

# XVI. EXPERIMENTÁLIS GLOMERULONEPHRITIS

HÁMORI ARTÚR

A legtöbb belgyógyászati vesebetegségnek ismerjük a kísérleti modelljét. Ebben a fejezetben azokkal a kísérleti kórképekkel foglalkozunk, amelyek az emberi posztinfekciós glomerulonephritis, illetve az idiopathiás nephrotikus syndroma keletkezését világítják meg.

## KÍSÉRLETI NEPHRITISEK

### MASUGI- VAGY NEPHROTOXIKUS NEPHRITIS

Mint Rieder és Balzer összefoglaló munkájából kitétnik, Masugi előtt senkinek sem sikerült kísérletesen diffúz glomerulonephritist előidézni. Az alkalmazott módszer sémája: „A” típusú állat veséjével immunizáljuk a „B” típusú állatot, és az immunizálás befejezése után a „B” típusú állat savóját befecskendezzük egy „A” állatba.

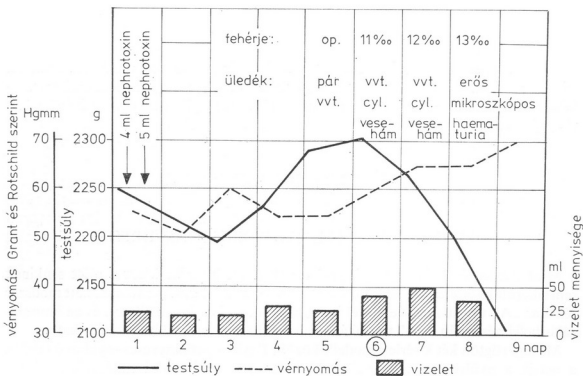
Masugi rögtön két kísérleti modellt közölt. Egyik a patkányvese—nyúlsavó (1933), a másik a nyúlvese—kacsasavó (1933—34) kombináció. Mai tudásunk szerint a kétféle kombináció a Masugi-nephritis két típusát példázza. A patkány betegsége az *azonnali* típusnak, a nyúl betegsége a *késlekedő* típusnak felel meg. A nyúl betegsége azért késik, mert a kacsa rossz serum-termelő állat és a citotoxikus kacsasavó gyenge. Ma már látjuk, hogy Masugi a nyúlvese—kacsasavó kombinációit tévesen választotta, de éppen ez a hiba volt a siker záloga. A nyúl nephritise jellegzetes lappangási idejével nagyon hasonlít az emberi betegséghez. A kórszövettani elváltozások is egyeznek. Azt lehetne mondani, hogy az emberi glomerulonephritisről készített gyorsított filmfelvétel.

A 95. ábrán láthatjuk, hogy a proteinuria a nephrotoxin befecskendezése után hat nap múlva jelentkezett. Ez a betegség lappangási ideje. A vörheny-nephritis lappangási ideje sokkal hosszabb, általában három hét, de lehet hat hét is. A proteinuria súlyosabb, mint az emberi betegségben: macrohaematuria nem fordul elő, de a microhaematuria jelentős lehet.

**Iniciális stádium.** Hemprich, Weise és mások munkájából tudjuk, hogy a kórfolyamat a glomerulusokban stasisig fokozódó hyperaemiával kezdődik. A glomeru-

lus-membrán jelentős megvastagodása elektronmikroszkóppal a nephrotoxin befecskendezése után már hat óra múlva kimutatható (Piel és mtsai), mi pedig azt találtuk, hogy a glomerulus endothel-sejtjei közvetlenül a nephrotoxin befecskendezése után aktiválódnak és átalakulnak tárolósejteké, nyilván az antigén—antitest reakciót követő hisztaminfelszabadulás nyomán (Hámori és Tompa).

**A vese denerválásának hatása a kórfolyamatra.** A Masugi előtti érában Volhard és Fahr vitája állt az érdeklődés előterében. Volhard (1931) a glomerulusok sajátságos vértelenségét a beidegzett arteriolák görcsével magyarázta, míg Fahr (1925) elsődleges



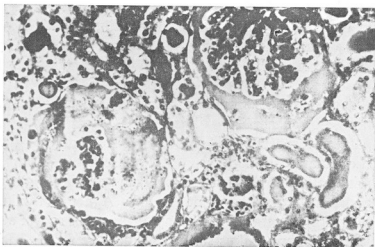
95. ábra. A késlekedő típusú Masugi-nephritis kifejlődése (Hámori után)  
Nyúlvese—kacsavasavó kombináció

gyulladásra gondolt. A vitát azoknak a szerzőknek a vizsgálatai döntötték el, akik a vese denerválásának hatását tanulmányozták a kísérleti nephritis kifejlődésére. Ilyen kísérleteket végeztünk mi is (Hámori és Korányi, 1938), körülbelül velünk egyidőben angol szerzők (Arnott és mtsai, 1937) és később Sarre és Wirtz (1942). Kiderült, hogy az arteria renalis denerválása nem akadályozza meg a vesegyulladást, csupán a kórfolyamat tünetszegényebb lesz. Elmarad az oliguria és az anuria. A vérnyomás nem emelkedik olyan magasra, mint a kontroll állatokban, de fehérjevétel és vizeletelés jelentkezik. Az állatok a nephrotoxin erősségéhez képest vagy meggyógyulnak, vagy uraemiában elpusztulnak. Kórszövettani vizsgálatok szerint a denervált vesében a hyperergiás gyulladás összes jelei megtalálhatók (96. ábra). Féloldali denerválás esetén mindkét vese megbetegszik az operált és a nem operált oldalon egyaránt.

**A folyamat kinetikája.** Az antigén—antitest reakció *in vivo* néhány perc alatt lezajlik. A kísérleti vesegyulladás majdnem teljesen meg lehet akadályozni, ha a nephrotoxikus savó befecskendezése alatt a vese-arteriákat 15—25 percre leszorítjuk. Egyoldali leszorításakor „féloldali” glomerulonephritis fejlődik ki, jeléül annak, hogy a másik vese rövid időn belül megkötötte az antiserumot (Sarre és Wirtz). Kvantitatív precipitációs módszerrel sikerült kimutatni, hogy a nephrotoxikus kacsasavó iv. befecskendezése után a nyúlveseellenes antitestek már 10—12 perc múlva eltűnnek az áramló vérből (Rother).

**Kétfázisú mechanizmus.** Masugi szerint az antigén a vese *in situ* és az antitesteket készen visszük be a nephrotoxikus serummal. Az antigén—antitest reakciónak ez a formája Masugi eredeti kifejezése szerint a vese fordított allergiája. Kay kísérleteinek

eredményeiből arra következtethetünk, hogy a késlekedő típusú nephrotoxikus nephritis kórfolyamatában két fázist kell élesen megkülönböztetnünk. Első fázisban közvetlenül a nephrotoxin befecskendezése után a specifikus immunglobulin a veséhez kötődik, a második fázis a nephritis kitörésével esik egybe. Kay szerint a nephrotoxikus kacsasavó antitestei a nyúlvesével ártatlan kombinációt képeznek. A nephritis kitörését lappangás után az okozza, hogy a recipiens nyúl a kacsasavó mint idegen fehérje ellen antitesteket képez és ezek kellő



96. ábra. Masugi-nephritis a vese denerválása után (Hármori és Korányi után)

Endothel-proliferatio, fehérjezsadtmány és vörösvértestek a toküregében, cylinderek a tubulusok lumenében. Nyúlvese—kacsasavó kombináció

titer elérése után reakcióba lépnek a keringő és a veséhez kötött kacsafehérjével.

Ez a koncepció azon az alapvető megfigyelésen nyugszik, hogy a proteinuria a nephrotoxin befecskendezése után csak akkor jelentkezik, amikor a kacsasavóval szemben termelt precipitinek titere elérte a maximumot. A nephrotoxin befecskendezése előtt alkalmazott egésztest-röntgenbesugárzás kivédi a nyulak Masugi-nephritisét és a precipitinképződést a kacsasavó ellen. Mindezek alapján a röntgensugár kedvező hatása annak tulajdonítható, hogy meggátolja a kórfolyamat második fázisát kiváltó antitestek képződését. Cortison nagy adagjaival, ACTH-val, hypophysis-implantációval, prednisolonnal és triamcinolonnal elért kedvező terápiás eredmények hasonlóképpen magyarázhatók.

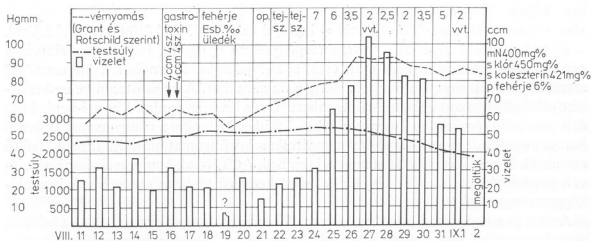
A vese és a nephrotoxin kapcsolata nem lehet ártatlan kombináció. Bár az iniciális proteinuria több napot késik, a glomerulonephritis kitörését a praeproteinuriás vérnyomás-emelkedés és némelyik esetben akár anuriáig fokozódó korai retentio alapján előre várhatjuk. Ennek figyelembevételével a Masugi-nephritis késlekedő típusa két

patogén antigén—antitest reakció egymás utáni kapcsolódásának következménye: az első fázis (heterológ fázis) passzív inverz anaphylaxiának, a második fázis (autológ fázis) aktív inverz anaphylaxiának felel meg.

A 6—10 napos lappangási idő kutyán is megfigyelhető, ha a nephrotoxint tyúkból termeljük. Mindazonáltal Kay felfogását nem lehet alkalmazni módosítás nélkül a nephrotoxikus nyúl-serummal kezelt patkányokra vagy nephrotoxikus nyúl-serummal kezelt kutyákra. Ilyen kombinációkban a veseelváltozások és a tünetek a serum befecskendezése után azonnal megjelennek.

**A serum-complement csökkenése.** A nephrotoxikus nephritisben a serum complement-tartalma csökken vagy eltűnik, mégpedig az azonnali típusban azonnal, de a késlekedő típusban csak a nephrotoxikus serum befecskendezése után 5—10 nap múlva, kb. egy nappal a betegség klinikai megnyilvánulása előtt. A complement-csökkenés *in vivo* lejátszódó antigén—antitest reakció jeleként értékelhető. A complement-csökkenés akkor is bekövetkezik, ha izolált patkányvesét friss patkány-serummal átáramoltatva a serumhoz patkányvese-ellenes nyúl-serumot adunk. Ez a kísérlet direkt bizonyítéka annak, hogy a complement-kötés helye a vese (Lange és mtsai).

**A glomerularis basal-membrán antigén-tulajdonsága.** *In vitro* és *in vivo* ki lehet mutatni, hogy a nephrotoxikus nyúlsavó nem okoz nephritist patkányon, ha előzetesen patkányvesepéppel abszorbeáljuk. Nem az egész vese szövet rendelkezik azonban azonos antigéntulajdonsággal. A vesekéreggel hatékonyabb antiserum állítható elő, mint velővel. Pontosabban, egészen specifikusan, a glomerulus olyan antigén, amely a nephrotoxikus serumot kiváltja. A nephrotoxikus serum glomerularis szövetet kimeríthető, míg tubularis anyag vagy más szövet abszorpciós kísérletekben hatástalan. A nephrotoxikus serum képződésére fontos antigén forrása tehát a glomerulus. A glomerulusokat ultrahang és differenciálcentrifugálás segítségével alkotórészeire bontották és megállapították, hogy az antigén a basal-membránban koncentrálódik, míg a tok parietalis lemezei, a magvak és a cytoplasma-nukleoproteinek nem teljesítenek antigénfunkciót. Az izolált basal-membrán a nedves súly alapján 20-szor, a



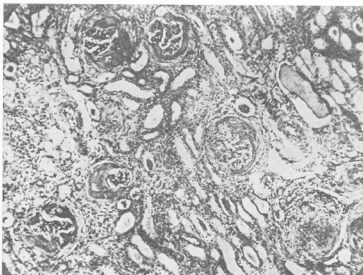
97. ábra. Gastrotoxikus serum-nephritis kifejlődése (Hámori és Oláh után)  
Nyúlgyomor—kacsasavó kombináció

nitrogéntartalom alapján 50-szer aktívabb, mint a visceralis epithel- és endothel-sejtek (Krakower és Greenspon). Több szerző megkísérelte, hogy igazolja, tisztítsa és azonosítsa azokat a nephrotoxikus antigéneket, amelyek a glomerularis basal-membránban helyezkednek el. Megállapították patkányban, hogy az antiserum termelését a glomerularis basal-membránban levő glikoproteid indítja meg, amely szialsavat és aminocukrot tartalmaz.

**Extrarenalis szervantigénnel termelt heterológ antiserumok hatása.** Nem várt eredmény: nemcsak a vese, hanem más szervek is olyan antitestek képződését indíthatják meg, amelyek végső fokon glomerulonephritishez vezetnek.

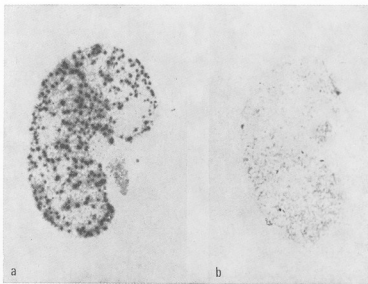
Masugi módszerével glomerulonephritist lehet előidézni tüdő, placenta, aorta és a mi kísérleteink szerint gyomorfal alkalmazásával (97. és 98. ábra). Ezekből a kísérletekből az a következtetés vonható le, hogy a különböző szervekben léteznek egy olyan antigén, amely azonos a glomerulus-fehérjével. Az ubiquitær jellegű extrarenalis antigén minden bizonnyal a capillarisok basal-membránja. Ebből következik, hogy a heterológ nephrotoxikus antitestek a systemás capillarisok ellen irányulnak. Ezek után nem meglepő, hogy létezik Goodpasture-syndroma: a nephritishez társuló haemorrhagia a tüdőben és

Schö:lein—Henoch-purpura nephritisszel vagy nephritis nélkül. A Goodpasture-syndromát joggal tekinthetnénk úgy, mint



98. ábra. Gastrotoxikus serum-nephritis (Hámori és Oláh után)

Exsudatív és proliferatív folyamat az összes glomerulusokban

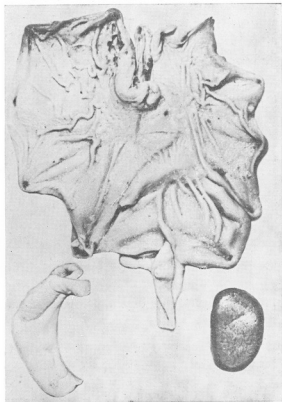


99. ábra. Veséről készült radioautogram (Pressman, Hill és Foote után)

a: Az egérnek egérveseellenes radioantiserumot fecskendeztek be; b: az egérnek egérvaseellenes radioantiserumot fecskendeztek be

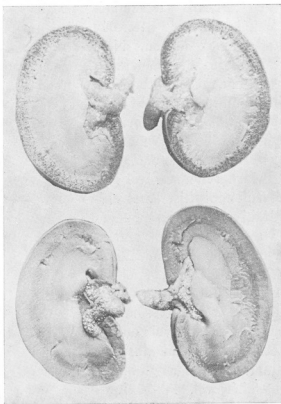
„haematuria” a tüdőben, a Schönlein—Henoch-purpurát pedig mint „haematuria” a bőrben. A vese általában azért betegszik meg predomináns módon, mert a hatalmas plasma-átáramlás következtében abszorbeálja a capillaris-ellenes antitesteket.

Megemlítjük, hogy boncolás alkalmával némi valószínűséggel visszakövetkeztethetünk az alkalmazott antiserum eredetére a specifikus extrarenalis laesiók alapján. Pl. gyomorelleses serum hatására multiplex vérző eróziók keletkeznek a gyomorban, tüdőellenes serum lobos jellegű akut pneumopathiát idéz elő.



100. ábra. Tárolási kísérlet a Masugi-nephritis akut stádiumában (Hámori és Tompa után)

A serum-termelő állat: kacsa, a kísérleti állat: nyúl. Az 1%-os zselatinnal stabilizált tus a reticuloendothelialis rendszeren kívül kizárólag a vesében rakódik le. *Fenn:* a felvágott gyomor, *lenn:* balra a here, jobbra a vese



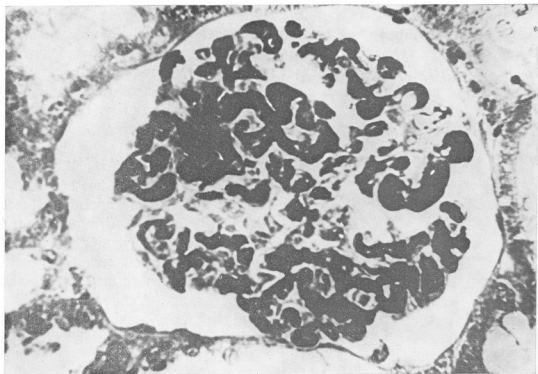
101. ábra. Tustárolás a glomerulusokban (Hámori és Tompa után)

*Fenn:* az akut nephrotoxikus nephritis kitörésekor, *lenn:* a kontrollnyúl veséje

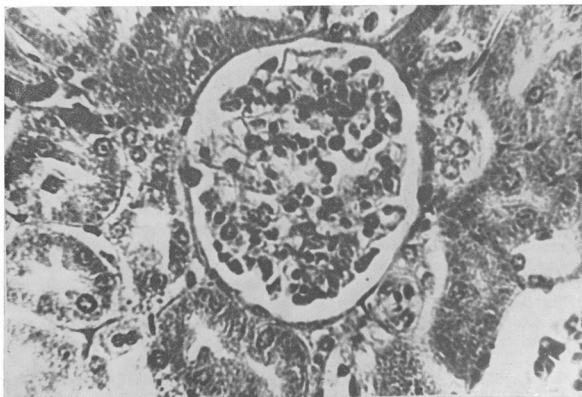
**Az antigén—antitest reakció lokalizációjának demonstrálása.** A nephrotoxikus nephritis modelljén sikerült először a glomerulusokban lejátszódó antigén—antitest reakciót demonstrálni. Erre több lehetőség kínálkozik:

1. *Izotópmódszer.* Pressman és mtsai  $^{131}\text{I}$ -gyel jelezték az egérvese-ellenes nephrotoxint, és a radioaktív antiserumot befecskendezték egy egérbe. A veséről radioautogramot készítettek (99. ábra).

2. *Jancsó-féle tusmódszer.* Mi arra gondoltunk, hogy az antigén—antitest reakció nyomán hisztamin szabadul fel; ennek következtében a kiserek endothelje átalakul

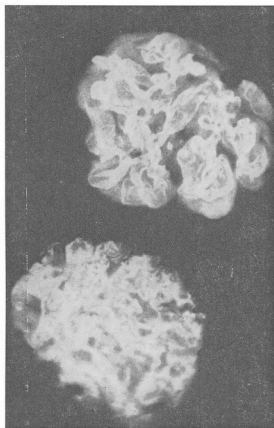


102. ábra. A tus fixálódása a glomerulus-endothelhez a nephrotoxin befecskendezése utáni első órákban az AAR-t követő hisztamin-felszabadulás jeleként (Hámori és Tompa után)



103. ábra. A kontroll állat glomerulusa (Hámori és Tompa után)

tárolósejteké. Kísérleteink praenephritisben és a nephritis korai szakában igazolták fel:evésünket. Az iv. befecskendezett tus a reticuloendothelialis rendszeren kívül kizárólag a vesében rakódott le (100. ábra). A glomerulusok tüszúrásnyi fekete pontokként tűntek elő (101. ábra). A tus a glomerulus-endothelhez fixálódott (102. ábra); a kontroll kezeletlen nyúl glomerulusában nem rakódott le a tus (103. ábra) (Hámori és Tompa).



104. ábra. Immunfluoreszcens technika (Ortega és Mellors után)

A veseellenes antitestek főleg a glomerulusok basal-membránjához tapadnak. Patkányvese—nyúlsavó kombináció

matikus reticulum kitágult cisternájában levő basal-membránszerű anyagban koncentrálódik patkányban. Mások ugyanezzel a módszerrel nyúlban azt figyelték meg, hogy a ferritinnel jelzett antitestek a lamina densa mindkét oldalán a kevésbé sűrű zónában koncentrálódnak és kisebb mennyiségben az endothel- és epithel-sejtekben található. A 105. ábrán látjuk, hogy az iv. befecskendezett ferritinnel kapcsolt nephrotoxikus antitestek főleg a glomerularis basal-membrán endothelialis oldalán helyezkednek el. Lényegében hasonló eredmények érhetők el peroxidáztechnikával.

**Kémiai mediátorok.** A nephrotoxikus nephritis patogenezisében szerepet játszó vegyi mediátorokról aránylag keveset tudunk. Dickhoff nephrotoxikus kacsasavóval oltott nyulakban megállapította, hogy injekció közben és röviddel azután a hisz-

3. **Immunfluoreszcens technika.** A kísérlet menete: patkányvese ellen nyúlban antitesteket termelnek. Nyúl-serum ellen antitesteket termelnek kecskében, és ezeket az antitesteket kapcsolják fluoreszcinnel. Befecskendezik a nephrotoxikus nyúlsavót a patkányba, és azután a vese-metszeteket fluoreszcinnel kapcsolt és nyúlfehérje ellen termelt kecskeantitestekkel kezelik. A fluoreszcens-mikroszkópban látszik — mint a 104. ábra mutatja —, hogy az antitestek a glomerulus basal-membránjához tapadnak. Megfelelő technikával sikerült a második, az idegen fehérje ellen képződött „autogén” antitesteket is kimutatni (Ortega és Mellors). Ezzel a Kay-féle kétfázisú teória lényeges feltétele teljesült az azonali típusú nephrotoxikus nephritis patogenezisében is. A befecskendezett idegen fehérje a glomerulushoz kötődve még 90, mások szerint még 290 nap múlva is változatlanul jelen volt.

4. **Ferritintechnika.** Az elektronsűrű ferritinnel jelzett antitestek lokalizációja elektronmikroszkóppal is vizsgálható. Ezzel a módszerrel Andres és mtsai azt találták, hogy a nephrotoxin a glomerularis basal-membránban és az endoplas-



taminszint emelkedik a vérben és a vizeletben egyaránt, sőt a vese vénás vérének hisztamintartalma három-négyszerese a normális értéknek. Ennek megfelelően a vérnyomás ebben a fázisban csökken, kb.  $\frac{1}{4}$  óráig. Újabb adatok szerint a szabad hisztamin kiválasztása a vizeletben két időpontban nő: 1. közvetlen a nephrotoxin befecskendezése után, 2. a nephritis kitörésével egy időben. A közben eltelt lappangási



105. ábra. Ferritin-technika (Vogt, Bockhorn, Kozima és Sasaki után)

A ferritinmolekulák a basal-membrán endothelialis oldalán halmozódnak fel. Patkányvese—nyúlsvó kombináció

időben a hisztaminértékek normálisak. Ezek a leletek megerősítik a Kay-féle hipotézist.

Az antihisztaminok hatása változó: a kórfolyamatot az antazolin kedvezően befolyásolja, míg a promethazin sokkal kevésbé hatásos vagy hatástalan. Kísérleteink szerint a nagyon hatékony antihisztamin-készítmény, a chlorprophenpyridamin maleat nem védi ki a nephrotoxikus nephritis kifejlődését.

Hawkins és Cochrane arra hívja fel a figyelmet, hogy akut nephrotoxikus nephritisben polymorph magvú leukocyták halmozódnak fel a glomerulusban, és savanyú proteázok (katepszinek), illetőleg kationos proteinek révén súlyosan károsítják a basal-membránt. Eredményeiket értelmezve arra gondolnak, hogy a különböző immunológiai betegségekben ez a közös végső patológiai történéis, amely a szöve-

teket károsítja. Az antigén—antitest reakció megköti a complementet az érfalban és erre kemotaktikusan odavonóznak a polymorph magvú leukocyták. Decomplementált patkányokban csak nagyon nagy adag nephrotoxikus nyúlsavó hatására alakul ki némi glomerularis sérülés. Ha a C3-at kobraméreggel kimerítjük, akkor védelmet nyerünk antiglomerularis basalmembrán-antitestek ellen, mert elmarad a polymorph magvú fehérvérsejtek glomerularis felhalmozódása. Ezzel szemben a terminalis complement komponensek nem játszanak nagy szerepet az allergiás glomerularis sérülésben, mert a congenitalisan C6-deficiens nyulak érzékenyek a nephrotoxikus serum ártalmas hatására.

**A koagulációs rendszer mediátorfunkciója.** Megállapították, hogy Masugi-nephritisben a glomerulusokban fibrin csapódik ki. A fibrinszálakat az endothel-sejtek tárolják (Vassali és McCluskey). A fibrinkicsapódás heparin vagy dikumarin-készítmény hatására elmarad és a proliferatív elváltozások nem fejlődnek ki. Laboratóriumi tesztekkel kimutatható, hogy a hypercoagulabilitás már a késlekedő típusú nephrotoxikus nephritis lappangási idején kialakul (Boros, Hámori és mtsai). Mindezekből következik, hogy a hypercoagulabilitás a betegség kardinális tünete és a fibrintárolás indítja meg a proliferációt a glomerulusokban. A sejt-proliferáció a fibrin és fibrintermékek eltakarításával kapcsolatos munka-hyperplasia alapján értelmezhető.

A nephrotoxikus vagy Masugi-nephritis mély betekintést enged az emberi glomerulonephritis keletkezésébe, de olyan mesterséges körülmények között játszódik le, amelyek emberben nem képzelhetők el.

## AUTOIMMUN-NEPHRITIS

Emberben lehetséges mechanizmus az autoimmunizáció. Az első kísérleti kórképet Cavelti írta le. Patkányokat megölt Streptococcusokkal és homolog patkányvesével intraperitonealisan immunizált. Az autoantitestek olyan vesebajt idéztek elő, amely minden tekintetben megfelelt az emberi akut és krónikus glomerulonephritiseknek. A Cavelti-nephritis gondos utánvizsgálatok szerint nem reprodukálható.

Más szerzők veseellenes autoantitesteket és ezek következtében veseelváltozásokat úgy idéztek elő, hogy a befecskendezett veseszövethez Freund-adjuvanst adtak. Seblay fulminans glomerulonephritist idézett elő birkában úgy, hogy ember, majom, patkány, nyúl vagy kutya veséjéből készített glomerularis basal-membránt komplett Freund-adjuvanssal kevert össze és ezzel immunizálta a kísérleti állatokat. Autoimmun glomerulonephritist úgy is lehet birkában előidézni, ha az immunizáláshoz emberi tüdőt és Freund-adjuvanst használnak. Az autoimmun nephritis passzív transzferje a beteg birka vagy nyúl serum-antitesteivel lehetséges normál homolog recipiensre. Majmon a betegség enyhébb. Markowitz és mtsai glomerulonephritist tudtak előidézni rhesus-majmokon human glomerulus oldható frakciójával, amely a 12-es típusú Streptococcus oldható frakciójához hasonlított. Az aktív és passzív immunizáció egyaránt sikeres volt.

Többen megfigyelték fajidegen serumok, különösen nagyadag lósvaó iv. befecskendezésének hatását nyúlban, és ezzel a módszerrel különböző százalékban írtak le vascularis laesiókat, köztük nephritist és periarteritis nodosát is. Ma már tudjuk, hogy az antigénfunkciót főleg a *gamma-globulin* teljesíti. A gammaglobulin-nephritis legtöbb nyúlban kiváltható nagy adag marhaserum-gammaglobulin egyszeri intravenás befecskendezésével. Egy héttel a befecskendezés után akut proliferatív glomerulonephritis fejlődött ki (Hawn és Janeway). Kristályos marhaserum-*albuminnal* főleg cardiovascularis laesiókat lehet előidézni, bár nephritisszel is találkozunk. Feltételezték, hogy a két antigén közt fennálló kémiai különbségek határozzák meg az idegen fehérje megtapadásának helyét a szöveti sejtekben és okozzák a hyperergias válasz eltérő lokalizációját.

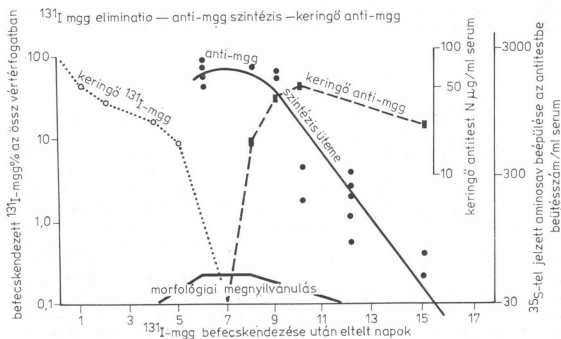
Gammaglobulin-nephritisben a serum-complement títere csökken. A változás szorosan összefügg az antigén vérből való eltűnésével és nem következik be, ha az antitestképzést röntgenbesugárással vagy mustárnitrogénnel megakadályozzuk.

Már a 30-as évek elején különböző élő és elölt baktérium iv. befecskendezésével megkísérlelték kísérleti nephritist előidézni, de típusos kórkép nem fejlődött ki. Ma már tudjuk, hogy *nephritogen Streptococcusok* léteznek. Pl. a 12-es típus, de ennek az alkalmazásával sem sikerült majmokon, nyulakon és egereken az emberi betegséghez hasonló kórképet előidézni. Újabbban japán szerzők egy nagy nephritis-járványban izolált 6-os és 12-es típusú Streptococcusokat nyulak paranasális sinusába oltották és ezáltal súlyos infekciót idéztek elő. A kísérleti állatok egy kis részében diffúz glomerulonephritis fejlődött ki. Ezeket az eredményeket mások is megerősítették. Megállapították, hogy akut glomerulonephritisben szenvedő betegekből kitenyészett A-csoportbeli Streptococcusokkal beoltott nyulakban 8 nap — néhány hét elteltével az infekció kezdetétől számítva jelentős proteinuria és haematuria jelentkezett, 106 állat közül 22-ben. Az anatómiai elváltozások hasonlítottak az akut vagy recurrens emberi glomerulonephritisre. Kellő idő múltán néhány állatban olyan elváltozások fejlődnek ki, amelyek megfeleltek az emberi krónikus glomerulonephritisnek. Az idegenfehérje-nephritis keletkezését kétféle mechanizmussal értelmezték:

1. *Inverz anaphylaxia*. Kellett szerint a glomerulonephritis úgy keletkezik, hogy a Streptococcus-toxinok megtapadnak a vesében és a szervezet antitesteket képez, amelyek reakcióba lépnek a veséhez kötött idegen fehérjével (reversed anaphylaxia). E felfogás szerint tehát nem az antitesteknek, hanem éppen fordítva, az antigének sejtekhez való kötődése jelenti az első mozzanatot az allergiás történésemben. Valóban, Kaplan kimutatta, hogy a Streptococcus M-fehérje, tehát a típuspecifikus Streptococcus-antigén már egy órával a befecskendezés után demonstrálható fluoreszcens technikával az egér-glomerulusban. Kísérleteihez 1-, 5-, 12- és 19-es típusú Streptococcus-törzseket használt.

2. *Oldható antigén—antigéntest komplexek patogén szerepe*. Dixon és mtsai a serum-nephritiseket újabbban ezzel a mechanizmussal értelmezik. Kísérleteiket a következőképpen végezték: nyulakat <sup>131</sup>I-vel jelzett marha-gammaglobulinnal iv. szenzibilizálták, és azután <sup>35</sup>S-tel jelzett aminosavak felvételének mérésével vizsgálták az antitestképződést. Eredményeiket a 106. ábra összegezi. Látjuk, hogy a keringő antigén a befecskendezés utáni ötödik napon rohamosan kezd eltűnni a vérpályából, ugyan-

akkor indul meg az antitestek képződése. Az antigén ebben a helyzetben antigéntúl-súlyban találkozunk az antitestekkel és oldható antigén—antitest komplexek alakulnak ki. Az antigén immunológiai eliminációja az idegen fehérje befecskendezése után az 5—7. napon történik meg és így egybeesik a jellegzetes morfológiai elváltozások (proliferáló glomerulonephritis, arteritis, endocarditis, ill. valvulitis) kifejlődésével. Ebből következik, hogy az antigén—antitest reakció nem a laesio helyén, hanem a vérpályá-ban zajlik le. A véráramban alakulnak ki azok a mérgező komplexek, amelyek fel-tehetően még keringés közben, majd lerakódva az érfalba ingert jelentenek és meg-indítják a szervezet anaphylaxiás válaszát.



106. ábra. Immunológiai és morfológiai történések  $^{131}\text{I}$ -gyel jelzett marha-gammaglobulin befecskendezése után nyúlban (Dixon, Vazquez, Weigle, Cochrane után)

Valóban McCluskey és Benacerraf oldható antigén—antitest komplexekkel, amelyeket *in vitro* készített el, akut glomerulonephritist és serum-betegséget váltott ki egérben. A patogén komplexeket úgy állította elő, hogy nyúlban tyúkovalbumin-ellenes, ill. marhaserumalbumin-ellenes savót termelt és ehhez adta a megfelelő antigént az immunológiai ekvivalencia figyelembevételével. Pontosabban: mindkét rendszerben biztosította az antigéntúl-súlyt. Ez azért nagyon fontos, mert különben precipitátum keletkezik, ha antigént adunk antiserumhoz. Az immuncomplexek minden bizonnyal a tárolás jelensége alapján rakódnak le, éppen úgy, mint az exogén kolloid, a tus. Joggal feltételezhető, hogy a patogén komplexek hisztaminliberátorként viselkednek a glomerulusban, aktiválják a glomerularis endothel-sejteket, amelyek a komplexeket a vérpályából eliminálják. Másik lehetőség, hogy a complement-aktiválás fokozza a vascularis permeabilitást, ami megkönnyíti az antigén—antitest komplexek lerakódását a glomerulusokban.

# KÍSÉRLETI NEPHROSISOK

## AMINONUKLEOZID-NEPHROSIS

A különböző mérgekkel előidézhető „nephrosisok” csak annyiban érdekesek, amennyiben ilyen mérgezések emberben is előfordulnak, pl. szublimátmérgezés, különben távoli modellek. Puromycin aminonukleozid-származékának befecskendezésével patkányon olyan kísérleti kórkép idézhető elő, amely klinikailag és kórbontanilag egyaránt híven utánozza az emberi lipoid-nephrosist (Frenk és mtsai). Az aminonukleozid-nephrosis a szekunder aldosteronizmus tanulmányozására is nagyon alkalmas, de nehéz szoros kapcsolatba hozni az emberi megbetegedéssel.

## NEPHROTOXIKUS SERUM-NEPHROSIS

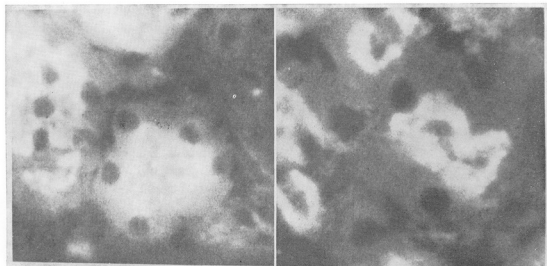
Farr és mtsai közölték először, hogy rendkívül erős és nagy adag nephrotoxinnal kezelt patkányokban jelentős proteinuria, hypoproteinaemia, hypercholesterinaemia és oedema fejlődik ki az injekció után néhány nap múlva. Heymann és Lund azt találta, hogy Long-Evans patkánytörzsön heterológ nephrotoxikus serum befecskendezése után olyan kórkép fejlődik ki, amely minden tekintetben utánozza a gyermekek nephrotikus szindrómáját. Később megállapították, hogy a patkányokon kétféle vesebetegség idézhető elő: 1. glomerulonephritis, ha a nephrotoxikus serum adagja kicsi, 2. igazi nephrosis, ha a nephrotoxikus serum adagja nagy. Eredményeik alapján arra gondoltak, hogy a nephritis és nephrosis etiológiája azonos, de a patogenezis különböző. Többen megállapították, hogy nyulakon is előidézhető nephrosis, ha a kísérletekhez kölyökállatokat használnak. Paunz a nephrotoxikus kacsasavóból a nyúl basal-membránja ellen irányuló antitesteket extrarenalis szövetrel abszorbeálta. Ilyen kísérleti feltételek mellett a tubularis epithel-sejtek ellen irányuló antitestek aktivitása változatlan maradt. A szeparált nephroepitheliotoxikus antitestek befecskendezése után felnőtt nyulakban is nephrosis (nephroepitheliotoxikus nephritis) fejlődött ki. Nephrotoxikus nephrosisban a beteg glomerularis basal-membrán kémiai összetételét elemezték és megállapították, hogy a fokozott permeabilitást a molekuláris szinten történt organizációs változásnak kell tulajdonítani.

## AUTOIMMUN NEPHROSIS

Heymann és mtsai arról számoltak be, hogy homológ és autológ veseszuszpenzióval és komplett Freund-adjuvanssal immunizált patkányokban olyan kórkép fejlődik ki, amely az emberi nephrotikus szindrómára emlékeztet. Azonos eredmények érhetők el patkányban akkor is, ha tengerimalac, nyúl vagy emberi veseszuszpenziót kevernek össze Freund-adjuvanssal és ezzel immunizálnak. Máj, tüdő, izom, bél és placenta kevésbé hatásos a nephrosis előidézése szempontjából, mint veseszövet. Interkurrens fertőző betegségben meghalt nephrotikus gyerekek veséjét is felhasználták ilyen kísérletekben és megállapították, hogy az antigenitás hasonló volt az egészséges veséhez.

Ezzel szemben az experimentális nephrosis gyakorisága sokkal kisebb volt az olyan állatokban, amelyeket idiopathiás krónikus nephritisben elhaltak veséjével immunizáltak. Az aminonukleozid-nephrosisban, autoimmun-nephrosisban és nephrotoxikus serum-nephrosisban szenvedő patkányok veséjével kezelt patkánycsoportban a betegség jelentősen ritkábban fordult elő, mint abban a csoportban, amelyik egészséges veséket kapott. Következésképpen, a beteg vese antigenitása megváltozott vagy csökkent.

Normális patkányvesével immunizált patkányok sera indirekt fluoreszcens technikával vizsgálva megfesti a proximalis tubularis epithel-sejtek periluminális



107. ábra. Immunfluoreszcens felvétel (Heymann, Grupe, Hunter, Camma, Hackel, Cuppage és Weinberg után)

Normális patkányvesével immunizált nephrotikus patkány serumát normális patkányveséből készült metszetre rétegezték és a reakciót indirekt immunfluoreszcens technikával mutatták ki. Látjuk, hogy a proximalis kanyarulat csatornák epithel-sejtjeinek periluminális része festődött meg (balról). Hasonló reakció figyelhető meg, ha a patkányt normális nyúlvesével immunizáljuk (jobbról)

részét. A glomerulus nem festődik (107. ábra). Ebből következik, hogy az elsődleges immunológiai válasz olyan antitesteknek a termelése, amelyek a patkány proximalis tubularis sejtjeinek kefeszegélye ellen irányulnak. Ennek következtében keringő endogén antigén—antitest komplexek alakulnak ki, amelyek a glomerulusban felhalmozódnak és sértik a basal-membránt. Végeredményben krónikus membranás glomerulonephritis fejlődik ki. A kórfolyamat lényegében autológ immun-complex eredetű nephritisnek felel meg.

Az antoimmun nephrosist patkányban meg lehet előzni ACTH vagy Cortison alkalmazásával.

A nephrotikus patkányból nyert nyirokcsomósejtek vagy lépsejtek befecskendezésével a betegség átvihető patkány-recipiensre. A transzferjelenségben graft-versus-host reakció vagy a recipiens sejt aktív immunizációja az átvitt antigén által játszhat szerepet.

## A KÍSÉRLETI KÓRKÉPEK VISZONYA AZ EMBERI MEGBETEGEDÉSEKHEZ

A kísérleti modellek bemutatása után felmerül a kérdés: melyik az „igazi”? Igazi nincs. Mégis felfogásom szerint a nephrotoxikus kacsasavóval oltott nyúl modellje áll legközelebb az emberi megbetegedéshez. Mindenekelőtt azért, mert legjobban illusztrálja az emberi glomerulonephritis bonyolult immunológiai mechanizmusát. Egyébként a kísérleti kórképek az emberi betegség kórfolyamatának csak egy-egy láncszemét világítják meg, ill. különböző patogenetikai lehetőségekre hívják fel a figyelmet. A kísérleti bizonyítékokat értékelve és a klinikai adatokkal egyeztetve arra a következtetésre juthatunk, hogy minden eddig feltételezett immunológiai mechanizmus részt vesz a posztinfekciós glomerulonephritis keletkezésében vagy lefolyásának bizonyos mozzanataiban (krónikus glomerulonephritis lassú progressziója vagy akut exacerbációja). Meggyőző adatok bizonyítják, hogy az akut poststreptococcus-glomerulonephritis az immun-complex eredetű betegségek közé tartozik, de az inverz anaphylaxia részvétele sem tagadható a kórfolyamatban. Krónikus nephritis az esetek egy részében alakul ki úgy, hogy a basal-membrán sérül és autoantitestek termelését indítja meg, tehát az önmagát fenntartó vagy felfokozó mechanizmus az autoimmunizáció, amely végül is a vese pusztulásához vezet.

Idiopathiás nephrotikus syndroma az állatkísérletek szerint kétféleképpen keletkezhet. Egyik típusban endogén immun-complexek, a másik típusban glomerularis basalmembrán-ellenes antitestek indítják meg a kórfolyamatot.

### IRODALOM

- [1] *Hámori A.*: Allergic renal diseases. In: Immunological aspects of allergy and allergic diseases. 5, 171—225. Szerk.: Rajka E. és Korossy S. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1976.
- [2] *Okabayashi, A., Kondo Y. és Shigematsu, H.*: Cellular and histopathologic consequences of immunologically induced experimental glomerulonephritis. In: Current topic in pathology. 61, 1—43. Szerk.: Grundmann, E. Springer. Berlin—Heidelberg—New York, 1976.