VI. 16.	„4M”	0,1	1955. VI. 23.	nk	1	6	20—30 vvt. 4—5 hyalin cyl.
	157	1955. VI. 16.	„4M”	0,1	1955. VI. 22	nk	1	2	5—10 vvt. 1—2 hyalin cyl.
3. norm. + nephrotoxikus kacsaszérum	46	1955. II. 18.	nk	0,1	1955. II. 24.	„4M”	1	0	0
	152	1955. VI. 18.	nk	0,1	1955. VI. 25.	„4M”	1	0	0
	153	1955. VI. 18.	nk	0,1	1955. VI. 24.	„4M”	1	0	0
4. Norm. + norm. kacsaszérum	45	1955. II. 18.	nk	0,1	1955. II. 24.	nk	1	0	0
	155	1955. VI. 16.	nk	0,1	1955. VI. 22.	nk	1	0	0
	154	1955. VI. 20.	nk	0,1	1955. VI. 26.	nk	1	0	0

Megjegyzés: „4M” nephrotoxikus kacsaszérum  
nk normalis kacsaszérum  
+++ sulfosalicylsavra túrószűrű csapadék.

sát naponta megvizsgáltuk. A vérnyomás mérés *Grant* és *Rotschild* (5) módszerével történt. A maradék nitrogént, szérum nátriumot, szérum összfehérjét, szérum albumint, szérum globulint bizonyos időközökben határoztuk meg.

A megölt állatok veséjét 10%-os formalinban és 70%-os alkoholban rögzítettük, paraffinba ágyasztuk és haematoxylin-eosin, valamint Mallory festést és alkáliás foszphatase reakciót végeztünk.

Az előkísérletekben kimértük a nephrotoxikus szérum (nephrotoxin) hatékonyságát. Kísérleteinket „4M” és „7M” jelzésű szérummal végeztük. Mindenekelőtt megállapítottuk azt az adagot, amely biztosan hatástalan. Ez a mennyiség 0,1 ml-nek felelt meg. 1 ml enyhe, 2—3 ml súlyos diffúz glomerulonephritist idézett elő.

A főkísérletekben önmagában biztosan hatástalan nephrotoxin adaggal nyulakat szenzibilizáltunk i. v. és azután a kellő idő elteltével vagy nephrotoxikus, vagy normális kacsasavóval nem halálos anaphylaxiás shockot váltottunk ki. A reinjekció a szenzibilizálás után az 5—13. napon történt. Ekkor a nyulak valamennyien 1 ml kacsasavót kaptak i. v.

Kontroll kísérleteinkben normális kacsasavóval szenzibilizált nyulakat használtunk.

A kísérletben felhasznált állatok adatait az I. táblázat mutatja.

Végül sertésszérummal adjuvált nephrotoxikus kacsasavóval szenzibilizált nyulakban váltottuk ki az anaphylaxiás shockot sertésszérummal.

A kísérletbe bevont állatok adatait a II. táblázat tünteti fel.

Kísérletünkben valamennyi állat az anaphylaxiás shockot túlélte. A reinjekció után egy-

másfél perc múlva az állatok nyugtalanok lettek, szőrük felborzolódott, majd 4—5 perccel erősen dyspnoesnak látszóttak. Utána kb. fél óráig mozdulatlanul feküdtek, majd ismét visszanyerték kedvüket és egészséges benyomást keltettek.

### Eredmények.

Az anaphylaxiás shock megváltoztatta a *Masugi*-nephritis kórfolyamatát hatástalan adag nephrotoxinnal szenzibilizált nyulakban (I. táblázat, 1. és 2. csoport), amint három példa szemlélteti.

Az I. ábra a 35. sz. nyúl klinikai képét mutatja. Az állatot 0,1 ml nephrotoxikus kacsasavóval szenzibilizáltuk. A reinjekció a 13. napon történt 1 ml nephrotoxikus kacsasavóval. Az anaphylaxiás shock után azonnal súlyos albuminuria lépett fel, vagyis a nyulak *Masugi*-nephritisére jellemző praecalalbuminuriás lappangási idő elmaradt. Az iniciális albuminuriával egyidőben vörösvértesteket is találtunk az üledékben. A reinjekció után a vérnyomás határozottan emelkedni kezdett és pár nap alatt kifejlődött a diffúz glomerulonephritis, amit a 171 mg%-os maradék nitrogén is bizonyított. Tehát az anaphylaxiás shock sietteti a *Masugi*-nephritis kifejlődését. Összehasonlításképpen körözzük a 1 ml „4M” savó hatására kifejlődő körképet (2. ábra 44. sz. nyúl). Figyeljük meg az albuminuria 7 napos lappangási idejét.

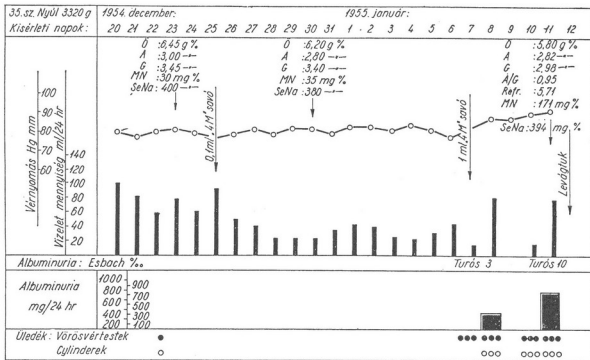
A 3. ábrán feltüntetett kísérletben (42. sz. nyúl) szintén minimális mennyiségű nephrotoxinnal szenzibilizáltuk a nyulakat, de ebben az esetben a reinjekció nephrotoxinnal már az ötödik napon megtörtént. Ebben az esetben is elmaradt a megbetegedés lappangási ideje: a re-

### II. táblázat

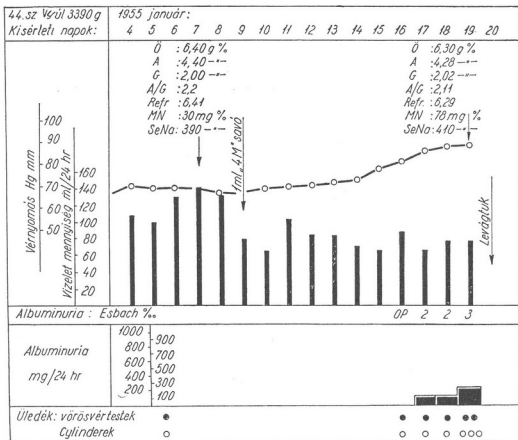
Az anaphylaxiás shock hatása sertésszérummal plus önmagában hatástalan nephrotoxin adaggal szenzibilizált nyulakra

Nyúl No.	Szenzibilizálás			Reinjekció			Anaphylaxiás shock utáni vizelet-lelet	
	dátum	szérum	dozis, ml	dátum	szérum	dozis, ml	fehérje Esb. %/100	üledék
1	1957. X. 15.	„7M” ns	0,5 0,5	1957. X. 22.	ns	1,5	0	0
6	1957. X. 15.	„7M” ns	0,5 0,5	1957. X. 22.	ns	1,5	0	0
15	1957. X. 15.	„7M” ns	0,5 0,5	1957. X. 22.	„7M”	1,5	+++	0
23	1957. X. 15.	„7M”	0,5	1957. X. 22.	„7M”	1,5	++	0
25	1957. X. 15.	„7M”	0,5	1957. X. 22.	ns	1,5	0	0
39	1957. X. 15.	ns	0,5	1957. X. 22.	ns	1,5	0	0

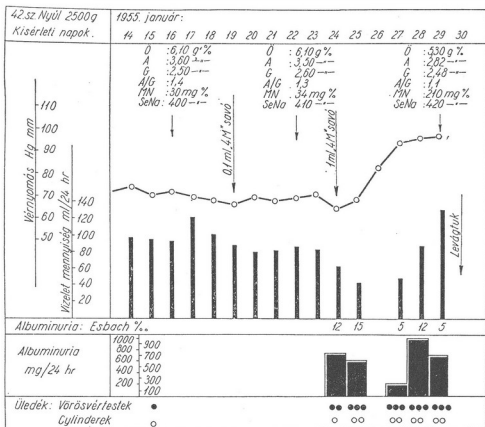
Megjegyzés: „7M” nephrotoxikus kacsaszérum  
 ns normális sertésszérum  
 ++ sulfosalicylsavra tejszerű zavarosodás  
 +++ tőrőszzerű csapadék.



1. ábra. Rövidítések: Ö: szérum összfehérje; A: szérum albumin; G: szérum globulin; MN: maradék nitrogén; SeNa: szérum nátrium; REFR: szérum összfehérje refraktometrel meghatározva



2. ábra. Rövidítések: Ö: szérum összfehérje; A: szérum albumin; G: szérum globulin; MN: maradék nitrogén; SeNa: szérum nátrium; REFR: szérum összfehérje refraktometrel meghatározva



3. ábra. Rövidítések: Ö: szérum összfehérje; A: szérum albumin; G: szérum globulin; MN: maradék nitrogén; SeNa: szérum nátrium

injekcióit követő napon ürített vizeletben 12%-os albuminuriát találtunk vörösvértestek, hyalin és szemcsés cylinderek kíséretében. A vérnyomás pár nap alatt 70 Hgmm-ről 93 Hgmm-re emelkedett. A maradék nitrogén a reinjekció után számított ötödik napon 210 mg%. Látjuk, hogy a vese shockszervvé alakul át, ha a nyulat önmagában hatástalan nephrotoxinnal szenzibilizáljuk. Ez még jobban látszik azokban a kísérletekben, amelyekben az anaphylaxiás shockot nem nephrotoxikus, hanem normális kacsasavóval váltjuk ki. Ebben az esetben a két adagban alkalmazott nephrotoxikus savó hatásának egyszerű összegeződésről nem lehet szó.

A 4. ábrán a 157. sz. nyúl klinikai képét mutatjuk be. Ezt az állatot 0,1 ml nephrotoxinnal szenzibilizáltuk és az anaphylaxiás shockot normális kacsasavóval idéztük elő. Látjuk, hogy a reinjekció nyomán azonnal albuminuria lép fel és a vizeletüledékben vörösvértesteket és hyalin cylindereket találunk. A kórfolyamat diffúz jellegű, amit a pár nap alatt kifejlődött uraemia bizonyít. A maradék nitrogén a reinjekciót követő ötödik napon 120 mg%. Tehát a normális kacsasavóval előidézett anaphylaxiás shock provokálja a rejtett Masugi-nephritist kitörését.

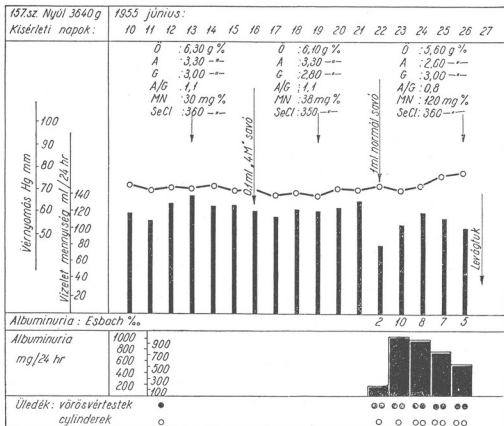
A klinikai képpel egyeznek a kórszöveti leletek. Illusztratív példaképpen bemutattuk a 5. ábrán szereplő nyúl veséjét.

Az átnézeti képen (5. ábra) látszik a kórfolyamat diffúz jellege. Csaknem az összes glomerulusok betegek: túrfogatuk lényegesen megnagyobbodott a proliferatív folyamatok következtében.

A következő ábrákon erősebb nagyítással demonstráljuk a részleteket. Világosan látszik a folyamat súlyos intracapillaris proliferatív jellege. A glomerularis elváltozás endothel proliferatióban, a capillaris kacsok vértelenségében, basalmembran megvastagodásban, a glomerulusok egy részének jellemző lebonyoltságában, előrehaladottabb esetben pedig kiterjedt intraglomerularis hegeseésekben nyilvánul meg (6., 7., 8. ábra).

A tubulusok alkáliás phosphatase aktivitása minden esetben normális maradt.

Kontroll kísérleteink szerint minimális mennyiségű, önmagában hatástalan nephrotoxikus kacsasavóval, amelyet a szenzibilizáláskor alkalmazunk, elengedhetetlen ahhoz, hogy a vese shockszervvé alakuljon át. A normális kacsasavóval szenzibilizált állatokban nem változhat ki az anaphylaxiás shockot követő albuminuria még akkor sem, ha a reinjekció nephrotoxikus kacsasavóval történt (9. ábra, 46. sz. nyúl). Még kevésbé lehetnek eredményesek az olyan kísérletek, amelyekben a szenzibilizálás és reinjekció egyaránt normális savóval történik.



4. ábra. Rövidítések: Ö: szérum összfehérje; A: szérum albumin; G: szérum globulin; MN: maradék nitrogén; SeCl: szérum chlor

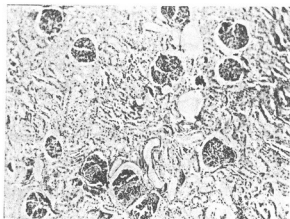
Ugyancsak eredménytelenül végződtek azok a kísérleteink, amelyek során sertésszérummal adjuvált kismennyiségű nephrotoxikus kacsa-szérumot használtunk a nyúl szenzibilizálásához és a shockot sertésszérummal váltottuk ki (II. táblázat).

A kórszövetteni vizsgálatok az összes kontrol kísérletekben a klinikai adatoknak megfelelően normális veseképet mutattak.

Megbeszélés

Közleményünkben új kísérleti feltételek között világitottuk meg a nephrotoxikus nephritis lappangási idejének keletkezését nyulakban. Bebizonyítottuk, hogy önmagában hatástalan mennyiségű nephrotoxikus kacsa-savóval szenzibilizált nyulakban a vese shockszervvé alakul át, tehát az anaphylaxia főleg a vesében zajlik le, amit az azonnal fellépő vesétünetek mutatnak. Különböző állatfajtákban az anaphylaxiás roham nagyon eltérő anatómiai és működésbeli változásokat hoz létre, de azonos fajtákban a fajtára jellegzetes reakció keletkezik.

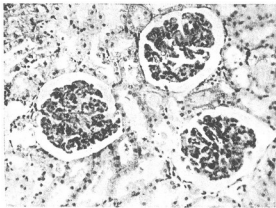
Ismeretes, hogy tengerimalachban az anaphylaxia következtében a bronchiolusokban spasmus keletkezik, amely asphyxiához, convulsióhoz vezet. Boncoláskor ballonszerűen felfújtt tüdőket találunk a hatalmas akut emphysema jeleképpen.



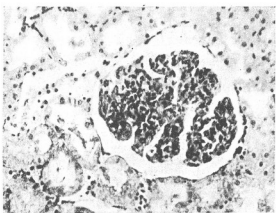
5. ábra. 157. sz. nyúl. Proliferatív jellegű diffúz glomerulonephritis. Haematoxylin-eosin festés

Kutyákban az anaphylaxia következményei a májban fejlődnek ki. A májvénák görse a máj hatalmas megnagyobbodását idézi elő, a vérnyomás leesik és az állat „elvérzik“ a véna portae rendszerében.

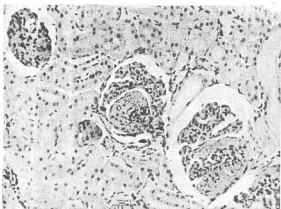
A nyulak shockszerve „a tüdők arteriolái“. Ezek összehúzódása miatt a kisvérkörben block keletkezik. A jobb kamra kitágul, súlyos esetben csaknem papírvékonyává lesz és az állat apnoe, illetve collapsus következtében elpusztul.



6. ábra. 157. sz. nyúl. Endothel proliferatio, baszálimbran megvastagodás és vértelenség a glomerulusban. Haematoxylin-eosin festés



7. ábra. 157. sz. nyúl. Hatalmasan megnagyobbodott lebenyezett glomerulus. Súlyos endothel proliferatio. Haematoxylin-eosin festés



8. ábra. 157. sz. nyúl. Hegesedés a glomerulusban a sejtzegény területnek megfelelően. Haematoxylin-eosin-festés

Boncolás alkalmával a mellkas megnyitásakor a teljesen összeesett tüdők és az extrem módon kitágult jobb kamra jelzi a súlyos allergiás állapo-

tot. Az általunk kiválasztott kísérleti feltételek között sikerült nyúlban az anaphylaxiás reakciót a vesére lokalizálni. Hatástalan adag nephrotoxinnal szenzibilizált nyulakban az anaphylaxia függetlenül attól, hogy a reinjekció normális, vagy nephrotoxikus kacsasavóval történt, a vesében olyan hatalmas permeabilitási zavart idéz elő, hogy az állat az első 24 órától kezdve masszív albuminuriássá válik. Tehát a nyúlvese-kacsasavó kombinációban jellemző lappangási idő elmarad. Kísérleteink eredményei *direkt bizonyítékot nyújtanak a Masugi-nephritis pathomechanismusában a normális kacsaszérumfehérjék szerepére vonatkozólag*. Kísérleteink félreérthetetlenül utalnak arra, hogy *Masugi-nephritisben* a vese ellen irányított specifikus immunoglobulinok mellett fontos szerepe lehet az idegenfehérjeként ható kacsasavónak is. Eredményeink megerősítik tehát és újabb adatokkal támogatják a *Masugi-nephritis* etelkezésének kétfázisú elméletét *Kay* (11, 12) értelmében.

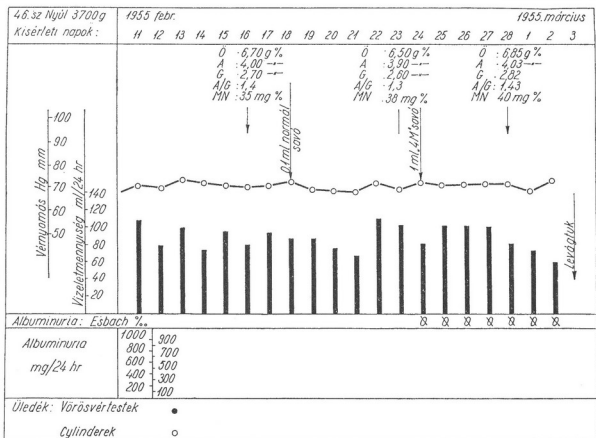
## II. rész.

### A Masugi-nephritis 1. fázisának átértékelése

Mi történik a *Masugi-nephritis* keletkezésének 1. fázisában, vagyis közvetlenül a nephrotoxikus kacsaszérum befecskendezése után? Az 1. fázis *Kay* (11, 12) szerint ártatlan kombináció az antigén szerepét betöltő nyúlvese és a nephrotoxikus kacsasavóban levő nyúlvese ellenes antitestek között. Számos irodalmi adat alapján úgy tűnik, hogy ez a felfogás tarthatatlan. A nephrotoxikus kacsasavó már a befecskendezés után közvetlenül károsítja a nyúlvesét. Ezt klinikai, kórbonctani és biokémiai megfigyelések egyaránt bizonyítják. Többen leírták, hogy a nephrotoxin befecskendezése után a vesetünetek megjelenése előtt emelkedik a vérnyomás (*Masugi* 16, *Korányi* és *Hámori* 14, *Arnott*, *Kellar* és *Matthew* 1). Mások rámutattak arra, hogy megfelelő erősségű nephrotoxin befecskendezése után a praealbuminuriás lappangási időszakban szabályszerűen oliguria fejlődik ki (*Masugi* 16), ami néhány esetben anuriáig fokozódhatik. (*Weiss* 32, *Hámori* és *Korányi* 6). A glomerulusokban közvetlenül a nephrotoxikus kacsasavó befecskendezése után vérbőség fejlődik ki, amely megközelítheti a stasist (*Hemplich* 8, *Weiss* 32).

Újabb *Hámori* és *Tompa* (7) a véráramba fecskendezett tus lerakódását figyelték meg nephrotoxinnal kezelt nyulak szerveiben a kórfolyamat különböző stádiumaiban. Megállapították, hogy a glomerulusendothel közvetlenül a nephrotoxin befecskendezése után átalakul és résztvesz a reticuloendothelialis rendszer tároló működésében. A capillaris endothel indukált aktivitását a glomerulusban (*Jancsó-féle* endothel-tünetény), figyelembe véve *Jancsó* (9) eredményeit endogen histamin hatással magyarázták. Ezzel egyértelműen *Dieckhoff* (3, 4) ki-





9. ábra. Rövidítések: Ö: szérum összfehérje; A: szérum albumin; G: szérum globulin; MN: maradék nitrogén

mutatta, hogy nephrotoxin befekskendezése után közvetlenül megőr a vena renalis vénének histamintartalma, átmenetileg lezuhan a vérnyomás és fokozódik a histaminkiválasztás a vizelettel. A histamin szövetmég. Tehát a Masugi-nephritis nyúlban, amelyet nephrotoxikus kacsasavóval kezelünk, kétféle, de egyenként is ártalmas antigen antitest reakció eredménye; az első reakció passzív, a második aktív anaphylaxiának felel meg.

A praealbuminuriás lappangási idő magyarázatát abban látjuk, hogy kacsában csak viszonylag gyenge nephrotoxikus szérum termelhető, ennél fogva a nyúl szervezetébe készen bevitt antitestek nem képesek olyan súlyos permeabilitási fokozódást előidézni a vesében, ami azonnal albuminuriában nyilvánul meg. Ehhez egy második antigen-antitest reakció szükséges a nyúl aktív részvételével, ami teljessé teszi az experimentális nephritis klinikai és kórbontani képét.

Seegal és Bevans (26) hangsúlyozza, hogy Kay elmélete a képlekedő nephritis mechanizmusát magyarázza meg és nem hozható vonatkozásba azzal a nephritissel, ami azonnal indul a nephrotoxikus szérum befekskendezése után. Szerintünk a két típus között nincs elvi különbség. A kétféle kórlefofás magyarázata, hogy a szárnyas állatban gyenge, emlős állatban erős antiszérum termelhető emlős vese ellen. Ezért az utóbbi típusban az albuminuria képlekedés

nélkül jelentkezik, így a nephritis 2. fázisa rejtve marad. Ez megfelelő technikával igazolható.

Ortega és Mellors (17) nephrotoxikus nyúl-szérummal kezelt patkányokban fluorescens-optikai módszerrel kimutatta, hogy az injekció után 6—9. napon antitestek jelennek meg az idegenfehérje ellen. A patkányban termelődött antitestek ettől kezdve még 3 hónapig kimutathatók, elhelyezkedésük megfelel a nephrotoxikus antitestek elhelyezkedésének, amelyek csaknem kizárólag a glomerulusok basalis membránjához tapadnak. Ezzel teljesül a Masugi-nephritis kétfázisú immunopathogenezisének alapvető feltétele, mert fellépett egy második, autogen antitest, amelyről joggal feltételezhető, hogy a veséhez kötött nephrotoxikus antitesttel reagál.

Végekreményben úgy tűnik, hogy minden fajta nephrotoxikus veseártalom kétfázisú mechanizmus eredménye, csak hogy egyik esetben aktív anaphylaxia (pl. nyúlvese-kacsasavó kombináció), másik esetben passzív anaphylaxia (pl. patkányvese-nyúlsvó kombináció) játszik döntő szerepet a cytotoxikus veseártalom kiváltásában.

A Masugi-nephritis típusos lefofása és a rejtett Masugi-nephritis provokálása nyúlban anaphylaxiás shock révén, amint fentebb ismertettük, egyaránt azt bizonyítja, hogy kétféle allergiás mechanizmus egymásutáni kapcsolódása elvileg lehetséges. Ez a tény szerepet kaphat az emberi megbetegedés keletkezésének értelmezésekor is.

## III. rész.

*A glomerulonephritis keletkezése az állatkísérletek megvilágításában.*

Az emberi vesegyulladás keletkezését három elmélet magyarázza.

1. Streptokokkusz allergia a klasszikus felfogás szerint (Schick 27, Pirquet 19). A streptokokkusz fehérje szenzibilizálja az emberi szervezetet és a megbetegedés akkor tör ki, amikor kellő idő elteltével endogen reinfekció történik. Ekkor a streptokokkusz fehérje találkozik a szervezetben időközben termelődött és serszerűsített specifikus antitestekkel.

2. Autoimmunizációs hypothesis (Schuentscher és Comploier 28, Cavelli 2). Nem a streptokokkusz mérgek okozza közvetlenül a vesegyulladást. A streptokokkusz mérgek csak megváltoztatja a vesefehérjéket, amelyek az ártalom reparálása közben bekeverülnek a véráramba és idegenfehérjeként antitestek képződését indítják meg. Tehát az autoimmunizációs hypothesis szerint a szervezet antitesteket képez a saját veséje ellen, amelyek reakcióba lépnek a vesével és teljessé teszi a vesegyulladás klinikai és kórcsonctani képét.

3. A vesegyulladás a szűrumbetegség analogiájára az invers aktív anaphylaxia mechanizmus szerint keletkezik (Kellert 13 és Sarre 22, 23). Eszerint a streptokokkusz fehérje a veséhez kötődik. Ez a kórfolyamat 1. fázisa. A kórfolyamat 2. fázisában a szervezet ellenanyagokat képez az idegenfehérje ellen. A specifikus antitestek reakcióba lépnek a veséhez kötött streptokokkusz fehérjékkel.

Az egyes irányzatok fő képviselői tudományos türelmetlenséggel vitatják az előző elméletek érvényességét. Az irodalmi adatok áttekintésekor úgy tűnik, hogy egyetlen elmélet sem képes maradék nélkül megvilágítani az emberi vesegyulladás keletkezését és egyetlen elmélet sem zár ki más mechanizmusokat és egyetlen mechanizmus igazolása nem jogosít fel egyéb mechanizmusok tagadására. Szerintünk többféle allergiás mechanizmus egymásutáni kapcsolódására számíthatunk a glomerulonephritis pathogenesisének értelmezésekor. Csak így érthető, hogy az emberi vesegyulladás olyan ritkán fordul elő a streptokokkusz torok gyakoriságához képest. Pfeiffer és Bruch (18) hypothesis szerint a streptokokkusz allergia és az autoimmunizációs mechanizmus egymásutáni kapcsolódására számíthatunk a glomerulonephritis némely esetében. Szerintünk az akut nephritis a streptokokkusz allergia alapján keletkezik (csíraallergia). Ez a fertőzés lekézdése után legtöbbször meggyógyul, de némelykor a szöveti sérülés autoimmunizációs mechanizmust indít meg. A sérült vese ellen autoantitestek keletkeznek. Ezek demonstrálhatók is megfelelő metodikával. Az autoimmunizációs mechanizmus, vagyis a szöveti allergia lenne felelős azért, hogy az akut glomerulonephritis nem gyógyul

ki, hanem átmege az idült nephritis fázisába, előidéve a terápiásan többé már nem befolyásolható másodlagos zsugorvесе állapotát.

## Összefoglalás

Az anaphylaxiás shock sieteti, illetve súlyosbítja a Masugi-nephritis kórfolyamatát nyúlban bizonyos kísérleti feltételek között. Ha önmagában hatástalan, minimális mennyiségű nephrotoxikus kacsasavóval érzékenyített nyúlba nephrotoxint fecskendezünk be i. v., akkor a praealbuminuriás lappangási idő, amely különben szabályszerű, elmarad. Ha a reinjekció hasonló kísérleti feltételek között normális kacsasavóval történik, akkor is kifejeződik a Masugi-nephritis késedelem nélkül, vagyis a normális kacsasavóval kiváltott anaphylaxiás shock provokálja a lappangó kórfolyamatot. E modellekísérletek az egymásután kapcsolódó kétféle típusú allergiás mechanizmus példaként értékelhetők és új szempontból világítják meg az allergiás-hyperergias gyulladás szervei lokalizációjának kérdését.

## IRODALOM

1. Arnot, W. M., Kellar, R. J. és Mattheu, G. D.: Edinburgh Med. J. N. S. 43, 233 (1936). — 2. Cavelli, P.: Schweiz. med. Wschr. 76, 1082 (1946). — 3. Dieckhoff, J.: Kinderärztl. Praxis, Sonderheft 1953, 141. — 4. Dieckhoff, J. és Scibbe, H.: Ärztl. Forsch. 10, 1/386 (1956). — 5. Grant, R. T. és Rotschild, P.: J. Physiol. 81, 265 (1934). — 6. Hátori, A. és Korányi, A.: Z. klin. Med. 133, 722 (1938). — 7. Hátori, A. és Tompa, S.: előkészületben. — 8. Hemprich, R.: Z. exper. Med. 95, 304 (1935). — 9. Jancsó, N.: Speicherung. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1955. — 10. Julesz, M., Szatmári, É., Holló, I., Romhányi, Gy. és Szuszekár, J.: Magyar Belorvosi Archivum 9, 82 (1956). — 11. Kay, C.: J. Exper. Med. 72, 559 (1940). — 12. Kay, C.: Amer. J. Med. Sci. 204, 483 (1942). — 13. Kellert, C. E.: Lancet 2, 1262 (1936). — 14. Korányi, A. és Hátori, A.: Z. klin. Med. 130, 774 (1936). — 15. Masugi, M.: Beitr. path. Anat. 91, 82 (1933). — 16. Masugi, M.: Beitr. path. Anat. 92, 429 (1933–34). — 17. Ortega, L. G. és Mellors, R. C.: J. Exper. Med. 104, 151 (1956). — 18. Pfeiffer, E. F. és Bruch H. E.: Erg. inn. Med. N. F. 4, 670 (1953). — 19. Pirquet, C. v.: Erg. inn. Med. 5, 459 (1910). — 20. Rathe, I.: Helvet. med. Acta, Ser. A, 22, 133 (1955). — 21. Rother, K.: Arch. exper. Path. und Pharmacol. 220, 448 (1953). — 22. Sarre, H.: Dtsch. med. Wschr. 77, 1158 (1952). — 23. Sarre, H. és Rother, K.: Klin. Wschr. 32, 410 (1954). — 24. Sarre, H. és Wirtz, H.: Klin. Wschr. 18, 1548 (1939). — 25. Sarre, H. és Wirtz, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. 189, 1 (1942). — 26. Seegal, B. C. és Bevans, M.: J. Chron. Dis. 5, 153 (1957). — 27. Schick, B.: Jahrb. Kinderh. 65, Ergänzungsb., 132 (1907). — 28. Schuentscher, F. F. és Comploier, F. G.: J. Exper. Med. 70, 223 (1939). — 29. Spühler, O., Zollinger, H. U. és Enderlin, M.: Schweiz. med. Wschr. 81, 904 (1951). — 30. Tompa, S. és Kádas, I.: Acta Med. Hung. 10, 273 (1957). — 31. Vogt, H., Wüthrich, F. és Reubi, F.: Helvet. med. Acta, Ser. A, 19, 357 (1952). — 32. Weiss, A.: Beitr. path. Anat. 96, 111 (1935–36).

Артур Гамори—Шандор Томпа—Иштван Кадас: Данные к двуфазному механизму возникновения нефрита Масуги у кроликов.

Dr. Artur Hátori, Dr. Sándor Tompa und Dr. István Kádas: Beiträge zum zweiphasigen Entstehungsmechanismus der Masugi-Nephritis beim Kaninchen.

Unter bestimmten experimentellen Bedingungen fördert bzw. verschlimmert der anaphylaktische

Schock den Krankheitsprozess bei der Masugi-Nephritis des Kaninchens, Wird Kaninchen, die vorher durch an sich wirkungslose, minimale Mengen eines nephrotoxischen Entenserums sensibilisiert wurden, i. v. Nephrotoxin gespritzt, so fällt die sonst obligate prealbuminurische Latenzzeit weg. Erfolgt unter ähnlichen experimentellen Bedingungen eine Reinjektion von normalem Entenserum, so kommt es ebenfalls un-

verspätet zur Ausbildung einer Masugi-Nephritis, d. h. der durch normalem Entenserum ausgelöste anaphylaktische Schock provoziert den latenten Krankheitsprozess. Diese Modellversuche sind als Beispiele von zwei gekoppelten allergischen Mechanismen zu werten und beleuchten aus einem neuen Gesichtspunkt die Frage der Organlokalisation allergisch-hyperergischen Entzündungen.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem II. sz. Belklinikájának (igazgató: Petrányi Gyula dr. egyetemi tanár) és az MTA Atommagkutató Intézetének Debrecen (igazgató: Szalay Sándor dr. egyetemi tanár) közleménye

## Összehasonlító pajzsmirigy funkciós vizsgálatok $J^{131}$ -el

Írta: FAZAKAS SÁNDOR dr., KERTÉSZ LÁSZLÓ dr., ORBÁN GYÖRGY dr. és PETRÁNYI GYULA dr.

Rádióaktív jód-izotóppal végzett pajzsmirigy-működési vizsgálatoknak ma már hatalmas irodalma van és pajzsmirigy-betegség esetén hovatovább a rutinszerűen végzett klinikai vizsgálatok közé sorolhatók. Először Hertz és Evans végzett vizsgálatokat a pajzsmirigy jód-anyagcseréjének a mérésére 1938-ban a 25 perces felezési idejű rádióaktív  $J^{128}$ -as izotóppal. E vizsgálatok széleskörű alkalmazását a  $J^{131}$ -es izotóp bevezetésével nyertek. (Hamilton), mely hosszabb felezési idejű (8 nap) és így klinikai vizsgálatokra sokkal alkalmasabb. Számunkra a  $J^{131}$  1956-ban vált hozzáférhetővé és ekkor kezdtük meg vele több irányban vizsgálatainkat, de ezeket rendszeresen csak 1957 tavasza óta tudtuk végezni.

Egy, ma már rutin-szerűnek tekinthető vizsgálatról, melyről hazai közlemények is vannak (Földes, Nagy, Policzer, Tarján), azért tartjuk szükségesnek beszámolni, mert egyrészt egy új mérőmódszert próbáltunk ki a régiéssel összehasonlítva, másrészt pedig az alföldi—tiszántúli vidéken szükségessé vált az új vizsgálat diagnosztikai értékeltségéhez a normális értékek határainak megállapítása.

Az új methodika az Orbán-féle ionizációs kamra alkalmazásából állott, mely elméletileg és gyakorlatilag több előnyt ígért a klinikai rutin-munkában az eddigi GM-csőves, ill. scintillációs mérési módszer mellett is. Az ionizációs kamrával történő vizsgálat a mérés módját

és geometriai viszonyait tekintve a két másik eljáráséval lényegesen különbözik.

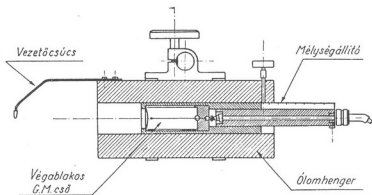
A különböző mérő-módszerek összehasonlítása mellett az eredmények diagnosztikai értékességét azért közöljük, mert ismeretes, hogy a pajzsmirigy jód-anyagcseréjét a jód felvétel nagymértékben befolyásolja, és ez egészséges embereknél is nagymértékben változhat az ivóvíz, illetve táplálék jód-tartalmától, a földrajzi, illetve környezeti tényezőktől függően (Lesser, Werner). Kóros érték megállapításához tehát ismerni kell a normál értékeknek a földrajzi helyre jellemző szélső határait, klinikailag egészséges euthyreoid emberek vizsgálati eredményeit.

Összesen 48 beteget vizsgáltunk, ezek közül 30 volt klinikailag euthyreoid, 12 hyperthyreosisos, 2 myxoedemás, 4 pedig előzetesen jódot szedett és így ennek megfelelő eredmény volt várható.

### Methodikai rész:

Applikálás módja: 50  $\mu$ C hordozó nélküli  $J^{131}$ -et adagoltunk KJ formájában, 25 ml oldattérfogatban. A beteg az oldat elfogyasztása után kb. azonos mennyiségű vízzel utánöblített. Közvetlenül a radiojód-oldat bevétele előtt vizeletét ürítette. A fenti preparatum radioaktív tisztaságát az Atommag Kutató Intézet radiochemiai részlege papirkromatográfiás analízissel ellenőrizte.

Mérési módszereink: GM-csőves számláló-



1. ábra. Végablakos GM-cső geometriai elrendezése plexi- és ólomtokban.