

A Pécsi Orvostudományi Egyetem II. sz. Belklinikájának (Igazgató: Hámori Artúr dr. egyet. tanár) közleménye

Autoimmunisatio és vese*

Írta: HÁMORI ARTÚR dr.

Bevezetés

Az autoimmunisatiós hypothesis történelmében a vesével kapcsolatban két korszakot különböztethetünk meg: 1. Az elmélet kiteljesedése, 2. Az elmélet bukása. Ennek megfelelően referátumomat több részre kell bontanom. Az első rész foglalkozik az elmélet bizonyításával, a második a kritikájával és a harmadik a kompromisszummal, ami felfogásom szerint az aktuális koncepciót jelenti a vesepathológiában.

Schick (53) és Pirquet (43) már a századforduló idején állította klinikai megfigyelések alapján, hogy a scarlatnephritis allergiás reakció az infectióra. Azóta számos klinikai adatot gyűjtöttek össze az allergiás elmélet bizonyítására, ezeket most nem sorolom fel, de hangsúlyozom, hogy kivétel nélkül csak indirekt bizonyítékként értékelhetők. Így csak jóval később Masugi (33, 34) alapvető kísérletei nyomán vált világossá a körfolyamat lényege. A tüneteket az okozza, hogy antitestek tapadnak a veséhez. Masugi két típusban heterológ antiserumot állított elő a vese ellen. Ennek befecskendezése után olyan körkép fejlődött ki a kísérleti állatban, amely klinikailag és körbonctanilag híven utánozta az emberi glomerulonephritist. A Masugi- vagy nephrotoxikus nephritis jelentősége nagy. Ez volt az első allergiás-hyperergikus fenomén, amelyet a scarlat-, illetve postanginás nephritisszel azonosíthatunk, de a kísérleti eredmények közvetlenül nem vihették át az emberi pathológiára. Hogyan lesz a saját vese antigen? Ez a kérdés homályos maradt. Többen különböző állapotokon (nyúl és patkány) és különféle módszerekkel [praecipitációs próba (39), complementkötési reakció (54), colloidiümrezszeccsék agglutinációja (8)] egybehangzóan bebizonyították, hogy isoimmunisatio nem létezik a vesével kapcsolatban.

Az antigen-antitest reakció elektív lokali-

zációjának megértése szempontjából haladást jelentett az autoagressziós, illetve autoallergiás betegségek tanának kiépülése. Kítűnő magyarázatul szolgált, ezért elég sokan képviselték azt a nézetet — amint majd látni fogjuk —, hogy a glomerulonephritis is az olyan betegségek sorába tartozik, amelyeknek autoimmunisatio az oka. Mások rámutattak a bizonyítékok korlátozott értékére, és az antigen fizikai és kémiai tulajdonságában keresték a determináló lokalizációs factort. Magát a körfolyamatot az invers aktiv anaphylaxia alapján képzelték el a serumbetegség keletkezésének mintájára.

A kérdés ma sem tekinthető lezártnak. Ennek magyarázata nézetem szerint főleg két körülményben kereshető: 1. A vesegyulladás nem tartozik a könnyen bizonyítható allergiás betegségek közé. Az allergia kiváltó okát expositiós próbával, eliminációs próbával, vagy desensibilizálással nem állapíthatjuk meg. A streptococcus túlérzékenységet bizonyító bőrpróbát csak szóróanyagosan alkalmazták. Az allergia passzív átviteléről nem tudunk. 2. Különféle experimentális nephritiseket ismerünk: pl. Masugi-nephritis, Cavelti-nephritis, marhagammaglobulin-nephritis, marhaserumalbumin-nephritis, policarpin-nephritis stb., amelyeknek pathomechanizmusa egységesen nehezen értelmezhető. A synthesis bizonytalansága miatt az emberi betegség analógiájának kiválasztása nem könnyű, sőt az sem lehetetlen, hogy az emberi glomerulonephritis különböző típusainak pathogenesisise sem egészen egységes.

A típusos postinfectiós glomerulonephritisen kívül más allergiás reakció is lehetséges az emberi vesében. Így a serumbetegséghez társuló nephritis, az anaphylactoid purpurához társuló vesebántalom, továbbá különféle táplálék: elsősorban tej és tojás, végül a drogok nyomán a vesében kifejlődő allergiás megnyilvánulások. A nephrosis problémáját csak éppen említem. Az autoimmunisatio mindenekelőtt a postinfectiós glomerulonephritis keletkezését magyarázta.

* A Magyar Mikrobiológiai Társaság Immunológiai Sectiójának Szegedi Vándorgyűlésén 1959. január 23-án és a Dunántúli Belgyógyász Szakcsoport VII. Vándorgyűlésén 1960. június 3-án elhangzott referátum.

Az autoimmunizációs hypothesis bizonyítása a veseopathológiában

Schwentker és Comptoir (54) elsőként veti fel azt a lehetőséget, hogy a scarlatnephritis kórfolyamatában autoimmunizációs mechanizmus játszik szerepet. Az infectio korai szakában a keringő streptococcus-toxin a veseszövetet károsítja, de csak olyan mértékben, amely nem elegendő súlyosabb klinikai tünetek kiváltásához. A vörheny korai szakában csak az albuminuria szabályos. A vesék károsodása folytán a veseszövet baktérium-toxinnal egyesülve antigénné válik. A vesesejtek a specificus haptén-csoportot tartalmazza. A streptococcus-toxin, mint fajidegen fehérje lenne a hordozó. Az eredmény: komplett antigen. A test az új antigent a károsodás reparálása közben absorbeálja, mire megindul a specificus antitestek képződése a vese ellen. Az autocytoxinok a vesével reagálnak és teljessé teszik az acut haemorrhagiás nephritis klinikai és kórbontantani képét.

Kísérleteiket nyíltan végezték. Kimutatták, hogy olyan állapotokban, amelyeket homolog vese + strepto- vagy staphylococcus-toxinnal kezeltek, complementkötő antitestek képződnek. Ezek az antitestek in vitro reakcióba lépnek a homolog vesével. Veséből és agyból készült antigenellen abszorbtiós kísérleteket is végeztek. Ezek szerint legalább kétfajta antitest keletkezik: az egyik a vesére specificus, a másik nem. Vese ellen irányuló autoantitesteket találtak a legtöbb vörhenyes beteg, sőt néha egészséges emberek vérében is, mindenesetre alacsonyabb titerben.

A Cavelti házaspár (8) hasonlóképpen megállapította, hogy normalis nyulvese ellen a legérősebb antitestképződés akkor következik be, ha nyulakat nyulvese és megölt streptococcusok keverékkel immunizáltak. Kevésbé képződtek antitestek a vese ellen, ha nyulvesét Dick-toxinnal vagy staphylococcus-toxinnal kezelte. A vese ellen képződő antitestek elég nagy mértékben szerv-specificusak. Azonos eredmények érhetők el patkányon is.

Schwentker és Comptoir csak a vese-ellenes autoantitestek létezését kívánta bemutatni, a kísérleti kórkép ismertetésével adós maradt. A két Cavelti (6) patkányon bebizonyította, hogy az autonephrotoxin a kísérleti állat veséjével reagál, azt károsítja és olyan vesebajt okoz, amely minden tekintetben megfelel az emberi vesegyulladásnak. Megölt streptococcusokkal és átáramoltatott vértelen patkányvesével intraperitonealis immunizált patkányokat 4—10 napon keresztül. Az immunizálás megkezdése után általában 2—3 hét múlva albuminuria jelentkezett. A lappangás nyilvánvalóan annak az időnek felel meg, amely szükséges az autocytoxinok képződéséhez. A serológiai vizsgálatok az esetek egy részében korrelációt mutattak a vérben keletkező, in vitro bizonyítható vese-ellenes antitestek és a röviddel utána kitörő nephritis között. Az albuminuria haematuriával és a vesegyulladásra jellegzetes üledékkel járt együtt. Később a

chronicus stadium is kifejlődött, súlyos oedémával, ascitisszal, hypoproteinaemiával és súlyos lipaemiával, emlékeztetve az emberi nephrotikus tünetcsoportra. A klinikai képek típusos szövettani elváltozások felelnek meg. A kórfolyamat általában diffúz jellegű, és a glomerularis elváltozások feltűnően azonos mértékűek.

Később Cavelti (7) megvizsgálta a deszenzibilizáláson alapuló gyógyítás kérdését is és megállapította, hogy intraperitonealis adott homolog veseseimulsióval kivédhető a kórfolyamat (Streptococcus-veseantigen injekciók után csak veseseimulsió 16 napon keresztül.) Eredményeit úgy magyarázta, hogy a vese-ellenes antitestek kimerítése révén marad el a vesegyulladás. Szerinte megfontolás tárgyát képezheti emberi nephritis esetén is a deszenzibilizálás a glomerulusantigen kis adagjainak gyakori befecskendezésével.

Újabban Fröhlichnek és Presingernek (14) sikerült nyulakat immunizálni streptococcusok vízben oldódó frakciójával incubált nyúlvesepéppel. Az immunizálás kezdetétől számított 1—3 hét elteltével acut diffúz glomerulonephritis fejlődött ki.

Más szerzők is kimutatták vese-ellenes autoantitesteket és ezek következtében veselváltozásokat úgy, hogy a befecskendezett veseszövethez különböző adjuvánsokat adtak.

Maekawának (32) sikerült hordozó fehérjéhez kapcsolt organophosphatidokkal allergiás laesiókat arra a szervre irányítani, amelyből az organophosphatid származott. Így nephritist is előidézett. Hordozó fehérjének marhaserumot, kristályos tojásfehérjét, ascarisfehérjét vagy baktériumokat alkalmazott. Az állatok két injekciót kaptak. Vesegyulladás csak akkor keletkezett, ha senszibilizáláshoz és reinjekcióhoz a hordozót és az organophosphatidot használta, de phosphatid egyedül nem volt hatásos.

Fricknek (13) sikerült homolog veseszövet és megölt tuberkulózis bacillusok összekeverésével, a Freund-féle technika módján, patkányokban complementkötő veseantitesteket és súlyos vesekárosodást szabályszerűen előidézni. Az új kísérleti kórkép klinikailag és kórbontantailag olyan acut diffúz glomerulonephritistisnek felelt meg, amelynek nephrosos vonása van. Hasonló eredményeket érhetünk el akkor is, ha tuberkulózis bacillus helyett „Alt-Tuberculin“-t alkalmazunk.

Végül, legutóbb Vorlaender és Lühtrath (61) új szempontból erősítette meg állatkísérletekben a vese-ellenes autoantitestek pathogenetikai jelentőségét. Homológ vese-ellenes antiserumot állított elő oly módon, hogy homogénizált patkányvese konyhasós suspensióját megölt streptococcusokkal kapcsolt össze, Freund ismert módszerének alkalmazásával, és ezzel patkányokat immunizált. Megállapította, hogy a termelt homolog veseantiserum egyszeri i. v. befecskendezése fajazonos állaton a vesére irányítja a mesterséges intraperitonealis tuberkulózis injekciót.

Schwentker és *Compoier*, valamint *Cavelti* kísérletei nemcsak új irányú experimentális kutatást indítottak meg, hanem természetszerűleg hatással voltak a klinikai tudományra is. Az autoimmunisziós hypothesis mindenütt tért hódított. Ettől a felfogástól vezetettve többen keresték és meg is találták a vese ellen irányuló antitesteket a nephritis betegek serumában.

Az autoantitestek kimutatása metodikai kérdés. Konstans eredményeket két módszerrel értek el. Az egyik a colloidumrészesékek agglutinációja *Cannon* és *Marshall* (5) szerint, a másik a passzív haemagglutinációs módszer, amelyet *Middlebrook* és *Dubos* (36) vezetett be és *Boyden* (4) módosított.

Lange és *társai* (29) azt találták, hogy a normális vese ellen irányuló antitestek előfordulása nagy százalékban demonstrálható colloidium-módszerrel a nephritis minden stádiumában. Állandóan pozitív a vizsgált korai nephritis esetek 58%-a, a késői nephritis esetek 100%-a, míg a kontroll eseteknek csupán 6%-a. Az egészséges egyének serumában talált titer alacsony. Ezeket az adatokat az utánvizsgálók megerősítették, de azt is kimutatták, hogy a reakció nem eléggé specificus. Kítűnt, hogy a terhességi toxicosisban és malignus sclerosisban gyakran olyan magas a veseellenes autoantitestek titere, mint acut nephritisben. Ezenkívül különösen magas titer figyelhető meg congenitalis polycystás vesében és diabeteses glomerulosclerosisban szenvedő betegek serumában. Significans titer csupán a glomerulonephritis chronicus formakörében található (1, 2, 42).

Vorlaender (60) *Boyden*-módszerrel, évek során át gyűjtött gazdag klinikai anyagot, ami a legkülönbözőbb vesebetegségeket ölelte fel, azt állapította meg, hogy a pozitív serológiai leletek a vesebetegségeknek csupán relatív kis csoportjára korlátozódnak. Mégpedig mindenekelőtt a glomerulonephritis előrehaladottabb stádiumaira és az úgynevezett gócnephritisre. Kiemelte, hogy acut glomerulonephritisben is lehetnek pozitív serológiai leletek, de nem a betegség elején, hanem olyan időpontban, amikor a klinikai jelek már visszafejlődően vannak.

A vese-autoantitestek nem lehetnek sem szerv-, sem fajspecificusak. *Lippmann* és *társainak* (31) érdekes in vitro kísérletei szerint a nephritis betegek seruma gátolja a csirkesememphrosból készített explantatum növekedését és tubularis működését, valamint a csirkeembrió szívének és agyának növekedését. A kontroll serumok nem fejtenek ki gátlóhatást.

Az elmélet általánosítását *Kay* (25) kezdte meg. Szerinte a nephrotoxikus kacsasavóval oltott nyúlban kétfázisú mechanizmus alapján kell értelmezni a vesegyulladás keletkezését. A két-fázis-elméletet érték támadások, de, amint legutóbb *Tompával* és *Kádassal* (21) együtt kimutattuk, bizonyos megszorításokkal érvényes a *Masugi*-nephritis korai és késői típusára egyaránt. *Kay* szerint az első fázis a kacsában termelt specificus antitestek tapadására a nyúlveséhez. Ez még ártalmatlan kombináció. A vese-

gyulladás csak később, több napos lappangási idő után a második fázisban tör ki. A nyúl ez idő alatt a befecskendezett kacsasavó, mint idegenfehérje ellen antitesteket képez, amelyek kellő titer elérése után reagálnak a keringő és a veséhez kötött antigennel. *Kay* a nephrotoxikus nephritis mechanizmusát *Schwentker* és *Compoier* koncepciójának további bizonyítékként értékeli. A nephrotoxikus kacsasavóval mérgezett nyúlban az antigen a veseesetekhez immunológiai affinitása révén kötődik. Emberben a streptococcus infectio bizonyos termékei a veséhez tapadnak. Emberben és állatban több napos lappangási idő szükséges az antitestek képződéséhez. A nephritis akkor tör ki, amikor az antitestek reagálnak a vesesejtek fehérjéivel egyesült antigennel.

Később *Spühler* és *társai* (58) hasonlóképpen megkísérik az emberi és az összes kísérleti nephritis keletkezésének egységes magyarázatát. Lényegében *Kay* felfogását kiterjesztik az immun-nephritisre egész sorára (időközben kiderült, hogy különböző szerv-antigének, mint placenta, gyomor, aorta, tüdő felhasználásával nephrotoxikus serum termelhető idegen fajú állatban) és magát a *Cavelti*-nephritist kétszeres autoimmunisziós folyamattal magyarázzák. Feltételezik, hogy *Schwentker* és *Compoier* értelmében kialakított komplett antigenre kétféle antitest keletkezik. Először a nagyon specificus nephrotoxikus gammaglobulin, ami által létrejön az első antigen-antitest reakció, ez még nem okoz nephritist. Ehhez az szükséges, hogy újabb antitestképződés induljon meg most már az egész complex ellen, ami áll veséből, streptococcusból és az első számú autoantibestből. Szerintük ez a komplikált mechanizmus teszi érthetővé, hogy eddig csak speciális kísérleti körülmények között sikerült állatokon valódi glomerulonephritist kiváltani, és így bizonyára emberen is, különböző feltételeknek kell teljesülniük. Olyan faktorokról lehet szó, amelyek csak bizonyos alkalattal, vagy szerzett módon másképpen reagáló egyénekben fordulnak elő.

Az általánosításban legmesszebb megy el *Dameshek* és *Stefanini* (9), aki a vascularis allergiákat és immunoematológiai körképeket patogenetikai egységbe foglalja. Ismert jéghegyhasonlata szerint a betegségek: arthritis, nephritis, purpura, haemolytikus anaemia megfelelnek a jéghegy vízből kiálló csúcsainak, de miként az úszó jéghegy $\frac{9}{10}$ része alámerül a vízbe, akként az említett klinikai megnyilvánulások csak a könnyen felismerhető felszint jelentik, amely mögött disseminált lupus erythematosus és periarthritis nodosa lappang autoimmuniszió következményeként. Hasonló felfogást képvisel hazánkban *Petrányi* (41) is, aki szerint nem vagyunk képesek a különböző collagen betegségeket egymástól elválasztani. Nem tudjuk, vajon létezik-e a collagen csoporton belül erythematosusdeszhez tartozó és erythematosusdesz nem tartozó polyarthritis, illetve carditis, nephritis, serositis.

1955-ben kifejtettem, hogy az autoimmunisziós hypothesis kiegészítésre szorul: az auto-

antigenek kialakulása extrarenalis is elképzelhető (16). Korábban még Szegeden Oláhval (17, 18) együtt tanulmányoztuk a gastrotoxikus kacsasavó hatású nyulakra abban a reményben, hogy sikerül az emberi peptikus fekélynek megfelelő elváltozásokat előidézni. Várákozásunk ellenére csak multiplex vérző erosiók keletkeztek, viszont vesegyulladását kaptak az állatok. Ezek a leletek homlokegyenest ellenkeztek Masuginak (33, 34) a cytotoxinok specifikus természetéről vallott felfogásával. Mi a nem várt eredmények magyarázata? Az újabb irodalom áttekintésekor megállapítható, hogy az immunnephritisekre irányuló kutatás két irányban bontakozik ki: A kutatók egyik csoportja mind tökéletesebb módszerekkel bizonyítja annak az antigennek glomerularis eredetét, amely megindítja a nephrotoxikus serum termelődését. Mások ezzel szemben a legkülönbözőbb szervek felhasználásával heterológ vese-ellenes serumot termelnek (44, 55, 58, 59), sőt végül kiderült saját kísérleteink szerint, hogy a *Brown—Pearce*-carcinoma szervmentes metastasisainak felhasználásával is olyan antiserum termelhető kacsában, amely nephrotoxikus nyúlra (19). E látszólagos ellentétet az érantigenek szerepének felismerése oldja fel.

A glomerularis capillarisok antigen tulajdonságát mutatják az absorptiós kísérletek. *Solomon és társai* (56) szerint a patkányvese ellen irányított nyúlserum izolált glomerulusokkal kimeríthető. Ezzel egyértelműleg *Pressman és társai* (46) J^{131} -gyel jelezve a vese-ellenes serum globulin frakcióját, a veseről készült radio-autogramon megállapították, hogy a radioantitestek a glomerulushoz tapadnak specifikus módon. Hasonló eredmények érhetők el S^{35} -tel jelzett nephrotoxin alkalmazásával (12, 45), a fluoresszkáló antitestek technikájával (23, 38) és a capillarisok indukált aktivitásának tanulmányozásával *Jancsó-féle* endothel-jelenség (20). Nyilvánvaló tehát, hogy a szervekben és metastasisokban lévő, veseszövetnek megfelelő antigen, elnevezésünk szerint „heterotop antigen”, azonos a glomerularis-férféjével. A systemsás jellegű, vesén kívül helyezett antigen minden bizonnyal a capillarisok falának anyaga. Ez a legjobb magyarázata annak, hogy a vese és szervek azonos immunológiai folyamatot indítanak meg. Csupán az a részletkérdés vitatható, hogy a capillarisok falán belül az endothelsejt, vagy a basalis membrán teljesíti-e az antigenfunkciót. Újabbban a basalis membrán szerepe került előtérbe. *Krakower és Greenspon* (27) a kutyaglomerulust ultrahang segítségével alkotórészeire bontotta, a részeket differenciálcentrifugálással izolálta, és antigenitástukat tanulmányozta. Adatai szerint az izolált basalis membrán nedves súly alapján 20-szor, nitrogéntartalom alapján 50-szer hatékonyabb, mint a visceralis epithel- és endothelsejtek.

Mindezek alapján joggal tételezhető fel, hogy az autoantigen képződés streptococcus hatására nemcsak a vesében, hanem az elsődleges betegség (felső légúti fertőzés, orbánc stb.) helyén is megtörténhet. Az extrarenalis mechanizmus felülmúlhatja a renalis mechanizmust, mert a

streptococcus-toxinok maximális koncentrációban éppen az „első” megbetegedés helyén érinthetnek az érfallal. E koncepció szerint a glomerulonephritisen szereplő autoantitestek az általános capillaris rendszer ellen irányulnak. A capillaris-ellenes autoantitestek azért támadják meg elsősorban a vesét, mert kiválasztó szerv, és a glomerulusmembran absorbeálja az immunanyagokat a vérből a hatalmas átfolyás révén. Ismeretes, hogy a perctérfogat jelentékeny része esik a vesére. *Lass és Rimpau* (30) C^{14} -gyel jelzett INH eloszlását tanulmányozta egérben. Az INH befecskendezése után 45 perccel a következő sorrendben találta a radioaktivitást a nem elvéreztetett állat szerveiben: vese, lép, harántcsikolt izmok, szív, tüdő, agy, belek, máj és a bőr.

A változó koncepció természetesen az autoimmunizációs hypothesis végleges igazolásának függvénye, csak egyik lehetséges mechanizmusra utal és nem zár ki egyéb lehetőségeket.

Az autoimmunizációs elmélet kritikája a vese-pathológiában

A *Cavelti*-nephritis gondos utánvizsgálatok szerint nem reprodukálható, amint *Humphrey* (24), *Middleton és társai* (37), *Eohle és társai* (3) patkányon, *Peck és Thomas* (40) nyúlón, *Hedlund* (22) nyúlón és egérben megállapította. *Krecke* (28) összefoglaló cikkében hangsúlyozza, hogy a világirodalomban — nem tekintve az első közlést — egyetlen olyan cikk sem akad, amely hozná a *Cavelti*-nephritis histológiai bizonyítékait. Ehhez hozzátehetem, hogy egyetlen olyan szemléltető példát sem találtam a rendelkezésemre álló irodalomban, amely klinikai lefolyás szempontjából teljes biztonsággal igazolná az autoimmun kísérleti modell validitását. 1956-ban Amerikában tartott glomerulonephritis-symposionon a *Cavelti*-nephritis kérdésével nem foglalkoztak (11).

Az ellentétes eredmények oka, amint már *Middleton és társai* (37) is rámutattak, minden bizonnyal abban rejlik, hogy különböző factorok befolyásolják a kísérlet kimenetelét. Mindenekelőtt fontos a kísérleti állat fajtája. *Cavelti* a *Long—Evans* törzset használta. Bizonyos, hogy beltenyészéssel olyan törzseket nyerünk, amelyek genetikailag fogékonyak a glomerulonephritis iránt. Gondoljunk például *Kirschbaum*nak és *társainak* (26) beltenyészett egértörzsére, amelynek egyedei között gyakori a glomerulonephritis spontán előfordulása. Az oltóanyag tárolási hőmérséklete sem közömbös. *Sprunt és Dulaney* (57) megállapította, hogy a veseépítő-antigenitásának növekedése durván korrelációban áll a C^0 -on az autolysis fokával. Döntő factor minden bizonnyal a választott streptococcus törzs relatív virulenciája. A streptococcus virulenciája különböző feltételek közt változik, ezenkívül *Rammelkamp és Waever* (47, 48) kutatása óta tudjuk, hogy olyan streptococcus törzsek léteznek, amelyek gyakrabban okoznak nephritist, mint mások. Kiemelkedik „nephritogen” tulaj-

donságával a 12-es, a 4-es, a 25-ös és a 49-es (Red Lake) típus. Világos, hogy ezekkel kell dolgozni, figyelemmel arra, hogy még a 12-es típusnak bizonyult különféle törzsek „nephritogen” képessége sem azonos.

Az elmélet másik gyenge pontja, hogy vesantitesteket a legérzékenyebb módszerekkel sem lehet kimutani az emberi glomerulonephritis kezdetén. Ennek elvileg két magyarázata lehet: 1. Az autoimmunisatio oka a vesegyulladásnak. A vese-ellenes antitesteket azért nem lehet kimutatni a nephritis kitérőesek, mert elhasználódnak a vesében. 2. Az autoimmunisatio következménye a lobos szöveti elváltozásnak. Az első felfogás realitása több, mint kétséges. Hiszen a serumbetegség és az experimentális nephritis különböző típusainak tanulmányozása egyaránt arról győz meg, hogy a pathogen antitestek (praecipitinek az idegenfehérje ellen) megjelenése körülbelül egybeesik a morfológiai elváltozások kifejlődésével (10, 15, 25, 49). Ezért értendő, hogy a szerzők elég hosszú sora, élén Sarreval (50, 52) azt állítja, hogy a vese-autoantitesteknek nincs pathogen szerepük. Az autoimmunisatio a vese lobos folyamatait kísérő, jelentőség nélküli immunológiai fenomen.

Kompromisszum

Nehéz mereven tagadni az autoantitestek minden pathogen szerepét. Maga Sarre (51) is később merev álláspontját feladta, és 1958-ban már azt írja, hogy a kérdés nyitott. Amerikában ugyanis Merrill (35) bámulatosan szép terápiás kísérletekről számol be. Egyetűjű ikrekben sikeres veseátültetést végeztek chronicus nephritis miatt. Két esetben acut nephritishez társuló uraemia miatt végezték el a műtétet, de az átültetett vese is megbetegedett acut nephritisben. Egy esetben lupus erythematosushoz társuló vesebántalom volt az átültetés oka. Ebben az esetben is megbetegedett a transzplantált vese. A működő pathogen factor streptococcus-antigen, lupusantigen, de autoimmunisatio is lehetett.

Az irodalom tanulmányozásakor arra a következtetésre juthatunk, hogy egyetlen elmélet sem képes maradék nélkül megmagyarázni az allergiás vesebetegségek keletkezését, és egyetlen mechanizmus igazolása sem jogosít fel a másik lehetőség tagadására. Felfogásom szerint a vesegyulladás keletkezésében és lefolyásában (chronicus nephritis lassú progressiója és acut exacerbatioja) többféle allergiás mechanizmus működik közre: 1. streptococcus sensibilizatio, 2. invers aktív anaphylaxia, 3. autoimmunisatio. Csak azt nem tudjuk, hogy ezek egyszerre, vagy egymás után fejti-e ki pathogen hatásukat. A második lehetőség a valószínűbb. Nemrég közöltünk *Tompával* és *Kádassal* (21) együtt egy modellekísérletet, amely kétféle, egymás után kapcsolódó allergiás mechanizmus példjaként értékelhető. Önmagában hatástalan nephrotoxikus kacsasavóval nyulakat sensibilizáltunk, és kellő időteltével nem halálos anaphylaxiás shockot váltottunk ki. Az anaphylaxiás shock kirobban-

totta az addig lappangó kórfolyamatot, függetlenül attól, hogy normalis, vagy nephrotoxikus kacsasavóval történt-e a reinjectio. Hasonló felfogást képvisel *Pfeiffer* és *Bruch* (42). Szerintük az autoimmunisatio mechanizmus a vesegyulladás progressiójában játszik szerepet. Az acut nephritist a streptococcus fehérje és a specificus antitestek között lejátszódó reakció indítja meg, amely praedominans módon a vesére lokalizálódik. Miután az első stadium, a „csiraallergia” a fertőzés leküzdése révén lezáródott, a beteg a klinikai tapasztalatoknak megfelelően kigyógyul. De lehetséges az is, hogy a szerv sérülése kiváltja az autoantitestek képződését a beteg és most már autoantigenként ható saját vese-szövet ellen. Így jön létre a terápiásan többé már nem befolyásolható második stadium: a „szöveti allergizálás”. A vese-ellenes antitestek előidézik a átmenetet az acut nephritisből a chronicus fázisba, és végző fokon létrehozják a másodlagos zsu-gorvesést.

Összefoglalás

Az autoimmunisatio hypothesis a vesepathológiában is az antigen-antitest reakció elektív lokalizációjának egyik lehetséges magyarázata, de a bizonyítékok értéke vitás. A *Cavelti*-nephritis szabályszerűen nem reprodukálható, és vese-ellenes antitestek significans titerben csak a glomerulonephritis chronicus formakörében mutathatók ki. Aktuális koncepció: az autoimmunisatio a glomerulonephritis progressiójában játszik szerepet. Az autoantigen képződése extrarenalisan is feltételezhető. A nephrotoxikus serum fontos antigenforrása a glomerulus, de különböző szervek felhasználásával is nephrotoxikus serum termelhető idegen fajú állatban. A vesében és a szervekben létező közös antigen („heterotop antigen”) minden bizonnyal a capillarisok basalis membránja. Emberben a streptococcus-toxin az „első” megbetegedés helyén maximális koncentrációban érintkezik az érfallal és ezt sértve, vagy vele egyetűlve, teljes antigent képezhet. Eszerint a vese-ellenes antitestek általános capillaris „mérég”-nek tekinthetők. A capillaris rendszer ellen irányuló antitestek azért támadják meg elsősorban a vesét, mert kiválasztó szerv és a nagy átfolyás révén absorbeálja az immunanyagokat a vérből.

IRODALOM

1. *Bialestock*, D.: Med. J. Austral. 38. II, 842, 1951.
2. *Bialestock*, D.: Med. J. Austral. 40. I, 835, 1953.
3. *Bohle*, A., *Krecke*, H. J., *Kleinmaier*, H. és *Goergen*, K.: Arch. Kreislaufforsch. 21, 245, 1954.
4. *Bouden*, S. V.: J. exp. Med. 93, 107, 1951.
5. *Cannon*, P. R. és *Marshall*, C. E.: J. Immunol. 38, 365, 1940.
6. *Cavelti*, P. A.: Schweiz. med. Wschr. 76, 1082, 1946.
7. *Cavelti*, P. A.: I. Congr. Int. d'Allergie. 1952, 1095.
8. *Cavelti*, P. A. és *Cavelti*, E. S.: Arch. Path. 39, 148, 1945.
9. *Jameshek*, W. és *Stefanini*, M.: Med. Clin. N. Amer. 37, 1395, 1953.
10. *Diron*, F. J., *Vazquez*, J. J., *Weigle*, W. O. és *Cochrane*, C. G.: *Grabar*, P. és *Miescher*, P.: Immunopathologie c. m. b. Schwabe. Basel-Stuttgart, 1959, 305.
11. *Earle*, D. P. és *Seecal*, D.: J. chron. Dis. 5, 1, 1957.
12. *Fitzgerald*, P. J.: Cancer 5, 166, 1952.
13. *Frick*, E.: Z. Immun. forsch. 107, 411, 1950.
14. *Jrölich*, E. és *Prasinger*, M.: Z. Immun. forsch. 112, 232, 1955.
15. *Haen*, C. V. Z. és *Janeway*, C. A.: J.

exp. Med. 85, 571, 1947. — 16. *Hámori, A.*: Autoallergia-symposium. Budapest, 1955. — 17. *Hámori, A.* és *Oláh, F.*: Orv. Hetil. 91, 1455, 1950. — 18. *Hámori, A.* és *Oláh, F.*: Lancet I, 586, 1951. — 19. *Hámori, A.* és *Tompa, S.*: előkészületben. — 20. *Hámori, A.* és *Tompa, S.*: előkészületben. — 21. *Hámori, A.*, *Tompa, S.* és *Kádas, I.*: M. Belorv. Arch. 11, 173, 1958; Acta med. hung. 13, 111, 1959. — 22. *Hedlund, P.*: Scand. J. clin. lab. Invest. I, 351, 1949. — 23. *Hill, A. G. S.*, *Cruickshank, B.* és *Crossland, A.*: Brit. J. exp. Path. 34, 27, 1953. — 24. *Humphrey, J. H.*: J. Path. Bact. 60, 211, 1948. — 25. *Kay, C.*: Amer. J. med. Sci. 204, 483, 1942. — 26. *Kirschbaum, A.*, *Bell, E. T.* és *Gordon, J.*: J. lab. clin. Med. 34, 209, 1949. — 27. *Krakower, C. A.* és *Greenspon, S. A.*: Arch. Path. 51, 629, 1951. — 28. *Krecke, H. J.*: Münch. Med. Wschr. 97, 355, 1955. — 29. *Lange, K.*, *Gold, M. M. A.*, *Weiner, D.* és *Simon, V.*: J. clin. Invest. 28, 50, 1949. — 30. *Lass, A.* és *Rimpau, A.*: Tbk. arz. 9, 191, 1955. — 31. *Lippman, R. W.*, *Cameron, G.* és *Campbell, D. H.*: Proc. Nat. Acad. Sci. 36, 576, 1950. — 32. *Maekawa, M.*: I. Congr. Int. d'Allergie. 1952, 13. — 33. *Masugi, M.*: Beitr. path. Anat. 91, 82, 1933. — 34. *Masugi, M.*: Beitr. path. Anat. 92, 429, 1933/34. — 35. *Merrill, J. P.*: idéző *Sarre* (51) után. — 36. *Middlebrook, G.* és *Dubos, R. J.*: J. exp. Med. 88, 521, 1948. — 37. *Middleton, E. Jr.*, *Middleton, E. B.* és *Seegal, B. C.*: Arch. Path. 56, 125, 1953. — 38. *Ortega, L. G.* és *Mellors, R. C.*: J. exp. Med. 104, 151, 1956. — 39. *Parks, A. E.*, *Ethridge, C. B.* és *Taussig, B. L.*: Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 35, 418, 1936/37. — 40. *Peek, J. L.* és *Thomas, L.*: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 69, 451, 1948. — 41. *Petrányi, Gy.*: M. Belorv. Arch. II, 57, 1958; Acta med. hung. 12, 85, 1958. — 42. *Pfeiffer, E. F.* és *Bruch, H. E.*: Ergeb. inn. Med. N. F. 4, 670, 1953. — 43. *Piquet, C. v.*: Ergeb. inn. Med. 5, 459, 1910. — 44. *Polí, M.*: Arch. Sci. med. 96, 391, 1953. — 45. *Pressman, D.*, *Eisen, H. N.*, *Stiegel, M.*, *Fitzgerald, P. J.*, *Sherman, B.* és *Silverstein, A.*: J. Immunol. 65, 559, 1950. — 46. *Pressman, D.*, *Hill, R. F.* és *Foot, F. W.*: Science 109, 65, 1949. — 47. *Rammelkamp, C. H. Jr.*: J. chron. Dis. 5, 28, 1957. — 48. *Rammelkamp, C. H. Jr.* és *Weaver, R. S.*: J. clin. Invest. 32, 345, 1953. — 49. *Rother, K.*: Arch. exp. Path. 220, 448, 1953. — 50. *Sarre, H.*: verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1952, 144. — 51. *Sarre, H.*: Allergie und Asthma 4, 279, 1958. — 52. *Sarre, H.* és *Rother, K.*: Klin. Wschr. 32, 410, 1954. — 53. *Schick, B.*: Jahrb.

Kinderh. 65, Erg. Bd. 132, 1907. — 54. *Schwentker, F. F.* és *Comptoir, F. C.*: J. exp. Med. 70, 223, 1939. — 55. *Seegal, B. C.* és *Loeb, E. N.*: J. exp. Med. 84, 211, 1945. — 56. *Solomon, D. H.*, *Gardella, J. W.*, *Fanger, H.*, *Dethier, F. M.* és *Ferrebee, J. W.*: J. exp. Med. 90, 267, 1949. — 57. *Sprunt, D. H.* és *Dulaney, A. D.*: Federation Proc. 10, 419, 1951. — 58. *Spühler, O.*, *Zollinger, H. U.* és *Enderlin, M.*: Schweiz. Med. Wschr. 81, 904, 1951. — 59. *Strehler, E.*: Schweiz. Med. Wschr. 81, 104, 1951. — 60. *Vorlaender, K. O.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 202, 253, 1955/56. — 61. *Vorlaender, K. O.* és *Lüchtrath, H.*: Klin. Wschr. 34, 1069, 1956.

A. Хамори: Автоиммунизация и почка.

Dr. Artur Hámori: Autoimmunisation und Niere.

Verf. stellt fest, dass die Autoimmunisations-Hypothese auch in der Nierenpathologie eine Erklärungs-möglichkeit der elektiven Lokalisation der Antigen-Antikörper-Reaktion ist, deren Beweisgründe jedoch noch zweifelhaft sind. Die *Cavelli-Nephritis* ist nicht regelmäßig zu reproduzieren, und Nierenantikörper sind in signifikantem Titer nur im Formenkreis der chronischen Nephritis nachweisbar. Eine gegenwärtig annehmbare Vorstellung wäre nach Verf., dass eine Autoimmunisation bei der Progression der Glomerulonephritis eine Rolle spielen mag. Die Autoantigenbildung ist auch extrarenal denkbar. Die wichtigste Antigenquelle des nephrotischen Serums ist wohl der Glomerulus, aber nephrotische Seren können in art-fremden Tieren auch mittels verschiedener Organe hergestellt werden. Das sowohl in der Niere, als auch anderen Organen vorhandene gemeinsame Antigen („heterotopes Antigen“) ist offenbar die Basalmembran der Kapillaren. Beim Menschen treffen die Streptokokken-Toxine in maximaler Konzentration am Ort der „ersten“ Krankheit auf die Gefäßwände, welche sie lazieren oder sich mit ihren Eiweißen vereinigen ein Vollantigen bilden. Danach sind die Nierenantikörper als allgemeine „Kapillargifte“ zu betrachten. Die gegen das Kapillarsystem allgemein gerichteten Antikörper greifen deshalb die Niere in erster Linie an, weil diese als Ausscheidungsorgan durch die mächtige Durchströmung die Immunstoffe aus dem Blute absorbiert.

Pécsi Orvostudományi Egyetem Kórbontani Intézete (Igazgató: dr. Rományi György egyetemi tanár) és a Kaposvári Kórház (Igazgató: dr. Arató Miklós) Belgyógyászati Osztálya (Főorvos: dr. Wirth Ferenc) közleménye

Porphobilinogen és delta-aminolaevulinsav excretio vizsgálata latens porphyriás betegekben

Irtá: KELÉNYI GÁBOR, ARATÓ MIKLÓSNÉ, BUDA BÁLINT és ORBÁN ISTVÁN

A porphyrinek biosynthesisének vizsgálata kiderítette, hogy egyszerű vegyületekből, glicinből és „activ“ borostyánkősavból (succinyl-coenzym A) épülnek fel. A bioszintetikus folyamat kezdetén az említett előanyagokból δ -aminolaevulinsav (ALA) keletkezik, majd 8 molekula ALA kondenzálódásából 4 molekula porphobilinogen (PBG) keletkezik. Az enzimatikusan irányított folyamatok utolsó előtti fázisában több, itt nem részletezett reactio során 4 molekula PBG a nyolc carboxyl csoporttal bíró, nem fluorenszkáló uroporphyrin előanyaggá, uroporphyrinogénné alakul, melyből oxydálás útján uroporphyrin, decarboxylálás és oxydálás útján pedig a megfelelő alacsonyabb carboxyl számú porphyrinogen (corpo-, protoporphyrinogen), illetve porphyrin keletkezik [Bogorad (1), Granick és

mtsai (2), Neuberger és mtsai (10), Rimington és mtsai (11), Shemin és mtsai (14), Wittenberg (18)]. Az I. ábra porphyrin biosynthesis folyamatát tünteti fel vázlatosan, az egyes szakaszokat katalizáló enzimekkel.

A porphyrin biosynthesis láncolatának és az ebben szereplő enzimeknek felismerése után nyílt lehetőség a porphyrin anyagcsere körös viszonyainak mélyrehatóbb elemzésére. A legújabb vizsgálatok alapján például valószínűnek tűnik, hogy a ritka kongenitális, erythrooetikus porphyria oka a porphobilinogénisomerase hiánya a csontvelő normoblastjainak egy részében. Új utakat nyitott a porphyrin biosynthesis folyamatában felismert két előanyag, az ALA és a PBG vizsgálata a különböző porphyriákban. Kiderült, hogy az egyaránt hepaticus eredetű