

A desoxycorticosteron acetat és a cortison hatása kutyák atophanfekélyére*

HÁMORI ARTUR dr., NEHES TIRAMÉR dr., ILLYÉS TIBOR dr.

Kähler és Fleckenstein (11) 1942-ben mellékleteként írta le, hogy a perocorten elősegíti a hepatogen fekélyek gyógyulását. Azóta többen tanulmányozták a DOCA hatását a pepticus fekélyre emberben, és általában kedvező eredményekről számoltak be (3, 4, 8, 12). De akadnak olyan szerzők is, akik szerint a DOCA terapiás értéke nagyon korlátozott (9). A klinikai megfigyelések értékelése nehéz. Az eredmények statisztikailag nem biztosítottak, ehhez nagyon sok eset szükséges a betegség nagy spontán gyógyulási hajlama miatt. Mély penetráló fekélyek az esetek kétharmadában 80%-ában begyógyulnak placebo terapiára, klinikai milliőben (5).

Az ACTH és a cortison az általános felfogás szerint pepticus fekély esetén ellenjavallt, mivel ennek következtében a betegség aktív szakba mehet át, és gyakori a vérzés és a perforatio. Különböző szerzők szerint a fekély a cortison terapia alatt 3—8%-ban fordult elő. Szandzeiss és társai (13) cortisonnal kezelt rheumás esetekben 3,5%-ban találtak fekélyt. Ez az érték elveszti jelentőségét, ha összevetjük Bószernek (1) a praehormonalis érában gyűjtött adataival. Szerinte rheumás betegek között cortison kezelés nélkül is 4,5%-ban fordul elő gastroduodenalis fekély.

Ebben a munkában a klinikai megfigyelések alapján feltételezhető DOCA és cortison antagonizmust kísérleti feltételek között kívántuk tanulmányozni atophanfekélyen kutyákban.

Módszer

Kísérleteinkben a simultán controlokkal együtt összesen 58 kutyát használtunk fel. Az atophanfekélyt Van Wagoner és Churchill (14) módszere szerint idéztük elő. Az állatokat izoláló ketrechesben tartottuk, és klinikai moslékkal etettük. A kezelést az atophanmérgezéssel egy időben kezdtük meg. A DOCA (a Kőbányai Gyógyszerárnyaggyár Decosteron készítménye) napi adagja 0,5 mg/kg, a cortison napi adagja 5 mg/kg im. A 22. napon, 24 órával az utolsó étkeztetés után, az életben maradt kutyákat intracardialisan befecskendezett chloroformmal megöltük, majd azonnal felboncoltuk, és kórszövettanilag feldolgoztuk. Az időközben elhullott állatok leleteit is értékeltük. A fekélyeket planimetriáisan ábrázoltuk. Eredményeinket táblázatokban foglaltuk össze.

Az esetet a legnagyobb elváltozás alapján minősítettük. A széles gombostűfejnű exulceratiókat kis fekélyeknek, a lenesényi fekélyeket közepes nagyságúknak értékeltük. A lenesényinél nagyobb elváltozásokat a nagy fekélyek csoportjába soroltuk. Külön jeleztük a gyomorban és a nyombélben talált elváltozásokat.

Eredmények

Az 1. táblázatunk mutatja 18 atophannal és 18 atophan + decosteronnal kezelt állat bonctani leletét. Feltűnő, hogy a DOCA-val kezelt csoportban egyetlen duodenalis fekély sem fordul elő. A gyomorban levő nagy fekélyek száma pedig lényegesen kisebb, mint a control csoportban. A gastritis és a duodenitis gyakoriságát a kezelés nem befolyásolta.

* A Milnói Nemzetközi Steroid Kongresszuson 1962-ben elhangzott előadás alapján.

DOCA hatás az atophanfekély kifejlődésére

Beavatkozás	Esetek száma	Negatív lelet	Elváltozás helye	Gyulladás	Fekély		
					kis	közép	nagy
Atophan	18	0	gyomor	6		5	10
			patkóbél	11		2	7
Atophan + Doxosteron	18	0	gyomor	10	5	2	3
			patkóbél	10			

2. táblázat

Cortison hatás az atophanfekély kifejlődésére

Beavatkozás	Esetek száma	Negatív lelet	Elváltozás helye	Gyulladás	Fekély		
					kis	közép	nagy
Atophan	10	0	gyomor	5		1	7
			patkóbél	3		1	4
Atophan + Cortison	13	2	gyomor	5			9
			patkóbél	5			3

A 2. táblázat a cortison hatását mutatja atophannal mérgezett kutyákban. A fekélyek egyszerű minősítése alapján nincs lényeges különbség a kezelt és a kezeletlen csoport között, de planimetriás ábrázolás szerint 12 esetből 5 esetben az atophanfekély különleges méreteket ért el cortison hatására. Perforatio szempontjából nem volt különbség a két csoportban. Különös, hogy a cortisonnal kezelt csoportban két esetben teljesen ép gyomrot találtunk.

Planimetriás vizsgálataink eredményeit a 3. és 4. táblázatban foglaltuk össze.

Leleteink alapján megállapítható, hogy a DOCA és a cortison ellentétes értelemben befolyásolja az atophanfekély kifejlődését kutyákban. A DOCA a gyomorban gátolja, a duodenumban pedig teljesen megakadályozza az exulceratósít. A cortison az esetek közel felében súlyosbítja a kórfolyamatot. A különleges nagy fekélyeket nem kísérte gastritis.

Az atophan eredetű gastritis és kifekélyesedés viszonyát két felvételen mutatjuk be. Az első ábrán figyeljük meg az antrum pylóri súlyos haemorrhagiás gyulladását fekély nélkül, a második ábrán a nagy fekélyt gastritis nélkül.

Megbeszélés

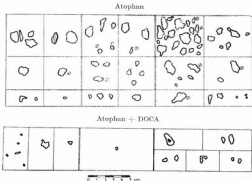
Berti—Riboli és Belgrano (2) mellékvesekéreg vizes kivonatok, B és C vitamin együttes hatását tanulmányozta kutyák atophanfekélyére, és kedvező eredményekről számolt be. Ezek a szerzők a complexus-therápia és a kémiaiilag

kellőképpen nem tisztított kivonat miatt nem voltak abban a helyzetben, hogy a kedvező hatást egyetlen anyagra vezessék vissza. Kísérleteink szerint nyilvánvalóan mineralocorticoid-hatásról volt szó.

A DOCA hatását pharmacológiai effectussal magyarázzuk. Az emberi fekélybetegség nem tekinthető hiánybetegségnek. Az Addison-kór eseteiben és a mellékvese kiirtás nyomán állatokban nem keletkezik szabályszerűen pepticus fekély. A bemutatott adatok szerint pedig a DOCA nem képes a gyomorban teljesen meggátolni az atophan ulcerogen hatását.

DOCA hatás az atophanfekélyre. *Planimetriás ábrázolás*

3. táblázat



Megjegyzés: D duodenalis fekély. Árnyékolt terület a perforatio helye.

Mind ezekből következik, hogy a mineralocorticoid secretio fontos, de nem döntő tényező a gyomor exulceratióinak megakadályozásában.

Számos szerző azt találta, hogy a vagus átvágása után különböző állatokban különböző gyakorisággal fekélyek keletkeznek a gyomorban. *Hidmori és Ársai* (6, 7) megállapították, hogy vagotomia + atophan hatására óriási gyomorfekélyek keletkeznek kutyában. Ezekből a megfigyelésekből következik, hogy a vagus a gyomorfalli eutrophiáját biztosítja. Mai tudásunk szerint tehát a gyomorban két védekező mechanizmus tételvezhető fel: 1. idegi természetű, a vagus útján és 2. hormonális, a mellékvese mineralocorticoid secretiója révén.

A cortison fokozhatja a kísérleti atophanfekély progressióját, de ártalmas hatása az esetek felében nem érvényesül, sőt kivételesen ép maradhat a gyomor, ha — felfogásunk szerint — a defensív mechanizmus erőteljes.

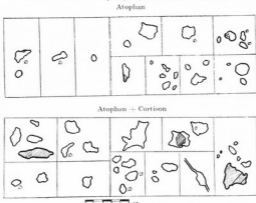
Állatkísérleteink eredményei klinikai megfigyelésekkel összhangban arra utalnak, hogy a mineralocorticoid és a glucocorticoid secretio viszonya jelentős tényező az emberi fekély keletkezésében és lefolyásában.

Kísérleteink ezenfelül megvilágítják a gastritis és a pepticus fekély kapcsolatát. A bemutatott adatok szerint sem a DOCA, sem a cortison nem

befolyásolja lényegesen a gastritist, illetve duodenitist. A nyálkahártya lobos elváltozása minden csoportban azonos mértékben fordult elő, noha a DOCA és a cortison ellenkező hatást fejtett ki az atophanfekély keletkezésére. Ebből következik, hogy a gastritis és a gyomor exulceratiója két egymástól független mechanizmus eredménye. *Konjécsy* (10) állította leghatározottabban, hogy

J. táblázat

Cortison hatás az atophanfekélyre. Planimetriás értékelés



Megjegyzés: D duodenalis fekély. Árnyékoltt terület a perforató helye.

az emberi fekély a gyulladás talaján fejlődik ki. Mi úgy gondoljuk, hogy a két gyomorbetegség viszonya olyan, mint az arteriosclerosis és az arteriális hypertensio kapcsolata. Nagyon gyakran együtt vannak, de külön-külön is előfordulhatnak, mert a két kórfolyamat lényege nem azonos.

Összefoglalás

1. A DOCA teljesen megakadályozza az atophanfekély kifejlődését a duodenumban, és gátolja a gyomorban. A gastritis és a duodenitis gyakorisága a DOCA-val kezelt és nem kezelt csoportban azonos.

2. A cortison ártalmatlan hatása az atophanfekélyre csak az esetek 40%-ában mutatható ki. A kivételesen nagy fekélyek nem társulnak okvetlenül gastritisszel.

3. Következésképpen, a vér mineralo- és glucocorticoid koncentrációjának viszonya jelentős — bár nem döntő — szerepet játszik a pepticus fekély keletkezésében. A DOCA kedvező befolyását pharmacológiai hatásnak kell tekinteni. A gastritis és a pepticus fekély független mechanizmus alapján alakul ki.

Irodalom

1. Bauer, W.: Proceedings of the Conference on the effects of Cortisone, Merck and Co, 59, 1951.
2. Bert-Riboli, R. és Belgano, F.: Azione protettiva sulla mucosa gastrica dell'associazione di acido ascorbico, aneurina e cortina nell'ulcera gastrica sperimentale. *Accademia Medica (Genova)*, 54, 192, 1939.
3. Biró, L. és Nagy, Gy.: Beziehungen zwischen Ulkuskrankheit und Nebenniere. *Gastroenterologia*, 76, 169, 1950/51.
4. Demslé, M. és Gyap, F.: La cortine dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal. *Praxis (Bern)*, 82, 517, 1943.
5. Hámosi, A., Kevégyi, A. és Szemes, T.: A gyomorfekély spontan gyógyulása. *Orvostud. Kézl.*, 5, 434, 1944.
6. Hámosi, A., Szemes, K. és Betégyi, G.: A nervus vagus kikapcsolásának hatása a kutyák atrophafekélyére. *Magy. Belorv. Arch.*, 4, 102, 1951.
7. Hámosi, A., Szemes, K. és Betégyi, G.: Effect of vagus exclusion on the atrophic (cinchophen) ulcer of dogs. *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1, 139, 1950.
8. Kapp, H.: Zur Therapie des Ulcus ventriculi et duodeni. *Gastroenterologia*, 71, 283, 1946.
9. Kirsner, J. B. és Palmer, W. L.: Treatment of peptic ulcer. Current concepts. *Amer. J. Med.*, 29, 793, 1960.
10. Knäuper, G. E.: Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürbildung im Magen und Duodenum. *Ergebn. inn. Med. Kinderh.*, 37, 184, 1930.
11. Köllér, F. és Fleckenstein, A.: Ulkusbehandlung mit Paracetol. *Dtsch. med. Wochr.*, 68, 476, 1942.
12. Reichold, E.: Mitteilung über Erfahrungen in der Nebennierenrindenhormonbehandlung des Ulcus ventriculi et duodeni. *Med. Klin.*, 39, 616, 1943.
13. Sanderson, D. J., Saltstein, H. C., Scheinberg, S. R. és Parbo, A.: Hormone studies in peptic ulcer. *J. Amer. med. Ass.*, 144, 1436, 1950.
14. Van Wagener, F. H. és Churchill, T. P.: Production of gastric and duodenal ulcers in experimental cinchophen poisoning. *J. Amer. med. Ass.*, 99, 1859, 1932.

A. Хажори д-р, Т. Немеш д-р и Т. Илйеш д-р: Влияние кортизона и дезоксиацетата кортизона на атрофическую язву собак.

Дока полностью препятствует развитию атрофической язвы в 12-перстной кишке, и замедляет развитие в желудке. Частота гастрита и дуоденита в группе леченных и не леченных с Дожой одинакова.

Вредное влияние кортизона на атрофическую язву обнаруживается только в 40% случаев. Особенно большие язвы не возникают временно гастритом.

Следовательно, отношение концентрации минералов и глюкокортикоидов крови играет значительную роль — хотя не решающую — в возникновении пептической язвы. Благоприятный эффект Дожа является фармакологическим. Образование гастрита и пептической язвы происходит по разному механизму.

Hámosi, A., Nemes, T. and Illyés, T.: Effect of deoxycorticosterone acetate and cortisone administration on the development of cinchophen ulcer in dogs.

1. DOCA prevents completely the development of cinchophen ulcer in the duodenum and inhibits it in the stomach. The same incidence of gastritis and duodenitis has been found in both with DOCA treated and untreated groups.

2. The harmful effect of cortisone on the cinchophen ulcer has been observed only in 40 per cent of the cases. The exceptionally large ulcers are not necessarily concomitant with gastritis.

3. Therefore the relation between mineralo- and glucocorticoid blood level may have some — but no decisive — role in the development of the peptic ulcer. The favourable effect of DOCA is to be considered as a pharmacological effect. The gastritis and the peptic ulcer develop on the basis of different mechanisms.

A. Hámosi, T. Nemes and T. Illyés: Über die Wirkung des Deoxykorticosteronacetats und des Kortisone auf die Entstehung des Atrophengeschwürs bei Hunden.

1. Durch DOCA wird die Entstehung des Atrophengeschwürs im Duodenum vollkommen verhindert und im Magen gehemmt. Die Häufigkeit der Gastritis und der Duodenitis ist in der mit DOCA behandelten und in der nicht behandelten Gruppe die gleiche.

2. Die schädliche Wirkung des Kortisone auf das Atrophengeschwür kann nur in 40% der Fälle nachgewiesen werden. Die ausserordentlich grossen Geschwüre sind nicht unbedingt mit Gastritis vergesellschaftet.

3. Folglich spielt das Verhältnis der Mineralo- und Glukokortikoid Konzentrationen des Blutes eine bedeutende — obzwar nicht entscheidende — Rolle in der Entstehung des peptischen Geschwürs. Der günstige Einfluss des DOCA ist als pharmakologische Wirkung zu betrachten. Die Gastritis und das peptische Geschwür entwickeln sich auf Grund voneinander unabhängiger Mechanismen.

Az Orvostudományi Intézet I. sz. Belsőgyógyászati Tanszékének közleménye

Emberi izom cukorfelhasználásának in vitro vizsgálata diabetesben

HAGYAR IMRE dr., LEHOCEKY DESSŐ dr., MÁRTON ISTVÁN dr.

A nagy mennyiségű insulinra szoruló és nehezen beállítható cukorbetegek számának növekedése és a diabetes pathogenesisének kutatásában az insulin ellenanyagának mind nagyobb szerephez jutása elkerülhetetlenül teszi cukorbetegekkel és cukorbetegségekkel foglalkozó kutató számára annak a vizsgálatát, hogy milyen tényezők szabják meg cukorbetegek serumában és szöveteiben a cukor felhasználását.

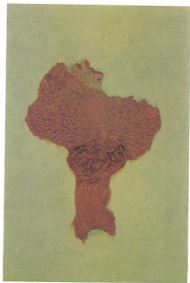
A cukorbetegek különböző klinikai típusa, a nagyon különböző insulin-szükséglet és különösen az a körülmény, hogy igen sok cukorbeteg szorul sokkal több insulinra, mint amennyi a saját pankreasának feltételezett egészséges insulintermeléséből, illetve e termelés elmaradásából következnek, bizonyossá teszi, hogy vagy a szervek, elsősorban az izomzat cukorfelhasználásában, vagy az insulin ellen ható humorális vagy akár szöveti tényezőkben kell az egyes cukorbetegek között, illetve az egészséges egyén és a cukorbeteg közti különbséget keresni.

E különbségek megfigyelése céljából emberi izomszövet és patkány diaphragma cukorfogyasztását vizsgáltuk egészséges egyének és különböző cukorbetegek plazmájának hatására. Éhgyomri plazmát, dextrosefogyasztás utáni nagy insulin tartalmú plazmát, az esetleges ellenanyagok hatásának csökkentése céljából hígított plazmát, és insulinnal kiegészített plazmát használtunk fel, izomkísérletekben a vizsgált egyén, pl. cukorbeteg saját plazmáját és idegen plazmát. A kísérletek egy részében a patkány-diaphragma helyett emberi izom darabjait használtuk fel, hogy az így nyert cukorfogyasztási értékeket cukorbeteg izmával vizsgált értékekkel hasonlíthassuk össze.

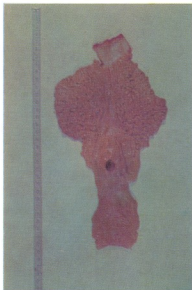
Módszer

120—140 g-os azonos nemű, laboratóriumi fehérpatkányokat 20 óráss éheztetés után használtuk fel a kísérletekhez. Decapitálással történt megölés után a szokásos preparálással nyert diaphragmát jéges fürdőben fiziológiai konyhasóoldathoz helyeztük 20—30 percre. Ugyanígy jártunk el a mindkét nembeli különböző életkorú, anyagcserebetegségben nem szenvedő duodenum-fekély és cholelithiasis miatt műtetre került betegek musculus rectus abdominisből kimetszett izomdarabbal is. A műtét minden esetben inhalációs narkózisban történt. Az izomdarabot a sebész a műtét kezdetén metszette ki.

A vizsgált cukorbetegeken helyi érzéstelenítésben izombiopsia történt ugyanacsk a m. rectus abdominis szövetéből. A helyi érzéstelenítőszer hatásának megítélésére a műtétek alkalmával nyert izomdarabok kimetszése előtt is ugyanolyan novocainfiltratio történt, mint az exsizio alkalmával, továbbá olyan kontrollvizsgálatokat is végeztünk, hogy a nyert izomdarabokat novocainfürdőbe áztattuk a kísérlet elvégzése előtt.



1. ábra. Haemorrhagids antrum gastritis atrophus + DOCA-val kezelt kutyában



2. ábra. Nagy gyomorfelely atophan + cortisonnal kezelt kutyában.
A nyálkahártya általános ép