Németh András dr.

A VESEÁTÜLTETÉS

KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

SZEGED, 1966

TARTALOM

Bevezetés

I. RÉSZ. A veseátültetés története

II. RÉSZ Kísérletes veseátültetés

I. Fejezet: a. Autotransplantatio
b. Homotransplantatio
II. Fejezet: A kilökődési reakció
III. Fejezet: A kilökődést röntgenbesugárzással gátló kísérletek
IV. Fejezet: A transplantatum biokémiai változásaira vonatkozó vizsgálatok
V. Fejezet: Különböző gyógyszerek immungátló hatására irányuló kísérletek

III. RÉSZ. Az emberi veseátültetés

I. Fejezet: A homotransplantatio fejlődése
II. Fejezet: A homotransplantatio klinikai alkalmazása (Saját eset tapasztalatai alapján)
III. Fejezet: A serum trypsin inhibitor változásának vizsgálatai a transplantatioval kapcsolatosan
IV. Fejezet: Az emberi veseátültetés helyzete 1965-ben

Összefoglalás

Irodalom

Táblázatok

Bevezetés

Az orvostudománynak már régi elképzelése beteg, vagy hiányzó szervnek egy másik egyén ugyanolyan szervével való helyettesítése. Valószínűen csak mint írásos emlék volt az első, JAKOBUS DE VORAGINE „Arany legendájá”-ban szereplő csodatevő szent Kozma és Domján története, a sikeres alsóvégtag átültetésről (36).

A fantázia egyidős az emberrel, tehát ez a XIII. században írt monda csak a misztikum dokumentumának tekinthető. A XV. században ELISIO CALENZIO nevű költő írt egy bizonyos „szicíliai Branca”-ról, akinek „olyan csodálatos tehetsége volt, hogy saját karnak, vagy egy rabszolgának a bőréből orrot tudott készíteni”. Azt már költői hozzátevés szülte, hogy a rabszolga halálakor az átültetett orr is elpusztult (36).

A legendák és a misztika világát SUSHRUTA hindu sebész VI. századbeli leírása előzi meg, aki valóban ismerte az orrképzés mai technikáját. A XVII. században TAGLIACOZZI már csak közelebb hozza ezt a régi módszert az európai emberhez (36).

Tehát sok-sok évszázadnak kellett eltelni az első kísérletes veseátültetésig, melyet ULLMANN (243), majd DECASTELLO és CARRELL (56, 41) végzett a század elején (1902) és a teljes sikerig is van még mit tenni. Talán ezért létezik még ma is az az izgalmas modernizált misztikus légkör, mely a transplantatiókat hírüladó riportokat veszi körül.

Míg az első úttörőket valószínűen a megismerés lázán kívül a misztikumnak az eloszlatása, vagy éppen az új úton való járás izgalma sarkallta, addig a ma orvosát főleg a „halálraítélt” vesebetegek kezelése során szerzett tapasztalatok fűtik – a fiaskók sorozata, és a tehetetlenség érzése.

Az 1964-ben kiadott magyar statisztikai évkönyv 804 vesebetegségben elhunyt egyénről tesz említést. Összehasonlításképpen, az angliai adatok szerint 1959-ben a szigetország 45 millió lakosából kb. 7 ezer ember halt meg ugyanilyen oknál fogva. Ez a szám az elhaltaknak 1 %-a, azaz minden második gyomorcarcinomásra esik egy veseeredetű, nagyobb részt uraemiás halál. Ebből a 6-7 ezer emberből – tekintettel a nephritis, nephrosis, ifjabb években való előfordulására -, 40 % az 5-55 éves korúakat érinti (CALNE, 1964 – 38-).

ALWALL legoptimistább megítélése szerint évente 1 millió lakosra 20-30 fiatal uraemiás esik, akik chronicus dialysisre, vagy veseátültetésre szorulnak (Nephrologus Kongresszus, Lipcse, 1965).

Magyarország 10 milliós lakosságát számítva ez azt jelentené, hogy évenként legkevesebb 2-300 fiatal és életerős embert tudnánk veseátültetéssel az uraemiás haláltól megóvni, ha a homotransplantatio immunbiologiai „titka” a kezünkben lenne. Amit ma biztosan tudunk az egypetéjű ikrek sikeres veseátültetéséről, az édeskevés, mert a valószínűség szerint ebből a 2-300 fiatalból legfeljebb csak egy beteg megmentésére lenne ez a lehetőség elegendő.

Uraemiában meghalni, comatosusan elszenderedni, bizonyosan nem olyan „kellemetlen”, ha már a halál kérlelhetetlenségét vesszük figyelembe. De odáig eljutni?

Talán rosszabb chronicus vesebetegnek lenni, mint carcinomásnak. Úgy is nevezhetnénk, hogy „intellektuális” betegség, mert rendszerint több év áll a beteg rendelkezésére, hogy bajának természetrajzát megismerje. S a legtöbben ezt nemcsak tapasztalatok szerzésével, hanem szakkönyvek lázas olvasásával is elősegítik. Ha hosszú is az út, sokszor a chronicus azotaemián keresztül az uraemiás halálig, rendszerint állandó aggodalommal – félve a végtől –

telik el. Szomorú betegek az uraemiások. Pontosan tudják mit jelent az étvágytalanság, a szomjúság jelentkezése; a szédülés, az oedema fokozódása, a vizeletmennyiség csökkenése. Csak a befejezést jelentő coma a megváltás.

Emlékezetes marad számomra (esetleg kirívó példa) a kb. 200 uraemiás esetünkből az a 18 éves fiatal leány, akit dialysissel 30 napig tartottunk életben, s miután minden alkalommal jobban lett, tudata feltisztult, realizálnia kellett, hogy nincs vizelete. Végül is dühöngő psychés állapotba került (ami nemcsak az alapbetegségétől származott), mert a teljes anuriát nem lehetett előtte szépíteni. Akkor szinte paradoxonnak ható etikai probléma merült fel: további dialysálással ébresszük-e rá tragikus és megváltoztathatatlan sorsára, vagy a comából ne keltsük fel többé?

A 40-es, de különösen az 50-es években a művese-központok egyre több és több uraemiás anyagot vonzottak és azt hiszem, a vesetransplantatio reneszánszához a sokszor menthetetlen veseelégtelenségben szenvedő betegek látványának élménye járult hozzá. Ezt az is bizonyítja, hogy a transplantáló „team”-ek legtöbbször a művese centrumokban kezdték el az emberi műtéteket.

Sebészeti intézetünkben adva voltak a lehetőségek és inkább ezt az irányt választottuk – egyelőre főleg kísérletekben -, mint a chronicus dialysisek rendszeres bevezetését.

Disszertációmba, mely az állatkísérleteket, az emberi homotransplantatiós esetünket öleli fel, történelmi sorrendjében és értékében szeretném azt a parányi eredményt besorolni, amelyet 7 éves munkánk nyomán elértünk.

Igyekszem elkerülni a túlzó, derűlátó állásfoglalást, de a haladást bénító pesszimista szemléletet is. WOODRUFF 1957-ben (38) mondott szavait vallom magam is: „We shall stand on the threshold of a new era in surgery, and we shall have found a new meaning for the excellent motto: „N e m o s i b i n a s c i t u r”.

I. RÉSZ

A veseátültetés története

Nem véletlen, hogy a vese volt az a szerv, melynek az átültetésével legkorábban foglalkoztak, ugyanis a végrehajtása két tápláló nagyere miatt a legegyszerűbb. Két éranastomosis elkészítése, valamint az ureternek a hólyagba szájaztatása vagy a bőrhöz való kivarrása nem vesz túl hosszú időt igénybe. Ezenkívül páros szerv, tehát egyik nélkülözhető.

Terminológia

Autotransplantatio: egy szervnek az eredeti helyről való kivétele és ugyanannak a szervezetnek más helyére való beültetése ér-anastomosisok készítésével, tehát a vérkeringés helyreállításával.

Replantatio: egy szervnek a kivétele és az eredeti helyére való visszaültetése.

Explantatio: egy szervnek más helyre való áthelyezése, vérellátásának megszakítása, tehát a tápláló ereinek átvágása nélkül.

Isotransplantatio: egy szervnek egypetéjű ikertestvérbe való átültetése.

Homo-isotransplantatio: egy szervnek az átvitele genetikailag hasonló, de nem egypetéjű szervezetbe.

Elsődleges homotransplantatio: egy szervnek az átvitele ugyanazon fajú egyedek között, a szoros genetikai rokonságot kizárva.

Második homotransplantatio: egy második szerv átvitele az eredeti donortól ugyanabba a recipiensbe.

Másodlagos homotransplantatio: egy másik donor szervének felhasználása átültetés céljára, ugyanannál a kapónál.

Retransplantatio: a homotransplantatum eltávolítása és az eredeti donorba való visszaültetése.

Heterotransplantatio: Egy szervnek átvitele másfajú egyedbe.

Orthotopicus: azonos helyre ültetés.

Heterotopicus: más helyre ültetés.

Az utóbbi években a homotransplantatio helyett allo-transplantatio, a heterotransplantatio helyett xeno-transplantatio elnevezést javasolják.

A veseátültetést vitalis transplantationak is nevezhetjük, szemben a structuralissal, mikor is nem élő és működő szervet, hanem csak szövetet ültetünk át (pl.: csont, ér stb.), mely az anyagot szolgáltatja.

ULLMANN (Wien) (244) volt az első, aki 1902-ben vese auto-, homo- és heterotransplantatiokat végzett kísérleti állatokon. Az érvarrat elkészítéséhez Payr-féle kanülöket használt. Először egy sertésen, majd kutyán hajtotta végre kísérleteit. Az inguinalis tájékra, s később a nyakra ültette a veséket. Az uretert a bőrhöz szájaztatta. Egyik nyaki autotransplantatios kísérletében a vese 5 napig működött, majd az ureter a bőr alá visszahúzódott. A homo- és

heterotransplantatios műtétekről röviden csak annyit írt, hogy egy kisidejű működés után a transplantatumok elhalnak.

DECASTELLO (1902 –56-) homotransplantatiot végzett egy kutyánál. A kapó állat vese ereit használta anastomosis céljára, Payr-canülök segítségével. A 40 órás túlélés alatt a vese 1200 ml vizeletet választott el, mely „albument, cylindereket és erythrocytákat" tartalmazott.

A kb. 20 évig tartó ún. technikai periodust kétségtelen CARREL alapvető kísérletei uralják. 1902-ben (41) végzi az első műtétet saját érvarró módszerével. A nyakra, az arteria carotishoz és vena jugularishoz anastomisált, autotransplantált vesék a bőrhöz varrott ureteren keresztül tiszta vizeletet választottak el. Megállapította, hogy általában a transplantatumok infectio következtében mennek tönkre. 1905-ben GUTHRIE-vel (42, 43) együtt dolgozva, további észleléseket tett. Nevezetesen leírták, hogy az autotransplantált vese poliuriás, magasabb a chlor, alacsonyabb az organikus szulfát és az urea kiválasztása, mint a normális szervnek. 1906-ban leközölte az ún. folttechnikát (patching method –44-) a vékony erek felhasználhatósága céljából, valamint később az „en masse" átültetési módszert, hasonló szempontoktól vezérelve. (Az előzőnél az arteria renalist és vena renalist az aorta és a vena cava egy kivágott falrészletével használta fel, a második módszer a donor két veséjének együttes kivételét jelenti a hozzátartozó aorta és vena cava darabbal, természetesen az ureterekkel.) Az „en masse" technikával macskákon végzett homotransplantatiókról 1908-ban (45, 46, 47) közölte, hogy sikeres esetben általában a második héten pusztulnak el az állatok. Egy 31 és egy 36 napon túlélésről is beszámolt. Vizsgálataiban megnagyobbodottnak találta a transplantált veséket, a kanyarulatos csatornák hámsejtjeiben vacuolákat látott. A tubulusok exsudatumot tartalmaztak, különösen a kéregben, szemben az ép glomerulusokkal. 1911-ben (48) számolt be két sikeres kutya-autotransplantatióról, melyek csak a beültetett vesével éltek. 23 hónapot az egyik, két és fél évet a másik. 1914-ben (49) végül is leszögezte, hogy a homotransplantatio az oedema, a kereksejtes beszűrődés miatt nem sikerül, s a macskák tovább élnek, mint a kutyák.

FLORESCO 1905-ben (91, 92) részben CARREL, részben MURPHY technikával veséket ültetett át kutyákon a nyakra, az inguinalis tájékra és a veseágyba. Arra a konklúzióra jutott, hogy e három módszer közül a veseágy a legalkalmasabb transplantatio céljára.

STICH 1907-ben (236) már az iliacalis erekhez anastomisálta a homotransplantatumot és az uretert a hólyagba szájaztatta a saját vesék megtartásával. A fertőzések nagyban gátolták az ő kísérleteit is. 1908-ban (237) egy kölni kongresszuson már azt állította, hogy egy autotransplantált esetében kifogástalan histologiai képet kapott.

Ugyanezen a kongresszuson számolt be CAPELLE (39, 40) és UNGER (245, 246) transplantatiós kísérletekről. Megjegyzendő, hogy UNGER már akkor hangsúlyozta az iliacalis terület alkalmasabb voltát. ZAAIJER (265) 1914-ben számolt be először 4 évet túlélő autotransplantált kutyáról tudományos igénnyel (contralateralis nephrectomia). BORST és ENDERLEN (1909 –19-) szintén az „en masse"technikát alkalmazták, de egy esetben már a lép ereihez ültették a vesét. UNGER 1910-ben (246) tesz említést sikertelen heterotransplantatiókról, melyeket sertések, kutyák, kecskék és macskák között végzett sikertelenül.

WILLARD, TAVERNIER és PERRIN (1910, 1913 –250, 251, 252-) munkájukban az „en masse" technikát elvetik és a nyaki átültetést helyezik előtérbe könnyebbsége miatt. Homotransplantatióval 8 napos túlélést értek el. Heterotransplantatióval ők is sikertelenül kísérleteztek.

LOBENHOFFER (1913 –152-) autotransplantatios kísérleteiben a lép ereit használta sikerrel.

MANTELLY 1913-ban (159) újszülött kutyák veséjét ültette felnőtt kutyákba eredmény nélkül.

INGEBRIGSTEN (1914 –124-) macskakísérleteinek tapasztalatai alapján megállapította, hogy a megnagyobbodott vese, az elmosódott cortex medulla határ, kéregbevérzések, lymphocitás infiltratio, tubulus necrosis, valamint a veséből származó vizelet nagy fehérjetartalma az adó és a gazda-állat közötti „biológiai különbség” következménye.

QUINBY (1916 –214, 215-) is bebizonyította kutyakísérletében, hogy az autotransplantált vese képes az életet fenntartani. Az átültetéshez a veseágyat és azt art. és vena renalist használta.

DEDERER 1918-ban (57) a nyakra ültetett (auto) kutyavesék phenol-sulfophtalein kiválasztását vizsgálta. 1920-ban (58) testvér kutyakölyköket használt homotransplantatio céljára. Egy esetben a nyaki vese a 26-ik napon is jól választotta ki a PSP-t (saját vesék meghagyása mellett).

Az első 20 esztendő kísérletes eredményei végsőfokon tisztázták a lényeges technikai problémákat és az elkövetkezendő időszakban már a felmerült biológiai kérdések megoldása foglalkoztatja a kutatókat.

WILLIAMSON (1923 –259-), (1926 –260-) kutyákon és kecskéken végzett kísérletekből már az adó és kapó állat közötti biológiai incompatibilitas létezését konkretizálta. Részletes leírást ad a homotransplantatumban végbemenő, látható történésekről (sejtes beszűrődés, atipiás glomerulonephritis, ascendáló pyelonephritis; a fellépő anuria és ha a saját vesék nincsenek kivéve, az ezt követő fibrotikus átalakulás).

AVRAMOVICI (1924 –6-) máig is egyedülálló eredményeit (49-58 napos élő heterotransplantatum, 56, 61, 73 napos homotransplantatum) túlélési idejeit máig sem lehetett elérni, és tekintettel a histologiai és vizeletvizsgálatok hiányára, ezeket kétségbe is kell vonnunk.

LURZ (1925 – 155-) autotransplantatiós kísérleteinek résuméje: a csökkentebb indigókiválasztás (10-14 nappal a műtét után), alacsonyabb vizeletfajsúly, fokozott diuresis, létrehozható phloridzin diabetes.

IBUKA (1926 –123-) összefoglalta a vesetransplantatio irodalmát és saját kísérleteiben is kimutatta a sejtes infiltratiót, mely szerinte is egyik oka a homotransplantatio sikertelenségének.

HOLLOWAY (1926 –115-) szerint a homotransplantatumban a destruktiv folyamat a műtét után 24 óra múlva kezdődik.

BRULL és mtsai (1931 –1936) sajátos technikával (egyszerre 3 kutyát használt –23-) vizsgálta a homotransplantatumon a phloridzin diabetest (24); az urea nitrat nephritist (25); az idegen fehérje iránti permeabilitast (26); a vese magatartását parathormon adagolásra (27); az antidiureticus hormon hatását (28). Később (1939) összehasonlította az altatott és nem altatott kutyákból eltávolított transplantatumok sorsát (29), megfigyelte továbbá a thyroxin hatást (30), az oxigén felhasználást, az anoxia és hypertensio, valamint a diétás faktorok okozta változásokat (31).

FREY (1931 –93-) megismételte TUFFIER 1890-ben leírt technikáját: – a decapsulált vesét a nagycsepleszbe helyezvén, később átvágta a tápláló ereket – sikertelenül.

DOR (1939 –77-) mint BRULL munkatársa, további vizsgálatokat végzett a vese oxigén felhasználására vonatkozóan. Később a transplantatum tápláló ereinek leszorítását követő elváltozásokról számolt be (78).

COMPERE (1932 –51-) BRULL methodusát használva, értékes eredményeket szolgáltatott az auto- és homotransplantatum közvetlen postoperativ magatartását illetően.

HERRICK, ESSEX és BALDES 1932-ben tanulmányozták a nyaki autotransplantált vese „blood flow”-ját (113).

WU és MANN 1934-ben (264) vizsgálta a homotransplantált vesékben a kilökődési folyamat szövettani lefolyását. Az ép glomerulusok mellett monocytás interstitalis beszűrődést és tubularis necrosist találtak.

GLENN, CHILD, HEUER (1937 –97-) hypertoniát produkáltak a femoralis erekhez ültetett autotransplantált vese artériájának beszűkítésével. Hasonló eredményekről írt HOUSSAY, FASCICOLO (1938 –117-) és 1940-ben BRAUN-MENENDEZ is részt vett ezekben a kísérletekben (21).

LEWY, ROBINSON és BLALOCK 1938-ban (151) a nyakra ültetett autotransplantatumok blood flow-ját és a GFR-t vizsgálták, a carotis kompressziójának, tehát a vérnyomás csökkentésének a hatására.

BRULL és DUMONT (1942 –31-) az ischaemiás transplantatumokon tanulmányozták a vérnyomás változásait és az uraemiás vér, valamint a hypertensiv anyagok hatását.

MALMEJAC és mtsai 1942-ben (156) az autotransplantált vesében tanulmányozták a légnyomás változásainak hatását (350-200 Hgmm között megszűnik a vizeletképződés).

MALUF (1943 –157-) femoralis erekhez ültette a veséket (auto).

LEFEBVRE (1946 –144-) nyaki transplantatiókat végzett.

PARKINSON és WOODWORTH (1947 –206-) kecskéken végzett veseátültetéseket vitallium tubusok segítségével. A homotransplantatumok általában 10-14 napig működtek.

OUDOT (1948 –205-) 1 ^{o}C-on 8 napig hűtött veséket ültetett be superpolyamid Payr tubusok segítségével. Azok mind elpusztultak közvetlenül a beültetés után. Hűtés nélkül általában 10 napos functiót észlelt. Az uretero-cutanaeostomia miatt gyakori volt az ascendáló fertőzés.

LEFEBVRE 1949-ben (143) 21 napos túlélésről számolt be kétoldali nephrectomia után homotransplantatio esetében. Ezenkívül értékes adatokat szolgáltatott a chlorürítésről, a vese oxigénfogyasztásáról, bilirubin urochrom és urea ürítésről.

FASCIOLO, TAQUINI (1950 –87-) az autotransplantált veséket vizsgálva kimutatta, hogy az incomplet ischaemia renin-szint emelkedést okoz, természetesen idegbefolyás nélkül.

Megkísérelve a felsorolás teljességét, még egy jó néhány szerzőt kell megemlítenem, mint GARRÉ (95), LANGLOIS (138), PULIDO MARTIN (163), MOREL, PAPIN (180), GERMAIN (96), VALENTINO, FLORIO és PERUZZO (248), akik munkájukkal szintén elősegítették a veseátültetés fejlődését.

II. RÉSZ

A kísérletes veseátültetés

I. Fejezet

a. Autotransplantatio

1945-ben LANDSTEINER és HUFNAGEL (137) vetik fel ismét VORONOY (255) előző sikertelen kísérlete után az emberi veseátültetés gondolatát. Ezt az évszámot tartjuk a fiziológiás, funkcionális periódus befejeződésének. Ez természetesen egyáltalán nem jelenti sem az auto-, de még kevésbé a homotransplantatiós állatkísérletek megszűnését, hiszen a későbbi években SCOTT és BAHNSHON (1951 –221-), NABATOFF és tsai (1952 –195-), WHELAN, McCOORD és SCHILLING (1953 –257-), SIMONSEN és tsai (1953 –261-), MURRAY és HOLDEN (1954 –185-), SHIMAMOTO (1954 –225-), ALLEGRA és BAISI (1954 –2-), V. I. UNIK (1955 –247-), SHPUGA (1956 –226-) és mindenekelőtt DEMPSTER és tsai, JOEKES, OECONOMOS (1955 –69-) tovább folytatták a kísérleteket. Főleg ezen szerzőknek, de még másoknak is köszönhető, hogy az autotransplantatióról a következő törvényszerűségeket állapíthatjuk meg:

- az autotransplantatum bizonyos idő (általában 4-6 hét) után kiheveri az ischaemiás periódus okozta károsodást és normálisan működik:

1. ha a vesét intraabdominalis ültetjük be,

2. ha az anastomosis tökéletes,

3. ha az uretert a hólyagba szájaztatjuk (így az ascendáló fertőzés nagyrészt kizárható).

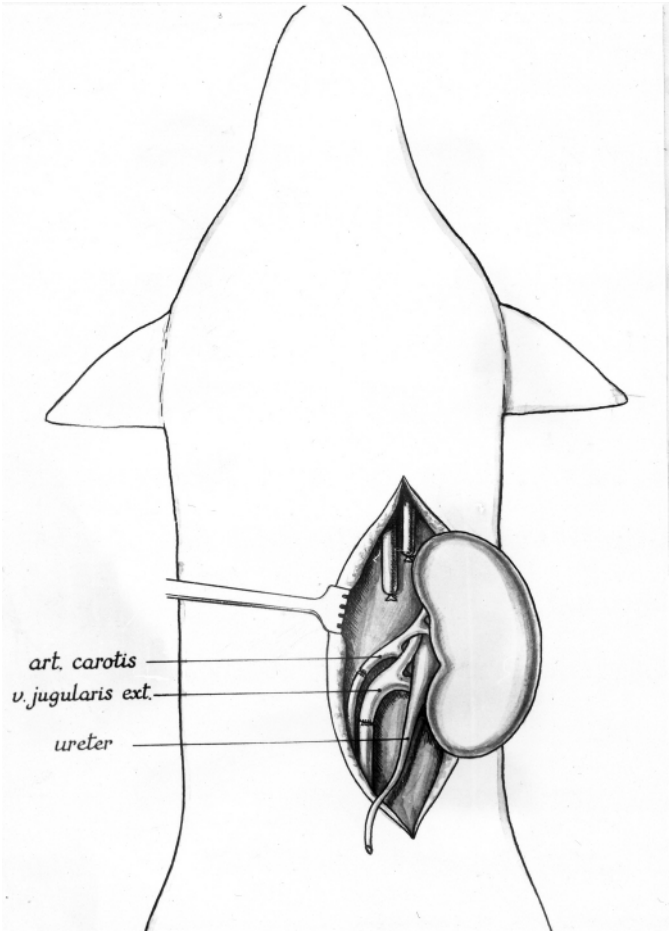
Az autotransplantatio technikája

A szerzők hosszú sorának fenti ismertetése zsúfolja munkámat, azonban szükségesnek tartottam. Tettem ezt azért, hogy bizonyítékát adjam annak az óriási erőfeszítésnek, ami ezt a problémát övezi.

A fától azonban látnunk kell az erdőt és csak a kikristályosodott, leghasználatosabb autotransplantatiós technikát ismertetném, melyet ma már kisebb-nagyobb módosítással, de lényegileg azonos elvek alapján végeznek.

A legkönnyebb elsajátítani a nyaki vese beültetésének módszerét.

Először a kapó területet készítjük elő. A kísérleti kutya szőrtelenített nyakának alsó-középső harmadában a m. sternocleidomastoideus medialis szélén 8-10 cm-es hosszanti metszést ejtünk (1. kép).



1. kép

Nyaki veseátültetés technikája

A vena jugularis közvetlenül a bőr és a felületes fascia alatt foglal helyet. Kb. 6 cm-es szakaszon szabaddá tesszük és az adventitiától megtisztítjuk. (Az adventitiát legjobb lehetőleg egy darabban eltávolítani.) Cranial felé lekötjük és hosszabb csonkot hagyva a szív felé, a bulldog szorítóval lezárt eret átmetszük és citrátos oldattal kiöblítjük. Az ér vágott szélét még egyszer gondosan megtisztítjuk az adventitia maradványaitól.

Ezután következik az a. carotisnak a felkeresése, mely a m. sternocleidomastoideus elkampózása után rögtön előtűnik. Szintén, kb. 5-6 cm-es szakaszt preparálunk ki, eltávolítván az adventitiát, a fej felől lekötjük, a szív felé leszorítjuk és kellő hosszúságú csonkot hagyva ugyanez irányban, átmetszük, citráttal átöblítjük. Ismét gondos adventitia eltávolítás következik, a véralvadás lehetőségének minimálisra való csökkentése céljából.

A műtéti területet meleg fiziológiás só-oldatba mártott kendővel nedvesen tartjuk és ekkor kezdünk a nephrectomához. Lehetőleg a jobb oldalra a bal vesét (és fordítva) használjuk.

A nephrectomia nem azonos a közönséges és általában durvábban végzett eltávolítást célzó műtéttel. Behatolás felső középső hasmetszéssel. (Pár cm-re a processus xiphoideustól, mert megnyílhat a mellüreg.) A beleket és a többi belső szervet izolálva, a megfelelő oldali vese külső szélén a retroperitoneum áthajlási redőjét bemetszük és a felső pólus felé haladva praeparálunk. Az asszisztens két ujjal lefelé húzza finoman a vesét és így láthatóvá válik a v. renalis. Az ér megtisztítását közvetlenül a v. cavanál kell elkezdeni dissectorral és 2-3 cm-es

szakaszon végezzük el. Ezt tesszük egyrészt azért, hogy minél hosszabb véna álljon rendelkezésünkre (különösen a jobb vesénél), másrészt nem jó a vesemedence körüli zsírszövetet megbolygatni az ittlévő collateralisok megkímélése miatt. A vese medial felé való elhúzásával az art. renalis válik láthatóvá és ugyanilyen elvek alapján távolítjuk el 2-3 cm-es szakaszáról az adventitiát, közvetlen az aortából való eredése fölött.

A hátsó peritoneum lemezét rajtahagyjuk a vese elülső felszínén. Az ureter lekötése előtt még egy lényeges rész: a vese alsó pólusát meglehetősen erős collateralisok kötik nőstény kutyánál az uterushoz, ezért ezt a köteget kocsányosítva, kettős lekötés között átmetszük, ügyelve arra, hogy a vesén maradó lekötés ne legyen szoros (az elvérzések jórészét ennek a collateralis kötegnek gondatlan ellátása okozza). Ez a csomó egyébként az alsó pólusnak a jelzése. A szervet ezután még elválasztjuk a megmaradt környező laza kötőszövetétől, úgyhogy csak a két tápláló erén lógjon. Természetesen a vesével mindig óvatosan bánjunk, a trauma elkerülése végett.

Az ureterből minél hosszabb szakaszt meghagyva, lekötés fölött átvágjuk, majd az art., vena lekötése és az erek fordított sorrendű átmetszése után a vesét nedves kendőbe csomagoljuk. Finom Bulldog-szorítóval lefogjuk az art. renalist és citráttal átöblítjük. (A szorító az esetleges thrombusok besodrásának megakadályozását szolgálja.) A vesét tehát nem mossuk át (hűtésnél természetesen más a követelmény) és heparint nem használunk.

Ha nemcsak a transplantatum sorsát akarjuk vizsgálni, hanem a túlélési időt is, akkor elvégezzük a másik oldali nephrectomiát, de lehetőleg 1-2 héttel előbb. Egy ülésben kétoldali műtét igen súlyos beavatkozásnak minősül és zavarná a kísérletet.

Az eltávolított vesét most az előkészített és nedves vászonkendőkkel izolált nyaki sebbe helyezzük, mindkét tengelye körül elforgatva, tehát a hátsó felszín kerül előre, az alsó pólus cranial felé. Így lehet az anastomosist a megtöretés veszélye nélkül elvégezni.

Az artériákat két tartó fonállal látjuk el és folytatólagosan egyesítjük a széleket, először az egyik oldalon, azután a vesét átfordítva a másik oldalon is. Ezután az art. renalisról eltávolítjuk a kis szorítót és a nyomás helyén enyhén megdörzsöljük két ujjal, hogy az esetleges finom thrombusokat szétmorzsoljuk.

A vesét az eredeti oldalára visszafordítjuk és 3-3 finom peánnal megfogjuk a venák (v. renalis és v. jugularis) széleit, úgy, hogy az egyes fogók egyenlőszárú háromszögre formálják az érszéleket. 3 tartófonalat helyezünk a peánok helyére, gondosan ügyelve a megcsavarodás megakadályozására, mely a legjobban veszélyezteti a transplantatumot. Utána folytatólagos varratokkal egyesítjük a két vénát.

A varratok problémájáról: a folytatólagos varrat előnye, hogy gyorsabban elkészül, megrövidíti az ischaemiás periódust; a matracvarratok használatánál azonban valószínűleg kisebb a thrombosis veszélye, de behelyezésük kissé tovább tart. Állatkísérletekben nyugodtan használhatjuk a folytatólagos varratokat, sőt DEMPSTER és még többen is az emberi műtéteknél sem látták hátrányát a matracvarratokkal szemben. A szovjet varrógép használata kellő gyakorlat után az „end to end” anastomosisnál időnyerést jelenthet. A bonyolult felhelyezési technika azonban egyelőre megakadályozza szélesebbkörű elterjedését.

Miután elkészítettük az anastomosisokat, a vena jugularisról eltávolítjuk a szorítót, így a kevés visszafolyó vér rögtön feltölti a vena renalist is és meggyőződhetünk arról, hogy helyesen végeztük-e a varrást. Ezután egy kis darab megzúzott izomdarabkát helyezünk az artériás varrat köré (esetleg más vérzéscsillapító anyagot, pl. Surgicelt), s fokozatosan megindítjuk a keringést. Az esetleges vérzéseket forró konyhasós tamponokkal legtöbbször meg tudjuk szüntetni. A jó vesekeringést, a vese színének normalizálódásából és a kellő turgorának

visszaállásából állapíthatjuk meg. Nem túl hosszú (általában 40-50 perces) ischaemiás periodusnál hamarosan az ureter peristaltikázni kezd és megjelenik az első csepp kiválasztott vizelet is. Jó jel, ha az ureter azt kilövelli.

Az ureterbe kb. 8-10 cm-es megfelelő kaliberű műanyagcsövet helyezünk és a végén beleköt-jük. A vesének ezután tompa preparálással helyet biztosítunk a bőr alatt, majd a seben keresztül a legmegfelelőbb helyen kivezetjük (megtöretés elkerülendő!). Így a vizelet-csepegésből a veseműködést ellenőrizzük és összegyűjtve a megfelelő vizsgálatokat is elvégezhetjük. Előny még, hogy a vese nagyságbeli változását közvetlen tapintással jól tudjuk észlelni. A fertőzés megelőzésére antibioticumokat adunk.

Megemlítem, hogy a nyaki erek felhasználása nem okoz a fejben keringési zavart.

Autotransplantatio végezhető még:

a hasüregben a lép ereihez,

a medencében az iliacalis erekhez,

a combon, a femoralis erekhez, továbbá

Carrel „patching" módszerével az aorta abdominalishoz és a v. cavahoz.

A medencébe való átültetés a legjobb módszer. Ez vált be a homo- és hetrotransplantationál is. A technikát a homotransplantatio fejezetében ismertetem.

Az autotransplantatum sorsa

DEMPSTER és mtsai (1951 –53, 63, 65-) adták a nyaki autotransplantált vesére vonatkozó összefoglaló és azt hiszem véglegesnek tekinthető adatokat, amelyek szerint a technikailag kifogástalanul végrehajtott átültetés után az ilyen vese működése olyan, mintha hydronephroticus lenne, valószínűen az uretero-cutaneostomia miatt. Csökkent a „renal plasma flow" és a glomerulus filtratio. Azonkívül a koncentráló képesség, valamint a sóterheléses chlorürítés sem közelíti meg a normális értéket (DEMPSTER, JOEKES 1953 –66-). Amennyiben pedig eltávolítjuk a normális vesét, a transplantatum poliuriássá válik. Antidiuretikus hormon hatásra jól válaszol. A vizelet fajsúlya azonban alacsonyabb marad.

Összehasonlítva a medencébe ültetett vese működésével, a nyaki transplantatum háttérbe szorul, mint már említettem az uretero-cutaneostomia miatt (infectio veszélye) és mint DEMPSTER és tsai bizonyították: az art. carotis anastomosis szűkülésre való hajlama és a nyaki hegszövetnek a szorítása következtében. Ehhez társul az ureter aphysiologiás működése.

MURRAY, LANG és MILLER (1954 –186-) autotransplantatiokat végeztek kutyán, a medence ereit használva anastomosishoz. A másik vese eltávolítása után ép veseműködést: normális „renal plasma flow"-t, glomerulus filtratiót és koncentráló képességet találtak. Sőt, egy idő után a kompenzatórikus hipertrophiának a jeleit is észlelték, szemben DEMPSTERékkel, a vízterhelés nem járt olyan kielégítő eredménnyel.

1955-ben DEMPSTER, JOEKES és OECONOMOS (69) medencébe ültetett veséken végeztek functiós vizsgálatokat. Azt találták, hogy átmeneti tubularis functio csökkenés jön létre a műtét után, azonban legkésőbb 40 napon belül a működés visszatér a normális szintre: a fajsúly, az urea-concentratio, a terheléses NaCl kiválasztás megegyezik a műtét előtti mértékkel, egyszóval a medencébe ültetett autotransplantált vese normális urea és elektrolyt szintet tud fenntartani, ha kiheverte az ischaemiás periódus okozta károsodást.

MURRAY és tsai ugyanezt a módszert használva (1956 –189-) hosszabb időn keresztül vizsgálták a kísérleti állatokat (23-38 hónappal az átültetés után). Ők is megerősítették, hogy a medencébe ültetett saját vese egy idő után maradék nélkül végzi működését.

Saját autotransplantatios kísérletek

Autotransplantatios kísérleteinket két időszakban végeztük különböző céllal. 1959/60-ban (NÉMETH, IMRE, KAPROS, BARADNAY –196-) elsősorban a technika elsajátítása, 1962-ben pedig biokémiai vizsgálatok miatt (M. A. WILLIAMS, H. M. TYLER, MARY MARTON, A. Németh, W. J. DEMPSTER – 258-).

Az első sorozatban 11 állatot operáltunk. (10-16 kg-os korcs kutyákat barbiturát narcosisban, a leírt technikával. Műtét után 500 ml 5 %-os cukorinfúziót és rendszeresen antibiotikumokat adtunk. A postoperativ szakban különleges diétát nem alkalmaztunk.)

6 nyaki átültetett vese sorsa:

1 esetben 3 napos túlélés

2 esetben 5 napos túlélés

2 esetben 7 napos túlélés

1 esetben 15 napos túlélés

Tapasztalataink a következők voltak

A technikailag jól végrehajtott operáció után hamarosan elindult a vizeletelválasztás, azonban a gyűjtés nagyon nehézkes, tehát inkább olyan vizsgálatokra alkalmas ez a műtéti típus, amelyeknél a vese megtartását, histologiáját, biokémiai magatartását stb. óhajtjuk megfigyelni. Továbbá azt is megállapíthatjuk, hogy a vesekocsány torsioja és a következményes elhalás gyakrabban előfordul a nyakon, mint a medencében. Ez történt a 3-5 napos túlélő eseteinkben is. A legnagyobb veszélyt, ami szinte biztosan bekövetkezik, a felszálló fertőzés jelenti és a 7-15 napos túlélt vesék szövettani képét is a súlyos infectio uralta.

5 esetben végeztünk autotransplantatiot a fossa iliacaba. (A technikát lásd: 13. old.)

Az első négy kísérleti állat a sikeres műtét után intercurrens fertőző betegségben elpusztult, így csak az ötödiknél végezhettünk két hét múlva relaparotomiát (1959. V. 19.), mikor is a transplantatumot normális nagyságúnak, jó keringésűnek találtuk, hydronephrosis nem mutatkozott. Egyidőben eltávolítottuk a másik veséjét.

Ez a kutya ma is él, tehát 6. éve csak az autotransplantált veséjével, teljesen egészségesen, bizonyítva a technika helyes voltát (2. kép).

2. kép

Kísérleti állat a 7 éve végzett autotransplantatio után. A másik vese eltávolítva.

A második autotransplantatios kísérletsorozatban 6 nyaki, 3 medencei átültetést végeztünk biokémiai megfigyelések céljából (lásd: 28. old.).

Konkluzióként: hivatkozva a már felsorolt szerzők és a saját eredményre, melyet azóta is számtalan állatkísérlettel megerősítettek, a sikeres vese-autotransplantatio csak a jól alkalmazott technika függvénye.

b. Homotransplantatio

Az autotransplantationak is van némi gyakorlati jelentősége, azonban ez eltörpül a homotransplantatio alkalmazási lehetőségei mellett. Már 1914-ben INGEBRIGSTEN (124) kijelentette, hogy az adó és a kapó állat közötti „biológiai különbség” akadályozza az átültetés sikerét. Ezt a tényt konkréten csak a 40-es évek végén és az 50-es évek elején bizonyították be.

WU és MANN (1934 –264-), HAMBURGER (1947 –107-), OUDOT (1948 –205-), LEFEBVRE (1946 – 142, 1950 –145-, 1952 –146-, 1953 –147), DEMPSTER (1950 –61, 1951 –62-, 1953 –64, 67-, 1954 –68-, 1955 –70-), SIMONSEN és mtsai (1949 –227-, 1953 228-), HUME, MERRILL és MILLER (1952 –118-), MURRAY, FAVOUR, WEMYNTS és MILLER (1953 –184-), DE KLERK, SCOTT ÉS SCOTT (1954 –60-), HUME és EGDALE (1955 –121), MURRAY, LANG és MILLER (1955 –187-), akiket, mint legfontosabb kutatókat kell megemlíteni. Az ő munkásságuk alapján tisztázódtak a technikai és részben az immunbiológiai történések.

A homotransplantatio technikája

Az autotransplantatios fejezetben (lásd: 8. old.) leírt módon eltávolított vesét hasonlóképpen ültethetjük egy ugyanazon fajú állat testébe, tehát a nyakra, a veseerekhez stb. (lásd: ott). Azonban a legjobb módszer a medencébe való átültetés, melyet az emberi alkalmazás sikeressége is alátámaszt.

A homotransplantatios technikánkat több mint 100 elvégzett műtét és DEMPSTERrel való együttműködésem alakította ki.

A műtét leírása

Szimultán, két asztalon operálunk. A kapó állaton (lehetőleg nőstény legyen, mert a penis zavarja a sterilitást) magasra érő alsó-középső hasmetszést ejtünk. Ha túlélést akarunk vizsgálni, akkor egy-két héttel megelőzően bal oldali nephrectomiát és a transplantatio alkalmával a jobb oldalit is elvégezzük. (Egy ülésben kétoldali nephrectomia túl nagy terhelés.) A vese eltávolítása után bal oldalra elhúzzuk a beleket és a hólyagot. A jobb oldali art. iliacát kitapintjuk és efölött megnyitjuk a hátsó peritoneumot. Dissectorral szabaddá tesszük az egymás mellett futó arteriát és venát. Nedves szalagokat vezetünk az ütőér alá, egyet cranialisan, egyet distalisan. Az adventitiát egy-két cm hosszan letisztítjuk. Bulldog szorítóval, a szalagot is megfogva, lehetőleg az elágazódáshoz közel lezárjuk az arteriát. Ha oldalsó anastomosist akarunk készíteni, akkor mintegy 5 cm-rel distal felé is ugyanezt tesszük. Ha azonban véganastomosist (ezt gyakrabban), akkor a láb felé lekötjük és 3-4 cm-es ércsonkot hagyva, átmetszük a ligatura felett. Oldal-anastomosishoz megfelelő nagyságú ovális nyílást ejtünk a két szorító közötti érszakaszon. Az arteriát citrátoldattal kiöblítjük, s nedves törlővel letakarjuk. A venával hasonlóképpen járunk el, azonban a lekötésnél a ligaturát a vena iliaca interna elágazódása felett és lehetőleg duplán kell helyezni (saját technika). Ezzel az alsó végtag pangásos keringési zavarát mellőzzük, ugyanis visszafelé az elfolyás megmarad. Oldalsó anastomosisnál az állandó műtét közbeni vérezgetés kiküszöbölésére a két bulldog szorító közötti érszakasz oldalágait lekötjük.

Időközben a másik műtő részleg előkészíti a bal oldali vesét az előző fejezetben leírt módon és ha az érpreparálások befejeződtek, eltávolítja. Ezek után a nedves vászonkendőbe takart vesét a kapó állat előkészített és szintén nedves kendőkkel izolált (zsebkendő) jobb medence felébe helyezzük. Ez adja a legkedvezőbb anastomosis helyzetet, ámbár lehet a jobb vesét a bal oldalra ültetni, vagy az azonos oldal is megfelelő.

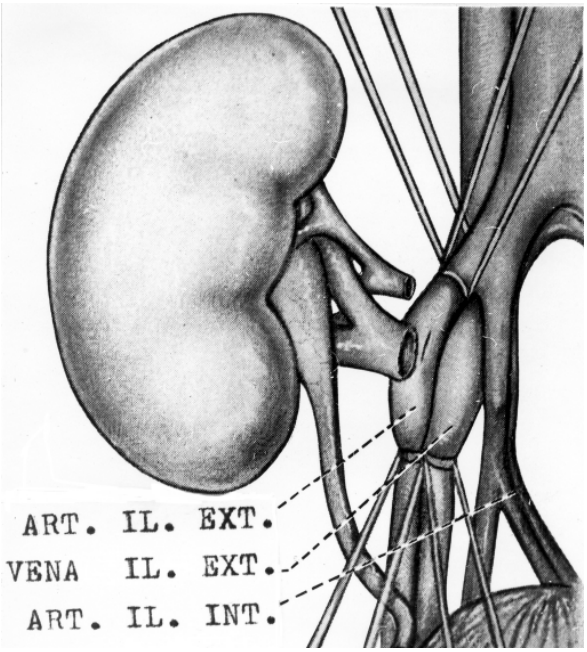
Először az arteriát egyesítjük, két vagy három tartófonállal, folytatólagos matracvarrattal, majd eltávolítjuk az arteria renalisról a felhelyezett kis szorítót. Azután a vénákat anastomizáljuk. A keringés megindítását a vena felől kezdjük, majd az arteriás áramlást az ujjunk segítségével fokozatosan megindítjuk.

A vena vérzése, ha nem túlságosan nagy, akkor nem veszélyes. Forró konyhasós törlők hamarosan megszüntetik. Az arteriás vérzést a varratsor köré felhelyezett zúzott izomdarabkával, vagy egyéb vérzéscsillapító anyaggal akadályozzuk meg. Nagyobb defectus esetén pótöltéseket kell behelyeznünk. Az érszorító ismételt visszahelyezését lehetőleg mellőzzük, mert a vesében elhalásos szigeteket hoz létre.

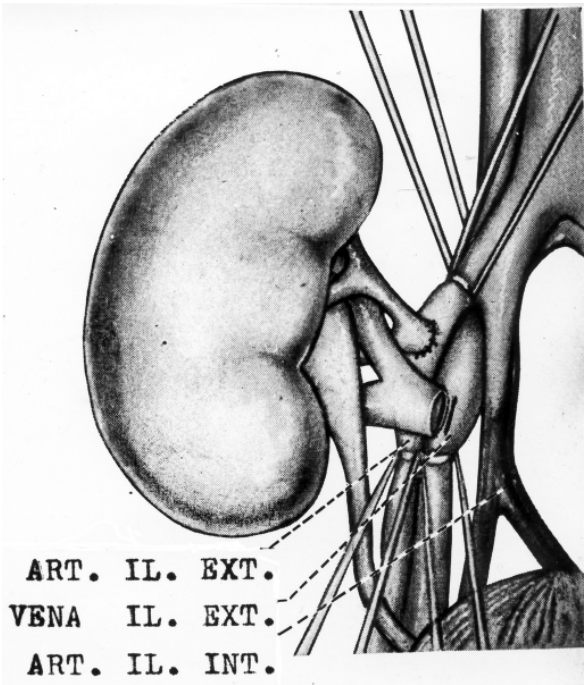
A vese szürkés-fehér színe hamarosan normalizálódik, ha nem akkor az ok az állat alacsony vérnyomásában, vagy az arteriás anastomosis gátolt átjárhatóságában van (thrombus, átöltés stb.). Ugyanez a jelenség társulhat spasmussal, mikor a normális szín csak fokozatosan alakul ki. Ha a transplantatum rózsaszínű felülete lassan bordó-lilássá válik és ugyanakkor feszesen

megduzzad, akkor a vénás visszafolyás akadályozott, leggyakrabban torsio miatt. Ez a technikai hiba is gyorsan elhárítandó, mert a vese apoplexia miatt pusztul el.

Amennyiben az ültetmény keringése jó, az ischaemiás periódus nem volt túl hosszú, a kissé megvastagodott és megrövidült ureter peristaltikázni kezd és hamarosan vizeletet lövell ki. (Átültetmény v. ültetmény = transplantatum, a Magyar Tudományos Akadémia Nyelvtudományi Intézetének hozzájárulásával k-389/1965. sz.) Lyukanastomosissal létesítünk összeköttetést az ureter és a hólyag között (3., 4. kép).



3. kép



4. kép

Veseátültetés a medence ereihez

Még egyszer meggyőződünk a vese jó elhelyezkedéséről, a lig. lat. uterivel peritonizáljuk. Réteges varratsorral fejezzük be a műtétet.

A következő szövődmények fordulhatnak elő:

Műtét alatt túlaltatás és vérvesztés következtében jöhet létre súlyos állapot. Elhárítására főleg a gondos altatás (intubatios narcosis) és a lelkiismeretes vérzéscsillapítás ajánlatos. Szükség esetére vért tartalékoljunk. A különösebb zavar nélkül végzett műtéthez is azonban 500-1000 ml 5 %-os cukorinfúzió szükséges.

A közvetlen műtét utáni shock majdnem mindig utóvérzés következménye.

A későbbi postoperativ szakban a fertőzés veszélye nagy, különösen akkor, ha az állat uraemiás, vagy cytostaticumokkal, rtrg. besugárzással kezelt. Megelőzése: a gondos műtéti sterilitás és antibiotikumok adása. Az invaginatiós ileus is ismert komplikáció. Tünetei: az általános rosszullét, végbélvérzés, étvágytalanság, hányás. Időben végzett relaparotomiával az állatot megmenthetjük.

A veseműködéssel kapcsolatos szövődményeket az alábbi fejezetben tárgyaljuk.

A homotransplantált vese sorsa

DEMPSTER (1953 –64-) „toxicus syndroma” elnevezést adott annak a magas lázzal, étvágytalansággal, súlyvesztéssel járó tünetcsoportnak, mely a beültetett vese pusztulását jelzi. Erről mások is beszámoltak, és ha az állat életét csak a transplantatum tartja fenn, akkor az ún. toxicus syndromát hamarosan az oliguria vagy az anuria követi.

A homotransplantatio és kétoldali nephrectomia után létrejövő anuriának DEMPSTER négy típusát írta le. Az első kettő autotransplantatiónál is létrejött.

Az I. típusú anuriánál a vese egyáltalán nem választ el vizeletet. A szövettani vizsgálat a tubulus sejtek localis vagy generalizált zavaros duzzadását, helyenként nephrosisát és nagy kiterjedésű eltömeszelődést mutat. Oka elsősorban a hosszú anoxia, esetleg arteriás spasmus.

A II. típus 24-48 órán belül jelentkező anuria, mely kismennyiségű vizeletelválasztást követhet és toxicus syndromával jár együtt. Oka: legtöbb esetben a veseerek thrombosisa vagy kocsánycsavarodás.

III. típusúnak nevezte továbbá az elsődleges homotransplantationál a 4-8 nap alatt és

IV. típusúnak a másodlagos homotransplantatiónál létrejövő 48 órán belüli anuriát.

Világos tehát, hogy az első két típusnál technikai okok szerepelnek, míg a másik kettőnél immunbiologiai reakció zajlik le.

Saját homotransplantatiós kísérletek

Az 1959 és 1960-as években 23 kutyán végeztünk vese-homotransplantatiót (196). Ebben a sorozatban az ureterek kétoldali lekötését és átmetszését alkalmaztuk a kétoldali nephrectomia helyett. A gyűjtött vizelet így a transplantatumból származván lehetővé tette a veseműködés ellenőrzését. Mivel a beültetett szerv tartotta életben az állatokat, a transplantatum működőképességétől függött a túlélés időtartama.

Tekintettel arra, hogy ezek a műtétek voltaképpen a technika elsajátítását és az irodalmi adatok nyomán való haladást jelentették, csak összefoglalóan ismertetem azokat az irodalommal megegyező észleléseket, melyeket ez idő alatt szereztünk.

23 állatból

6 kutya 2 napon belül pusztult el

6 kutya 7 napon belül pusztul el

4 kutya 7-10 napon belül pusztult el

1 kutya 12 napig élt

1 kutya 13 napig élt

2 kutya 14 napig élt

2 kutya 16 napig élt

1 kutya 22 napig élt

Az átlagos túlélési idő kb. 5,8 nap.

Megjegyezném, hogy a későbbi kísérleteinkben valószínűen a nagyobb műtéti terhet jelentő kétoldali nephrectomia miatt ez az átlagos számadat kissé csökkent.

Az első 6 állatnál a halál oka általában az elvérzés, a thrombosis és a vese-kocsánycsavarodás volt. A második 6-os csoport állatai nagyobbrészt fertőzés következtében pusztultak el. Néhány esetben ureter varrat-insufficientia és a lekötött saját ureterek kinyílása a ligatura mellett szintén előfordult.

A működő transplantatum szempontjából az egy hetet túlélő 11 állat sorsa figyelemre méltó.

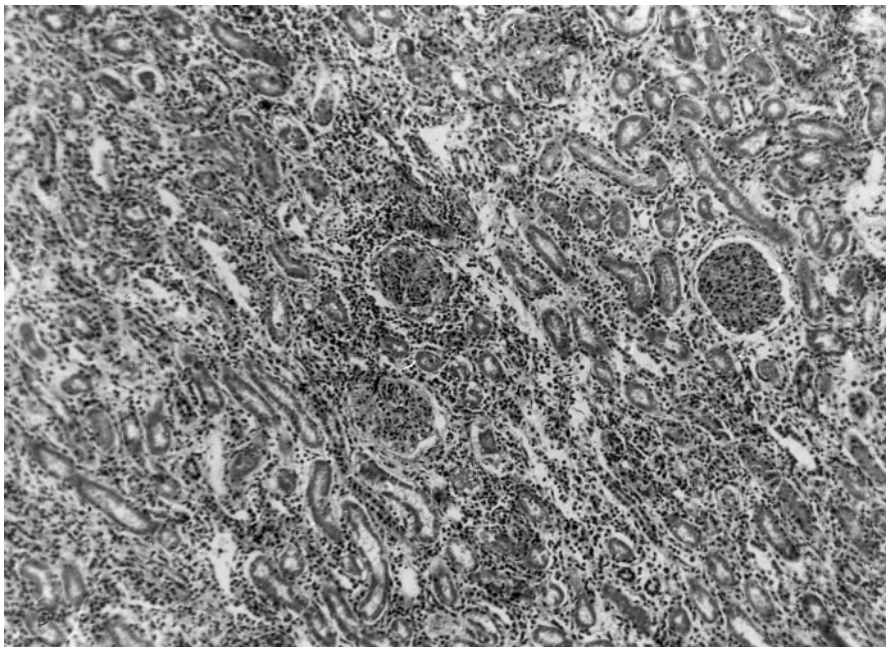
Számottevő diuresis a műtét utáni második napon jelentkezett, először véresen, majd feltisztulva. A vizelet mennyisége kezdetben az ischaemiás periódus függvénye, tehát minél rövidebb idő telik el az art. és a vena renalis átvágásától a vese vérkeringésének megindításáig, annál hamarabb számíthatunk bő diuresisre. Általában pár nap alatt 150-500 ml napi vizeletmennyiséget mértünk a 10-14 kg-os kutyáknál 1008-1014-es fajsúllyal. Az étvágyuk hamarosan visszatért és a műtéti traumát leszámítva élénken, normálisan viselkedtek. Ha fertőzés nem mutatkozott, magasabb lázat nem mértünk. A hasfalon át tapintható vese-ültetmény egy ideig teriméjében nem változott.

Általában a 7-9-11. műtéti napon az állatok étvágytalanná váltak, súlyukból veszítettek, a vizeletmennyiség fokozatosan vagy hirtelen lecsökkent, igen gyakran magas láz kíséretében. Az uraemiás, toxicus képhez hányás, hasmenés, s a beültetett vese megnövekedése társult. A laboratóriumi leleteket elsősorban az azotaemia és egyáltalán az uraemiás halál előtti állapot jellemezte.

A beállott exitus után végzett sectiók során a beültetett vesék igen durva elváltozásait észleltük. Eredeti nagyságuknak gyakran 2-3-szorosára megnövekedtek. Felszínüket lilás-barnás foltok tarkították. A tok tapadó és szakadékony volta miatt lehúzásukat megakadályozta. A metszés felszíne igen változatos képet adott minden esetben, azonban a vérzésekkel tarkított, haragos-vörös elszíneződés inkább a kéregállományra lokalizálódott, míg az oedema az egész vesére kiterjedt.

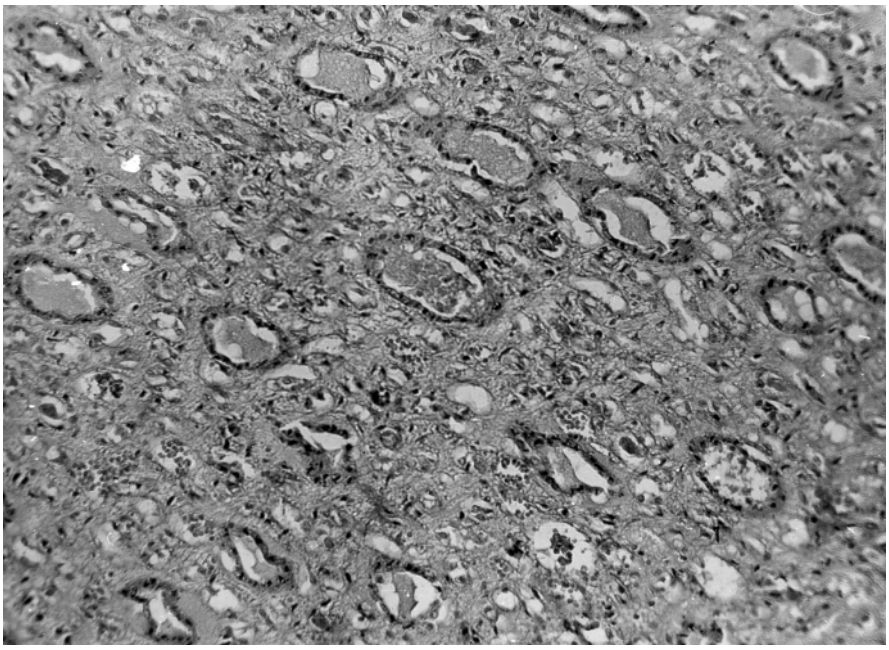
Szövettani metszeteken a legszembetűnőbb elváltozás a diffúz, esetenként gócos, igen intenzív sejtes infiltratio, mely kizárólag a kéregben látható. A beszűrődést túlnyomórészt plasmasejtek, lymphocyták képezik. Egy-egy, főként rövidebb élettartamú esetben, a sejtes beszűrődés

perivascularis jellege igen szembetűnő. A folyamat az átültetett vese élettartamával általában súlyosbodik, de a már korán elpusztult állatok transplantatumaiban is komolyak lehetnek az elváltozások (lásd: 5-8. sz. képeket).



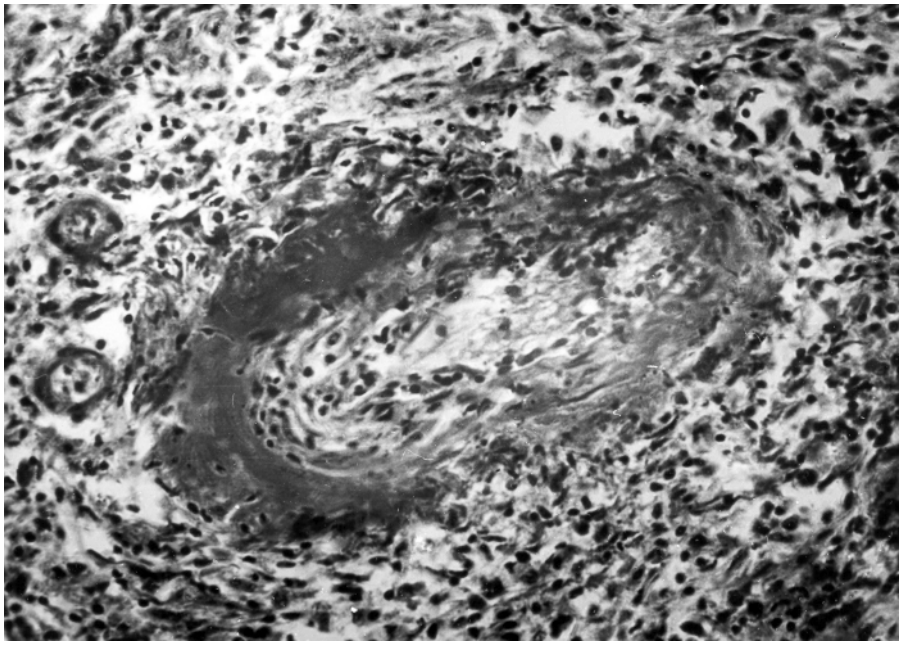
5. kép

Intenzív kereksejtes beszűrődés 13 napot élt állat homotransplantatumának interstitiumában
H. Eo. 72 x



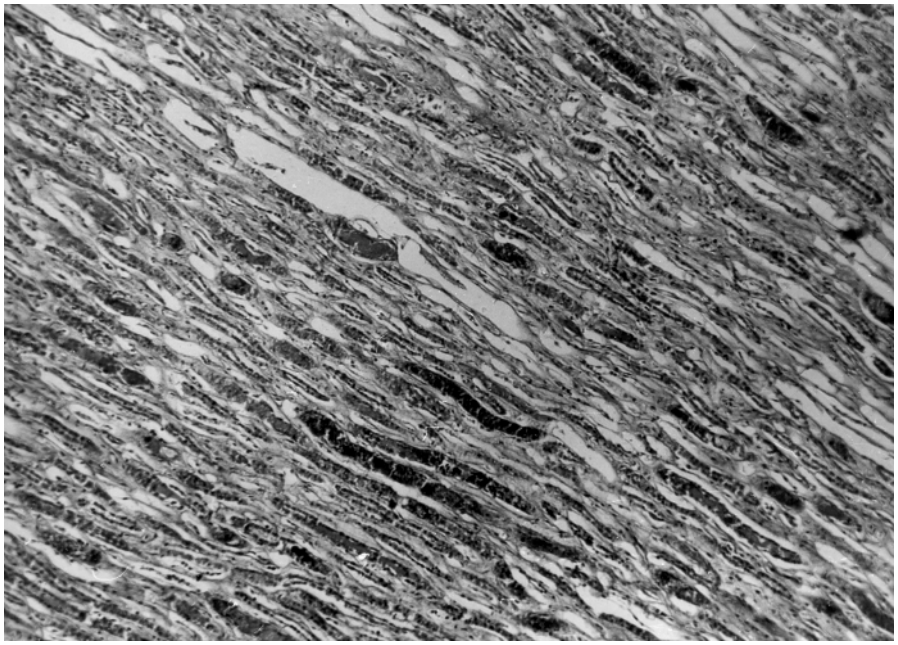
6. kép

Tubulus hámsejteket lelapító egynemű cylinderek, 12 napot élt állat homotransplantatumának velőállományában
H. Eo. 72 x



7. kép

8 napos homotransplantatum kéregállományában necrotisált arteria.
Körülötte mononuclearis infiltratio
H. Eo. 288 x



8. kép

Hyalincylinderek 10 napos homotransplantatum velőállományának tubulusaiban
H. Eo. 72 x

A tubulusok károsodásának skálája az enyhe parenchymás degeneratiotól kezdve, a hydropicus vacuolás elfajuláson keresztül, a hámsejtek necrosisáig igen széles. Az 5-8 nap alatt elpusztult állatok veséjében a tubularis necrosis domináló histologiai elváltozásaként szerepel. Igen állandó korai eltérés a parenchyma oedemás fellazulása, továbbá a distalis tubulusok, ill. kivezető csatornák lumenében, hyalin és sejttörmelékeket tartalmazó cylinderek megjelenése. Tubulushámsejtek atrophiáját több esetben láttuk.

A két hét körüli időt megért vesékben az eddig említetteken kívül a gócos vagy diffus ischaemiás károsodások lépnek előtérbe. Ezek gócos, vagy az egész veseparenchymára kiterjedő elhalásokhoz vezetnek. Több korai (7-8 napos) esetben a kéregállomány kis arteriái részleges érfal mecrosisok is láthatók, a már eddig leírt elváltozások kíséretében.

Csaknem minden esetben kimutatható volt az ascendáló fertőzés, mely a pyelon körüli zsírszövet és a szomszédos veseállomány lobsejtes (kereksejtes granulocytás) infiltratiójában nyilvánul meg. A transplantált veséket legtöbb esetben vaskos kötőszövetes tok veszi körül.

Amint említettem, a szövettani vizsgálatokat az exitus után végeztük. DEMPSTER helyesebbnek tartja az állat elpusztítását az anuria beálltakor, mert szerinte az általunk is észlelt érnecrosisok postmortalis jelenségnek könyvelhetők el, noha mások is leírtak előttünk hasonlókat.

Az irodalmi adatok és saját kísérletek alapján tehát a következő megállapításokat tehetjük a homotransplantált vese mikroszkopikus elváltozásaira:

1. plasmasejt-infiltratio
2. a kiserek endotheliumának és a cortexnek vizenyős duzzanása
3. az endothel sejtek plasmasejtté való differenciálódása (DEMPSTER –67-),
4. interstitialis oedema,
5. a glomerulus erek spasmusa,
6. érnecrosisok,
7. gócos interstitialis bevérzések,
8. tubulus tágulatok, törmelék és cylinder-képződéssel,
9. tubulushám-degeneratio.

Ezen kísérlet sorozat eredményei is azt bizonyítják, hogy a homotransplantált vese általában 6-14 nap alatt működését megszünteti és elpusztul; kilökődik, függetlenül az alkalmazott műtéti technikától. Bilateralis nephrectomia esetében ez az állat halálát jelenti, ellenkező esetben 3-4 hét múlva teljesen felszívódik és csak egy babnyi kis fibroticus csomó emlékeztet a beültetett szervre.

A kilökődési folyamat immunbiologiai természetének további igazolására DEMPSTER az ún. „second set” reakció elvét használta fel (1953 –67-).

Homotransplantatiókat végzett oly módon, hogy ugyanattól az adótól 2-4 nappal az első beültetetett vese functiójának megszűnése után transplantálta a másik vesét is. Az eredmény meglepő és egyben bizonyító erejű: a második vese a vártnál lényegesen hamarább, 24-48 óra alatt kilökődött. A szövettani metszetek pedig különbözve a szokásostól (plasmasejt infiltratio, vérzések stb.), a nephronok massiv elhalásának képét mutatták (a glomerulus ereinek súlyos spasmusa, körülöttük fibrinoid kicsapódás stb.). Továbbá leírta, hogy legalább 24 óráig keringésbe kapcsolva kell legyen az első transplantatum, hogy az ún. „second set” reakció kifejlődhessék. SIMONSEN és mtsai (1953 –261-) 28 nappal később végzett második homotransplantatuma úgy viselkedett, mint az első; ugyanezt észlelte EGDAHL és HUME is

(1956 –83-). Tehát itt nyilvánvalóan az antitest titer későbbi csökkenéséről van szó. Az ellenanyagok minden bizonnyal az első vese elhalása idején keringenek a kapó állat vérében a legnagyobb koncentrációban. Ezenkívül természetesen sok egyéb individuális biológiai tényező is lehet, de a „second set" reakció mindig bekövetkezik, ha az első vese anuriássá válásától számítva 4 napon belül megtörténik a másodiknak a transplantatiója.

A másodlagos (second) transplantatióról, amikor egy kapó állatba különböző donorok veséjét ültetjük, röviden csak annyit, hogy azok úgy viselkednek, mint elsődleges ültetmények (DEMPSTER, 1953 –67-, SIMONSEN, 1953 –261-).

Értékes adatokkal gazdagították a veseátültetés problémakörét a retransplantatióval kapcsolatos megfigyelések. Ebben az esetben a homotransplantált vesét bizonyos idő után visszaültették az adó szervezetébe. SIMONSEN (1953 –261-) kísérleteiből megállapította, hogy ha a transplantatum 4 napon túl kerül vissza az eredeti donorba, úgy végül is elpusztul. Ha 4 napon belül ültette vissza és a sejtinfiltratió csak minimalis volt, bekövetkezett a teljes restitutió. DEMPSTER (1955 –70-) viszont csak a 24 órán belüli visszaültetéssel tudott zavartalan továbbműködésről beszámolni. Természetesen ezen kísérleteknél az ischaemiás periodus súlyosan esik a latba, mert az ültetménynek ezt kétszer kell elszenvednie. Azonkívül számolnunk kell az immunbiologiai különbségek végtelen variációival is.

A homotransplantatum ischaemiás elváltozásai miatt kézenfekvőnek látszott a beültetett szerv keringésének vizsgálata. Erre vonatkozóan DEMPSTER (1954 –68-) alapvető kísérletei szolgáltatták az első adatokat. Nyakra ültetett veséken arteriographiákat végzett a homotransplantatumokon, és a következőkben foglalta össze tapasztalatait.

1. A beültetés után 30 percre a vese arteriogrammja normális.

2. A négy napja működő, megnagyobbodott ültetményben az arteriák megnyúltak és kiegyenesedtek, szemben a normális elágazó formával. Ebben az állapotban még spasmust nem észlelt és a „blood flow" is változatlan volt.

3. Az anuria beálltával generalizált érspasmust, kéreg ischaemiát és lényeges „renal blood flow" csökkenést lehet kimutatni.

4. További megállapítás, hogy az erek kinyúlása nem okoz arteriás görcsöt, mert a hydronephroticus vese hasonló elváltozásai ellenére sem ischaemiás és főleg nem anuriás.

SIMONSEN és mtsai (1953 –261-), EGDAHL és HUME (1956 –83-) megerősítették DEMPSTER vizsgálati eredményeit.

A kilökődés mechanizmusát a „renal blood flow" szempontjából vizsgálták és részletesebb eredményekkel szolgáltak KOUNTZ és mtsai (1963 –134-). KOUNTZ festékdilutios módszert dolgozott ki, melynek segítségével élő állatban határozta meg a transplantatum keringésének a mértékét. A vena renalisba helyezett kanül alkalmas arra, hogy pontosan követhessük a vesén átáramló vérmennyiség változásait.

Az eredmények igazolták a korábbi kísérleteket, ugyanis autotransplantatumnál legfeljebb átmeneti csökkenés után, normális értékeket mértek. A működő homotransplantatum „blood flow"-ja viszont (a műtét utáni átmeneti esést figyelembe nem véve) 24-48 óra múlva fokozatosan csökken az anuria beálltáig.

A párhuzamosan végzett vesebiopsiás elektronmikroszkópos vizsgálatok alapján az intertubuláris kis erek endothel appositioját, plasmasejtekkel és lymphocytákkal való eltömeszelődését találták. Lehetséges, hogy a vesén átfolyó vérmennyiség csökkenését ez okozná.

DEFALCO és mtsai (1965 –59-) megerősítették ezeket a vizsgálati eredményeket.

II. Fejezet

A kilökődési reakció

A kilökődési reakció immunbiológiai történés eredménye, mint azt először MEDAWAR bebizonyította (1944, 1945 –167, 168-).

Munkámnak nem lehet feladata az immunbiológiai problémák, kutatási eredmények részletezése, mivel – ha összefügg is vele – egészen más tudományos területre tévednék. Azonban nem is a teljesség, de az érthetőségre való törekvés kedvéért néhány fontos adatot sorolnék fel. Természetesen ebben a tárgykörben, csak irodalmi adatokat ismertethetek.

Genetikai tényezők

Megfigyelések alapján ismeretessé vált, hogy az egypetéjű ikerpáron, valamint egyes egér beltenyészeteken belül homotransplantált szövetek nem esnek a kilökődési reactio áldozatává. Tehát az átültetett szövetek antigén természete szoros összefüggésben van az adó és a kapó közötti rokonsággal. Fontosabb adatokat ezirányban SNELL (1953 –230-) és GORER (1956 – 104-) vizsgálatai szolgáltattak. Egereken tanulmányozták a genetikai locusokat. A H2 regio 12 alleletet tartalmaz és ezen belül mintegy 15 locusnak volt szövetantigen tulajdonsága (SNELL, 1953 –231-).

Nem rokon tenyészeteken belül a bőrültetmény általában 5 nap alatt elpusztul. EICHWALD, SILMSER, WHEELER 1957-ben (85) még egyes beltenyésztett hímegereknél is talált egy gyenge factort, valószínűen az Y chromosomán, amely a transplantatum kilökődését okozta 100 napon belül, ha hímről nőstényre történt az átültetés. Ugyanebben a törzsben a nőstényről nőstényre transplantált bőr egészségesen megmaradt.

A megtapadt bőr sikeres túléléséhez az szükséges, hogy a kapó rendelkezzék az adó minden domináns genjével. Ezt a következő kísérlet bizonyítja: az F1 első generációs egér hibridje, amely két különböző beltenyésztett szülőtől származik, befogadja akármelyik szülő törzséből vett bőrültetményt, azonban fordítva nem.

Különböző fajoknál a vörösvértest agglutinogenjei és a histocompatibilis factorok közötti viszony változó (GORER 1937 –38, 101, 102-, AMOS és mtsai 1954 –3-), embernél azonban nem lehetett vvt. factorokat találni az adó és a kapó között, amelyeknél számottevő szerepük lenne a homotransplantatum kilökődésében.

MERRILL és mtsai 1960-ban (175) kétpetéjű ikerpárokon, az átültetett bőr lelökődését figyelték meg, és nem kevesebb, mint 23 vércsoport antigen fajtát mutattak ki. Így meg kell állapítani, hogy a vörösvértestek és a histocompatibilis tényezők között kimutatható antigen-különbség van.

Az idegen egyedek között átültetett szövetek, szervek előbb-utóbb kilökődnek, ez a szabály. Embernél is vannak relative közös histocompatibilis factorok (FRIEDMANN és mtsai 1961 –94-), azonban tekintve az egész emberiség nagy számát, szinte kizárt dolog, hogy minden histocompatibilis gen azonos legyen két egyén között. Tehát jelenleg a genetikai megoldás az egypetéjű ikertestvéreket kivéve, egyelőre nehezen járható útnak látszik.

A kilökődési folyamat mechanizmusa

Ha egy „A” vércsoportú egyénnek „B” csoportú emberi vért transfundálunk, az adó vörösvértestjei kicsapódnak a keringő anti „A” agglutininek hatására. Ha ugyanazon két egyén között bőrátültetést végzünk, a transplantatum eleinte úgy viselkedik, mintha autotransplantatio történt volna. A sejtek életműködése visszatért, a lebeny vascularizálódik. A negyedik-ötödik naptól kezdve azonban a meginduló lelökődési folyamat feltartóztathatatlan. Tehát szervezetünkben nincsenek kész állapotban szövetpusztító antitestek és lényeges különbség van az incompatibilis vörösvértestek és a transplantatum pusztulása között.

A szövet, vagy szerv antigen a „second set” jelenség alapján tanulmányozható. BILLINGHAM, BRENT és MEDAWAR (1956 –17-) kimutatták, hogy csak a magvas élősejteknek van kilökődési reakciót létrehozó képességük. A nem magvas vörösvértestek nem rendelkeznek hasonló tulajdonsággal.

Ezzel ellentétben állnak SIMONSEN (1955 –229-) eredményei, aki vesehomotransplantatiokat végzett kutyákon „A” negativ kapó és „A” positiv között. Megelőzően immunizálta a kapót az adó vörösvértestjeivel és azt találta, hogy a vesék így hamarabb kilökődtek. Két esetben 12 óra alatt. Ugyanezt a gyors kilökődést észlelte, ha az adó egyik veséjének homogenizált anyagából subcután injectiókkal sensibilizálta a kapó állatot. A leglényegesebb azonban az volt, hogy szerinte így bizonyos relatio lehet az anti „A” positiv és a transplantatumra ható antitestek között.

Az antigen isolálása és identificálása azonban még bizonytalan eredményeket adott. A sejt extractum elveszti antigen tulajdonságát, ha desoxyribonuclease-val hozzuk össze. Magának a ribonuclease-nak viszont ilyen képessége nincs (MEDAWAR 1957 –171-). HASKOVA és HRUBESOVA (1958 –111-) szerint a desoxy-ribonucleo protein nem antigen, – azt feltételezik, hogy mucopolysaccharid sejtkivonat bír antigen természettel. Ezt MEDAWAR (1958 –172-) is megerősítette. MANN, CORSON és DAMMIN (1960 –158-) egy különleges sejtfractiót találtak, valószínűen lipoproteint, amellyel transplantatios immunitást lehetett létrehozni. Hasonló antigenekről számoltak be DAVIES (1962 –55-); HERZENBERG és HERZENBERG (1961 –114-); LEJEUNE és mtsai (1962 –148-).

MEDAWAR vizsgálatai tisztázták (1956 –170-), hogy a magvas lymphoid sejteknek van a homolog szövettel szemben felismerő és reagáló képességük. Csak ez a sejtféleség rendelkezik ezzel a tulajdonsággal. Az viszont nem ismeretes, hogy mindegyik, vagy csak egy részük. BURNET (1959 –32-) behatóan foglalkozott a lymphoid sejtek potentialis immunbiologiai képességével. Az ő elgondolása alapján (clonal selection theory) a lymphoid sejteknek csak egy kis részük tud szövet antigenre reagálni, de adott esetben ezek gyorsan elszaporodnak a kellő válasz aktivitás elérése céljából. FAGRAEUS (1948 –86-) feltételezte, hogy egyes plasmasejteknek van antitestképző tulajdonságuk. Ezt NOSSAL (1959 –202-) be is bizonyította.

Az átültetett homolog szövet kilökődése lymphoid sejt beszűrődéssel jár. Már 1926-ban MURPHY (182) feltételezte, hogy ezek a sejtek fontos szerepet töltenek be a kilökődés folyamatában. 1955-ben WEAVER, ALGIRE és PREHN (256) ezt a feltevést igazolták is. A „first-set” és „second set” homolog szövet transplantatumokat porozus membránnal vették körül és ha a pórusok kisebbek voltak a lymphoid sejteknél, akkor nem következett be a szövet destructioja. Ha nagyobb pórusú membránt használtak, akkor létrejött a kilökődés.

Keringő antitesteket figyeltek meg homotransplantatio után GORER (1937 –91-), valamint AMOS és mtsai (1954 –3-). Bőrtransplantatios immunitás sejtekkel átvehető, de serummal, még magas isoagglutinin titerűvel sem, sikerült. Továbbá magas isoagglutinin szint társulhat csökkent homotransplantatum iránti reaktivitással (KALISS 1957 –131-).

GORER (1955 –103-), majd szintén ő GOSMANnal együtt (1956 –105-) bőr- és tumor homotransplantatum ellen ható cytotoxicus antitesteket mutattak ki egéren, patkányon pedig bőrrel szembenit. TERASAKI és mtsai (1961 –239-) toxicus hatású antitesteket találtak a donor nyirokcsomó sejtjeivel szemben. Transplantatios immunitás serummal való átvitele a legtöbb kísérletben nem sikerült.

Tehát a keringő antitestek szerepe a kilökődési reakcióban tisztázatlan. A homotransplantatum azok hiányában is elpusztul, így a bárány foetus képes gammaglobulin nélkül is reagálni az átültetett bőr ellen (SCHINKELL és FERGUSON 1953 –219-). Természetesen ennek ellenére nem állíthatjuk, hogy a keringő antitestek elhanyagolhatók. AMOS és WAKEFIELD (1959 –4-) kísérleteiben milliporosus kamrákat használva, azokban az alacsony complement titer nem volt elegendő az átültetett sejtek feloldására. A complement szint felemelésével a sejtek elpusztultak anélkül, hogy a kapó nyiroksejtjei áthatolhattak volna a membránon.

A sokszor ellentmondó kísérleti eredmények alapján fel kell tételezzük, hogy a homotransplantatios immunitás mechanizmusában mind a sejtek, mind a cirkuláló antitestek lényeges szerepet játszanak. Képesek külön-külön is hatni, de együttesen is létrehozni az ültetmény destructioját.

A transplantatum reakciója a gazdaszervezet ellen

DEMPSTER (1953 –67-) foglalkozott először ezzel a gondolattal. Ha érett nyiroksejteket fecskendezünk nem rokon állatba immun-tolerantia elérése céljából, vagy röntgen besugárzással csontvelő bénított állatokba, akkor ebben az esetben megfigyelhetjük a beültetett sejteknek a viselkedését a kapó állattal szemben. KOLLER és DOAK (1959 –133-) ezzel a módszerrel bizonyították be véglegesen, hogy a donor versus recipiens reakció létezik. Ugyanis aktiv homolog csontvelő átültetéssel megmentett röntgen besugárzott állatokon a homolog bőrültetmény tovább élt, viszont az isotransplantatum elpusztult.

A kilökődési reakció lefolyásában tehát ezzel a fordított történéssel is számolni kell, noha lényegesen gyengébb folyamat. A jelentősége is kisebb és inkább a gyógyulási fázisban mutatkozhat.

A kilökődési folyamat gátlására szolgáló módszerek

A homotransplantatum és vele együtt a gazdaszervezet életének meghosszabbítására, az eddigi immunbiologiai ismereteink alapján elméletileg a következő lehetőségeink vannak (CALNE 1963 –36-):

1. Olyan ültetmény felhasználása, amelynek nincs antigen hatása.
2. Megakadályozni az antigen anyag eljutását a lymphoid rendszerhez.
3. A lymphoid rendszer antigen felfogó képességének gátlása.
4. A „központi mechanizmus” antigen elleni válaszadásának megakadályozása.
5. A lymphoid sejtek transplantatumba való eljutásának meggátlása.

Részletezve

1. A szervek antigen képessége, melyet a sejtmagvak hordanak magukban, meghatározott genetikai tulajdonság. Ennek az „anyagnak” a sejtből való eltávolítása – még ha ismernénk is – a sejt életének megszűnését okozná. Tehát, az egypetéjű ikerpárok genetikai azonosságától eltekintve, ez az út jelenleg nem járható.

Ennek a lehetőségnek a feltételezését azonban a foetalis szövetek antigenhiánya is alátámasztja (MAY 1959 –164-), noha ez nem mindig érvényes (SCHINKEL, FERGUSON 1953 –219-; BILLIGHAM, BRENT, MEDAWAR 1956 –17-).

2. Az antigennek a lymphoid rendszerbe való jutása szükséges, hogy antitestek képződhessenek. Erre jó példa az agyba és a szemcsarnokba ültetett sejtek zavartalan növekedése (MURPHY 1926 –182; MEDAWAR 1948 –169), ugyanis ezeken a helyeken a nyirok drainage nem tökéletes, tehát az antigenek nem jutnak el a nyirokrendszerbe.

Vannak már kísérleti adatok arra vonatkozóan, hogy a gazdaszervezet specifikus antiseruma meggátolja egy ideig az antigen „centralis” válaszadó rendszerbe való eljutását, de így is csak az átültetett tumorszövet megnövekedését és a bőr túlélési idejének kétszeresére való meghosszabbítását lehetett elérni kísérletekben (SNELL és mtsai 1960 –232-).

A cortison is meghosszabbítja a homotransplantált bőrnek az életét (BILLINGHAM, KROHN, MEDAWAR 1951 –14, 15-) noha más hatásmechanizmusok is szerepelnek, az ilyen bőr vascularisatioja lassúbb, tehát az antigenek is később jutnak el a lymphoid rendszerhez.

3. Egy szervezet fenntartása szempontjából előny, sőt a legtöbb esetben feltétlenül szükséges a lymphoid rendszernek az a képessége, hogy specifikusan reagáljon idegen anyagok, bact. toxinok stb. ellen. Ennek a tulajdonságnak a megváltoztatása a transplantatio szempontjából döntő lépés lenne.

Azt az állapotot, amikor valamely organizmus idegen szövetet, vagy szervet megtűr magában „immun tolerantiának” nevezzük. Kétségtelen, ennek az állapotnak az elérése lenne a cél és ennek a kulcspontja, mondhatnám támadáspontja, a lymphoid rendszeren belül a nyiroksejtek.

BURNET és FENNER (1949 –32-) vetették fel először azt a gondolatot, hogy a RES-nek az embrionalis életben kell „megtanulni” saját és idegen sejtek között különbséget tenni. Azóta számos vizsgálat bizonyítja (BILLINGHAM és mtsai 1954 –16-; MEDAWAR és RUSSEL 1958 –172-; BRENT és GOWLAND 1961 –22), hogy az embriók nem rendelkeznek még antitest képző képességgel, így bizonyos esetekben idegen szöveteket sajátjuknak „tekintenek” és az antigen-antitest reactio elmarad.

Az immun-tolerantia mechanizmusa nem ismeretes.

MEDAWAR 1960-ban a következő hypothesist állította fel. Az antitest képző sejtek heterogen populatioban vannak. Az egyes sejtek előre meghatározott, antigen elleni reactio képességgel rendelkeznek. Ha érett sejtre hat az antigen, akkor az szaporodván, antitestet képez, míg ugyanaz az antigen hatás az éretlen sejtet elpusztítja, tehát a reactio elmarad és kifejlődik a tolerantia. Mivel az embrionak csak kevés érett sejtje van, ez a lehetőség fennáll. Egyébként ez a feltevés egyetértésben van BURNET „clonal selectios” elméletével (33).

Jelenleg a transplantatio emberi gyakorlatában ez a lehetőség sajnos nem használható fel.

4. A központi mechanizmus reactiojába, mely az antigen ellen irányul, már bele tudunk szólni, ha az immun-kompetens sejteket elpusztítjuk.

JACOBSEN (1952 –127-), LORENZ, CONCDON és UPHOFF (1952 –153-) leírták, hogy letalis mennyiségű besugárzás után a kísérleti állatokat meg lehetett menteni haemopoetikus átültetéssel, sőt mint később BARNES és LOUTIT (1953 –11-) bebizonyították, hogy az így megmaradt állatok befogadták a csontvelőt adó donor bőrét.

Érthető tehát az a törekvés, mely a kilökődési reactio megakadályozását, vesetransplantatio eseteiben, rtg. besugárzással próbálta elérni.

Mint fontos és a szervezet immun tevékenységére rámutató adatot kell ismertetnem a thymus szerepét. MILLER (1961 –177-) és GOOD (1962 –99-) mutatták ki egereken, hogy a születés után 24 órán belül elvégzett thymectomia súlyosan sérti a központi immun-mechanizmust. Az állatok fertőzésben pusztultak el és – ami igen figyelemreméltó – a bőrültetmények is hónapokig éltek ezeken az egereken. A thymus élettanát, működését megvilágító adatok igen értékesek, de a gyakorlati alkalmazásuk egyelőre még meggyőző eredménnyel nem járt. Csak mint kisegítő eljárás nyert alkalmazást. (Lásd: később.)

A ductus thoracicus drainage kísérletekben szintén meghosszabbítja a bőrültetmény életét, valószínűen a lymphocyták számának quantitativ csökkentése és a szervezet fehérjevesztesége miatt (McGREGOR és GOWANS 1963 –166-, ANDERSON és WOODRUFF 1964 –5-).

5. A vese-transplantatum túlélési idejének meghosszabbítására az a lehetőség sem alkalmas, mely a nyirokszövetek keringésének megakadályozását célozná a transplantatum elérésében. Ismeretes, hogy a cornea homotransplantatum tovább él, amit éppen az ér hiányának köszönhet. A membranba zárt szövettransplantatumról már tettem említést. Az átültetett porc is az ér hiányának köszönheti hosszabb túlélési idejét.

A kilökődési reactio említett 5 fázisából 2 az, amelyet befolyásolhatunk és így csökkenthetjük a beültetett szerv destruktiv folyamatát.

Ezek:

1. a nyirokrendszer antigen felismerő képességének gátlása (3),

2. a központi mechanizmus reactiojának a megakadályozása (4).

Ez utóbbinak az először használt módszere a sugárkezelés volt.

A jelenleg ismeretes eljárásokat az alábbiakban foglalhatjuk össze

(T. NEWTON, 1965 –199-):

Immungátló módszerek

Módszer	Mechanizmus
1. Antigén túlsúly	Az immun-válasz gátlása nagymennyiségű antigen jelenlétében (FELTON L.D. 1949 –89-)
2. Egésztest besugárzás	A lymphoid szövet károsítása által (DIXON F.J., TALMAGE W., MAURER P.H. 1952 –76-)
3. A R.E.S. blokádja	A rethiculoendothelialis rendszer phagocitáló kapacitásának Trypan kékkel vagy Thorotrasttal való túltelítése (199)
4. Thymectomia	Az immunszerv irányító központjának az eltávolítása (GOOD R. A. és mtsai 1962 –99-, MILLER J.F.A.P., MARSHALL A.H.E. és WHITE R.G. 1962 –178-)
5. Antipurin chemotherapia	Gátlás a lymphoid szövet ribonucleinsav szintézise által (irodalmat lásd a 79. oldalon)
6. Corticoidok	Gátlás a primer immunreactio kifejlődésén és az effector sejteken (ZUKOSKI C.S. és mtsai 1963 –269-)
7. A transplantatum besugárzása	Az effector sejtek elpusztítása (DEMPSTER és mtsai 1962 –71-)
8. Ductus thoracicus drainage	Lymphoid sejt veszteség (McGREGOR D.D. és GOWANS J.L. 1963 –166-)
9. Alfa globulin alkalmazása	Az aktív sejtek (target cells) reaktiv oldalának fedése (MOWBRAY J. F. 1963 –181-)
10. Aminosav adagolás	Más aminosavakkal együtt lép be az antitestet képző testekbe (RYAN W.L., LORINCZ A.B. 1964 –218-)
11. A gammaglobulinaemia	Antitest képzés hiánya (GOOD R.A., VARCO R.L. 1955 –98-)
12. Táplálkozási zavarok, uraemia	Az antitest képzés nem specifikus gátlása

III. Fejezet

A kilökődést röntgenbesugárzással gátló kísérletek

DEMPSTER (1953 –67-) BAKER és GORDON (1955 –9-) írták le először, hogy az egésztest besugárzás nem hosszabbítja meg az átültetett vese életét, csak bizonyos változások történnek a histologiai képen. Az ötlet egyébként – ami az immun-válasz sugárzással való megakadályozására vonatkozik – CRADDOCKtól és LAWRENCtől származik (1948 –53-).

A kilökődési reactio megakadályozását célzó kísérleteink röntgenbesugárzással

1. csoport (1959-60 –196-)

7 homotransplantatiot végeztünk az ismertetett technikával 10-14 kg-os kutyákon. Hármat 200 r, négyet pedig 150 r egésztest besugárzással kezeltünk a műtét előtti napon (Siemens-Stabilivolt készülék 0,85 mm Cu felezőrétegű sugárzás, 180 kV, 10 mA, 0,5 mm Cu szűrő).

Tapasztalataink röviden összefoglalva: az alkalmazott sugárdosis igen nagynak bizonyult, az állatok egy héten belül elpusztultak, részben uraemiában, részben a sugárkárosodás miatt. A vesék szövettani vizsgálatai azonban különbséget mutattak a nem kezelt homotransplantatumokkal szemben.

Feltűnő az interstitium mononuclearis sejtinfiltratiójának majdnem teljes hiánya. Több metszeten a parenchyma nagyfokú vérbőségét, ill. vérzését figyeltük meg. Egyébként a többi (többnyire banalis) károsodás, mint a tubulus epithel degeneratioja, cylinderképződés, interstitialis oedema itt is megtalálhatók. Érnecrosist ebben a csoportban nem sikerült kimutatni.

2. csoport (1962)

Ez a kísérletsorozat a londoni Postgraduate Medical School Kísérleti Sebészeti Intézetében történt, ahol a Dempster team tagjaként közreműködve dolgoztam.

DEMPSTER eredeti elgondolása az volt, hogy a kisebb adagú egésztest besugárzás mellett a homotransplantatum nagyobb mennyiségű localis besugárzásával ne csak a kapó transplantatum elleni, hanem a transplantatum kapó elleni reactiót is fékezze (lásd: 1. sz. táblázat).

Az átlagos túlélési idő a 22 kísérleti állatnál 12.6 nap volt, ami bizonyítja, hogy ezzel a módszerrel valóban valamennyire befolyásolni lehet a kilökődési reactiót, különösen ha a 23, 26 és a 31 napot élt állatokat vesszük figyelembe.

Tekintettel arra, hogy ez a sugárzási technika megfelelő arányban embernél már a kísérletek megkezdése előtt alkalmazást nyert, mégpedig egy esetben 3 és fél éves túlélésről tudunk (SHACKMAN, DEMPSTER, WRONG 1963 –224-), különösen szigorú kritika alá kell vetnünk.

Kétségtelen, a transplantatum szempontjából a legjobb az lenne, ha a kapó szervezetét immunképességétől teljesen megfosztanánk. Ez azonban elméleti elképzelés, mert a leírt technikával tulajdonképpen arra szorítkozhatunk, hogy bizonyos fél-védekező állapotba kényszerítsük a RES-t. Ezért is végeztük a besugárzást később oly módon, hogy a fejet és az alsó végtagok egy részét takartuk a teljes csontvelőbénulás elkerülése végett.

Az acut szövődményektől eltekintve, az állatokon a következő megfigyeléseket nyertük:

A sikeres és műtéti szövődménnyel, technikai zavarral nem járó homotransplantatio után a veseműködés azonnal, vagy 1 órán belül megindult. A diuresisre a műtét alatt adagolt (250 ml) Rheomacrodex határozottan jó hatású volt. Az állatok forszírozott folyadékfelvételének következményeként is nagy mennyiségeket vizeltek 1004-1014-es fajsúllyal. Az oliguria vagy anuria beállta hasonlóképpen jelentkezett, mint a nem sugarazott állatoknál, azzal a különbséggel, hogy valamivel később, elhúzódottan.

A vese megnagyobbodása is lassabban következett be, általában a 4., 5. postoperativ naptól kezdve.

A kilökődési reactio meglassulását elértük, de a sugárártalom tünetei is minden esetben létrejöttek. Ezek: magas láz, étvágytalanság, súlycsökkenés, járási zavarok, vérzések, fertőzés voltak, a vérkép változásáról nem is beszélve. Több kutyának az elvesztéséért a sugárártalmat tehetjük felelőssé.

Az anaemia, a thrombocytopenia, a fehérvérsejtszám emelkedése, majd csökkenése mind a sugárkezelés rovására írható. Azt is megfigyelhettük, ha az anaemiát transfusiókkal kezeltük, az állatokat erőteljesen roboráltuk, akkor a kilökődés érthető módon korábban jött létre, mivel az állatok „immunhelyzetét” megerősítettük.

A vesék szövettani képe a mononucleáris sejtek infiltratiojának csökkenésében és a vérzések gyakoribb előfordulásában különböztek a sugárral nem kezelt állatok homo-transplantatumától.

Klinikánkon tovább folytattuk a rtg. besugárzás alkalmazását, a különböző adagolási módszerrel próbáltuk a kilökődési reactio késleltetését homotransplantatios kísérletekben (lásd: 2. tábl.). Azonban valószínűen az alkalmazott készülék különbsége miatt ebben a csoportban tíz napnál hosszabb túlélést nem tudtunk elérni.

Az elmúlt 5-6 esztendő tapasztalatai – az emberi eseteket is beleértve – bizonyos fokig discreditálták a sugárzásos módszert. Végeredményben nem tudjuk pontosan lemérni, még kevésbé előre megítélni, hogy milyen mértékben ártunk a kapó szervezetnek és a leadott sugármennyiség után már nincs visszaút. Kisebb dosis alkalmazása esetében pedig a kilökődési folyamat feltétlenül erősebb lesz.

A transplantatum besugárzása, akár többször is, legalábbis állatkísérleteinkben nem befolyásolta az oliguriát.

A subletalis rtg. dosisok, csontvelőátültetéssel egybekötve valamivel jobb eredményt adnak (MANNICK és mtsai 1959-ben –158.a- 49 napos túlélési időt ért el), de a gyakorlat számára ezt a módszert nem tartjuk alkalmasnak.

IV. Fejezet

A transplantatum biokémiai változásaira vonatkozó vizsgálatok

Ugyanebben az intézetben további biokémiai vizsgálatokat végeztünk a kilökődési reakció okozta anuria felderítése irányában (258).

Kísérleteink célja az volt, hogy a homotransplantált vese működésének hirtelen megszűnésében milyen biokémiai változások játszanak szerepet. A respiratoricus és a glycosida bontó enzimek (borostyánkősav dehydrogenase, malonsav dehydrogenase, β-glucuronidase, β-galactosidase, β-glucosaminidase) quantitativ méréseit végeztük el normális, autotransplantált és homotransplantált kutya vesékben. Előzetes közlemények már utaltak arra, hogy a transplantátumok alacsonyabb enzim-szinttel rendelkeznek, mint a normális vesék.

Kísérleti anyag és módszer

Állatok: 20-22 kg körüli, nőstény agár-kutyákat használtunk.

Vesék eltávolítása: A működő autotransplantatumokat a 2.-7. postoperativ napon távolítottuk el. A homotransplantatumokat két csoportban vizsgáltuk. Az elsőben a 2-4. napig működő veséket, a másodikban az oliguriássá váltakat. A második csoportban azonkívül külön vizsgáltuk azokat, melyeket az oliguria napján távolítottunk el, tehát a 3., 4., 5. és a 6. műtét utáni napokon; a második alcsoportba tartoznak a 6. napon túl működő vesék, melyek csak később szüntették meg a vizeletelválasztást (17 napos túlélés volt a leghosszabb ebben a sorozatban).

Oliguriásnak minősítettük azokat a veséket, melyeknek napi vizeletelválasztásuk hirtelen csökkent és infusiók adására sem (500 ml 0,9 %-os só és 300 ml 2 %-os só oldat) emelkedett lényegesen. Ilyen esetben a maradék N rendszerint magas volt és az ún. toxicus syndroma is mutatkozott.

Enzimek

β-glucuronidase, β-galactosidase és β-glucosaminidase meghatározását végeztük phenolphthalein glucuronide, o-nitrophenyl-, D-galactoside és p-nitrophenyl-β-D-glucosaminide hydrolisissel (FINDLAY és mtsai 1958 –90-, LEWY és MARSH 1959 –151-, CONCHIE és mtsai 1959 –52-). A malonsav és borostyánkősav dehydrogenaset manometriás módszerrel határoztuk meg (UMBREIT és mtsai 1957 –244-). Külön vizsgáltuk a kéregállományt (szövetzúzalékból) és a zúzás közben a hydrolasék számára vizet, a dehydrogenasék részére pedig 0,25 M sucroset adtunk.

Histokémia

Kis vesedarabkát frissen, folyékony oxigénben megfagyasztottunk és Bright cryostatban

–15 °C mellett 6-os metszeteket készítettünk. A Pearse-féle M.T.T. módszerrel (1960 –208-) mutattuk ki a borostyánkősav dehydrogenasét, a malonsav dehydrogenasét és a DPNH-t (reducált diphosphor-pyridin nucleotid) diaphorasét. BURSTONE (1960 –33.a, 33.b-) módszerével a cytochrom-oxidasét és a savanyú phosphatasét. A β-glucosaminidase kimutatásához naphthol AS-LC-N-acetyl-β--glucosaminide-t használtunk.

Szövettani metszeteket 10 %-os formalinos fixálás után haematoxilin-eosinnal, illetve methylzöld-pyroninnal festettük meg.

Kémiai analisis

Mindegyik meghatározást a kivett mintákból végeztük úgy, hogy destillált vízzel szemben dialysáltuk és 60 °C-on szárítottuk P_2O_5 felett. A proteint LOWRY és mtsainak metodusával (1951 –155-) vizsgáltuk. A methionint biológiai módszerrel, auxotroph, methionint igénylő Escherichia coli tenyésztés segítségével. RONDLE és MORGAN (1955 –217-) eljárásával a hexosaminé-t, FELS (1958 –88-) mikromodificált colorimetriás módszerével pedig a hydroxyprolint vizsgáltuk. A DNA és RNA meghatározásokat SCHMIDT-THANNHAUSER-SCHNEIDER, VOLKIN és COHN által leírt (1954 –253-) módszerével borjú thymusból standard DNA-t és D-ribose-t állítottunk elő. A DNA-t diphenylamin (DISCHE 1955 –74-) az RNA-t pedig az orcinol reakció segítségével mutattuk ki (DISCHE és SCHWARZ 1937 –75-).

Eredmények

A táblázat az enzim meghatározások eredményeit mutatja normál, auto- és homotransplantalt vesékben. Az aktivitás a dialysált száraz súlyra vonatkozik és a transplantatumok aktivitását a normál értékhez százalékosan számítottuk. (Lásd 3. táblázat).

Az autotransplantatumokban minden vizsgált enzimnek csökken az aktivitása, a normálisnak 75 (borostyánkősav dehydrogenase) 91 százalékára (ß-galactosidase). A két dehydrogenase és a ß-glucuronidase aktivitás közötti differencia alacsonyabb a normálisnál (P 0,05).

A homotransplantatumok a.) csoportjában (a működő vesék) az aktivitás további határozott csökkenést mutatott mindegyik enzimnél, különösen a dehydrogenaséké significansan alacsonyabb, mint az autotransplantatumokban (P 0,05). A b.) csoportban (3-6 napos oliguriás vesék) az előzőhöz képest némi emelkedés volt, de ezt significansan igazolni nem lehetett. A ß-glucosaminidase-ra vonatkozó adatokat nem tudtuk felhasználni; c.) az oliguriás vesék (7-17 napos) mindegyikében normál érték fölé emelkedett a glucosidase aktivitás, másrészről viszont a dehydrogenaseké további csökkenést mutatott.

Histokémiai vizsgálatok

Autotransplantatumok. A tubulusok alig különböznek a normális vese tubulusaitól. A vizsgált enzimek szintjének kisfokú csökkenését észleltük, különösen a proximális kanyarulatos csatornákban. Egyes esetekben (focalis előfordulás) ezen a területen néha hiányzott is az enzim aktivitás. Sejtinfiltratiot egy esetben sem láttunk.

Homotransplantatumok. (Működő vesék) A tubulusok hasonló kisfokú elváltozást mutattak, mint azt az autotransplantatumokban észleltük; súlyos aktivitáscsökkenés nem volt. Savanyú phosphatase jelenlétét finom szemcsékben lehetett felismerni. Az aránylag kevés infiltráló sejtekben ß-glucosaminidase és savanyú phosphatase volt jelen. A négy légzési enzim közül csak a malonsav dehydrogenase aktivitását lehetett kimutatni. Ez a reakció azonban nagyon gyenge volt.

Oliguriás homotransplantatumok. A tubulus sejtekben kifejezett enzim szint csökkenés mutatkozott, s ez minden vizsgált enzimre vonatkozik. A sejtek továbbá ellapultak és a csatornácskák szeparálódtak. A savanyú-phosphatase reakció lényeges különbséggel jelentkezett. Az autotransplantatumokkal szemben a reakció nagyon nehézkesen ment végbe, különösen a magvak körül. Nagyszámú sejt infiltrálta a kéregállományt. A savanyú phosphatase és a ß-

glucosaminidase kimutatására szolgáló festés erős elszíneződést adott. Kismennyiségű malonsav dehydrogenasetól eltekintve a sejtek nem tartalmaztak respiratorikus enzimet. A hét napot túlélő vesékben igen súlyos volt a sejtinfiltráció. A sejtek erős savanyú-phosphatase és ß-glucosaminidase aktivitással rendelkeztek. (Nagyrészt pyroninophyl plasma sejt.)

Kémiai analisis

Az analisis 15 normál, 9 autotransplantált, 8 működő és 9 oliguriás, homotransplantált vesén történt.

Autotransplantatumok. Az eredmények a DNA és az RNA %-os emelkedését mutatták az oedema folyadékban. A többi analitikai adat azonban nem értékelhető.

Homotransplantatumok. a. (működő vesék) A sejtes infiltratio befolyásolja az oedema folyadékot. Működő állapotban ez a beszűrődés minimális és eltekintve egy egészen kis százalékú RNA emelkedéstől, az analitikai adatok alig különböznek az autotransplantatumokétól. b. – c. (3-17 napos oliguriás vesék) A súlyos sejtinfiltratio miatt a DNA kétszeresére emelkedett és átlagosan 60 %-kal magasabb volt, mint a működő homotransplantatumokban. Az átlagos collagen érték pedig a normális 75 %-ára csökken. A vese száraz súlyát az infiltráló sejtek lényegesen emelik. Az átlagos száraz és nedves súlyhányados fokozatosan csökken az autotransplantált, a működő homotransplantált és az oliguriás homotransplantált veséknél. Az utóbbiaknál ez a hányados 73 %-a a normálisnak.

Ezen kísérleti adatok mutatják, hogy az átültetett vesék enzim tartalma, száraz súlyra számítva alacsonyabb a normálisnál. A homotransplantatumok nagyobb mennyiségű oedema folyadék és infiltráló sejt tartalmát a pontosság kedvéért kémiai analizisnek vetettük alá. Ezek a vizsgálatok is alátámasztják, hogy az enzim szint csökkenés reális és csak a hosszabban túlélt homotransplantatumok enzimtartalmát befolyásolja a nagy mennyiségű infiltráló sejt.

Az autotransplantatumok kisfokú enzim változását feltehetően a sebészi procedura és a 20-40 perces ischaemia okozza. Hasonló, de fokozottabb enzim csökkenés észlelhető működő homotransplantatumokban is, különösen a dehydrogenasekra vonatkozóan. Ennek az oka nem világos, mert a histokémiai vizsgálatok azonos eredményt adtak, mint az autotransplantatumoknál. A működő és oliguriás homotransplantatumok között, eltekintve a sejtinfiltratiótól, csak az intracelluláris, a savanyú phosphatase eloszlásában van különbség, mely histokémiailag kimutatható volt. Ez a jelenség azonban nem specifikus, de korai jele a sejtkárosodásnak (NOVIKOFF, 1959 –203-; BECKER és BARRON 1961 –12-; JANIGAN és SANTAMARIA 1961 –129-). A megfigyelt quantitativ enzim szint változást a hosszabban túlélő homotransplantatumnál a sejt infiltratio magyarázhatja.

A kísérletek tehát nem szólnak valamilyen metabolikus összeomlás mellett az oliguriás állapotban, s ugyanúgy nem valószínű, hogy a metabolizmus fokozatosan csökken a túlélési idővel párhuzamosan, hanem az alacsonyabb enzim tartalom már az első napokban kimutatható és azután nagyjában állandó marad. Ha ez a megállapítás helyes, akkor az is következtethető, hogy egy korai, vagy talán azonnali reakció jön létre a vesékben és nem feltétlenül döntő a transplantatum ellen irányuló kilökődés folyamatában.

V. Fejezet

Különböző gyógyszerek immun-gátló hatására irányuló kísérletek

Az utóbbi évek kísérletei és elsősorban az emberi homotransplantatios eredmények mindinkább a gyógyszeres kezelést helyezik előtérbe. A 3 évvel ezelőtt még lángoló vita a sugár- vagy gyógyszerkedvelő táborok között eldőlt. Az utóbbiakat igazolta az idő.

BAKER, TEHAN és KELLY (1952 –8-) vizsgálatai fordították a mustárnitrogen felé a figyelmet. 20 napos túlélést értek el az említett gyógyszer és Cortison együttes adásával. Ez még komoly eredménynek nem tekinthető, hiszen ZUKOSKInak (1962 –269-) volt egy 6 hónapos túlélő transplantatuma Prednisolon kezelés segítségével, de mindenesetre azóta vizsgálják sok helyen a különböző derivatumokat s egyéb immun-reactiót gátló gyógyszereket a kilökődési folyamatot késleltető hatásnak a szempontjából.

1959-ben SCHWARTZ és DAMESHEK (220) hosszabb ideig tartó immun-tolerantiát tudtak létrehozni patkányokon 6 mercaptopurin segítségével. Sikerült 2 hetes (napi 6 mg/testsúly kg) + emberi savó kezeléssel megakadályozni az emberi vérserum elleni antitest képződést. A gátlás specificusan jött létre, mert ugyanakkor más antitesttel szemben (pl. marhaserum) a reactio később normálisan zajlott le. Így 2 hetes 6 mercaptopurin adagolással sikerült hosszabb ideig „immun-tolerantiát” specificusan, csak egy antitesttel szemben elérni.

Ez az eredmény igen lelkesítően hatott az elmúlt 5-6 év alatt. A hatásos antimetabolicus, cytostaticus (stb.) anyagoknak egész sorát állították elő.

CALNE és MURRAY (1961 –34-), majd 1962-ben ugyancsak ők ALEXANDRE-ral (35), valamint ZUKOSKI, LEE és HUME (268) szolgáltattak értékes adatokat a 6 mercaptopurin antitestképzést gátló hatásáról, vese-homotransplantatios kísérleteikben. Egybehangzóan azt találták, hogy a transplantatum túlélését – a sugárkezeléssel szemben – lényegesen meghosszabbítja, mintegy 40-50 nappal. Ugyanakkor – noha általános károsodást is előidéz – nem olyan ártalmas, mint a röntgensugár.

CALNE gondos és részletes állatkísérleteiből (1963 –36-), továbbá azt láthatjuk, hogy az Imuran (Azathioprine) és az Actinomycin C együttes adása prolongálja a leghosszabb ideig a vese-homotransplantatum életét. (Mintegy 2-300 napos túlélésre lehet számítani.)

Ez a kezelés azonban még mindig nem hozza létre az immun-tolerantia ideális állapotát, mert a szer abbahagyása után, vagy már szedése közben is egy lelassított kilökődési reactio – melynek más histologiai képe van – előbb-utóbb tönkreteszi a homotransplantatumot.

Ezen eredmények alapján mi is az immun-gátló gyógyszerek használata felé fordultunk, melynek helyességében a rtg. sugárzásos kezelés nem kielégítő eredményei is megerősítettek. A leírt és már „bevált” anyagok újbóli kipróbálásának nem láttuk értelmét és 1963-1965 években a hozzáférhető hazai gyógyszerek hatását vizsgáltuk vese-homotransplantatios kísérleteinkben.

A kilökődési reakció gyógyszeres csökkentésére irányuló saját kísérletek

Állatok: 13-24 kg-os nőstény, korcs kutyákat használtunk fel kísérleteinkben.

Módszer: A leírt módon hajtottuk végre a vese-homotransplantatiókat. Ebben az anyagban is kétoldali nephrectomiát végeztünk minden esetben, így a különböző gyógyszerek hatását a túlélési idő kézzelfoghatóan mutatta.

Gyógyszerek: Degranol, Vincaleukoblastin, Dibromannit (DBM), Mannit-Milerán (MM).

Ezek az anyagok általában a lymphoid szövetek ribonuclainsav szintézisét gátolják, azonban a hatásmechanizmusuk, valamint a kémiai összetételük és tulajdonságaik ismertetése túlhaladná munkám kereteit, s erre vonatkozóan egy-egy fontos irodalmi adatot jelölnék meg.

Degranol: VARGA L. 1955 –249-; Vincaluekoblastin: NOBLE R. L., BEER C.K., CUTTS J.H. 1958 a, 1958 b –200, 201-; DBM: INSTITÓRISZ L., HORVÁTH I., CSÁNYI E. 1963 – 125-; Mannit-Mileran: TIMMIS, G.M., BROWN, S.S. 1960 –240-; HORVÁTH T., VARGA L. 1961 –116-.

I. Csoport: 4 kutyát kezeltünk Degranollal. A homotransplantatio előtt 5-6 nappal háromnak napi 2 mg/kg-ot adtunk intravénásan, egynek pedig ennek a kétszeresét, 4 mg/kg-ot (l. 4. tábl.). Ugyanilyen mennyiségben folytattuk műtét után az exitus napjáig. Mint ismeretes, a Degranolt cytostaticus hatása miatt jó eredménnyel lehet használni leukaemiás, lympho-granulomatosis és lymphosarcomás megbetegedések eseteiben. Tekintettel a RES-re való elektiv hatására, immun-válasz csökkentő effectust tételeztünk fel. (A műtét után minden esetben nagy adag (2 mg/kg) nikotinsavat adagoltunk intravénásan a vese „blood flow”-jának megnövelése és a thrombusképződés lehetőségének csökkentése céljából (BOROS 1963 – 18-). Mint később kiderült (ugyanis közvetlenül lemértük a „blood flow”-ot a véna renalisba helyezett kanül segítségével) a vesén átfolyó vérmennyiségre nincs lényeges emelő hatással, úgyszintén nem befolyásolja a vese-ültetmény túlélését sem (4 kutya – 110, 112, 113, 114. sz. – nikotinsavval kezelve vese-homotransplantatio után: 10, 3, 5, 4 napot élt).

A 4. táblázat is mutatja: a leghosszabb túlélési idő 13 nap volt, s a fehérvérsejt-képző rendszerre való depressiós hatás ellenére mindig kifejlődött, a legtöbb esetben tipikus, kilökődési reakció.

II. Csoport: A Vincaleukoblastint (Vinca) két állatnak 4-5 naponként 0,05-0,2 mg/kg-os adagokban adtuk intravénásan, egy kutyának pedig 1 mg/kg Degranollal kombinálva.

Eltekintve a toxicus hatásától (ilyen dosisban nagyon megviselte az állatokat), határozottabb fehérvérsejt szám csökkenés mutatkozott, különösen a leukocytákra vonatkozóan, azonban a 4.000 alatti fehérvérsejt szám sem akadályozta meg a tipikus immunreakció kifejlődését még a kombinált adagolásban sem. A leghosszabb túlélési idő 11 nap volt (5. tábl.).

III. Csoport: 4 állatot kezeltünk DBM-mel. Kettőnek a műtét előtti nyolcadik naptól kezdve másodnaponként 25 mg/kg-ot; kettőnek pedig 50 mg/kg-ot fecskendeztünk be intravénásan. Műtét után a fehérvérsejtszámnak megfelelően kis mértékben csökkentettük, vagy emeltük az adagot (6. tábl.).

A csontvelő depressio minden esetben bekövetkezett. A fehérvérsejtszám átmeneti emelkedés után fokozatosan balra tolódott, lecsökkent, azonban ez főleg a leukocytákra vonatkozott. Három esetben kifejezett relativ lymphocytosist és eosinophyliát észleltünk. A leghosszabb túlélési idő 7 nap volt és eltekintve a 129-es számú kísérleti állattól, mely valószínűen DBM toxicosisban pusztult el, az eltávolított vese-ültetmények makroszkópos és szövettani képén az

ismert és a szokásos kilökődési reakció jeleit lehetett felismerni (gócos, kereksejtes beszűrődések, érnecrosisok, vérzések).

IV. csoport: 7 állatnak adagoltunk intravénásan Mannit-Mileránt. A kezelést a műtét előtti 3-10. napokon kezdtük, másodnaponként 5-15 mg/kg-os dosisokkal, melyet műtét után is folytattunk.

Ez a sorozat valamivel biztatóbb eredményt adott, ami azzal lehet összefüggésben, hogy elsősorban a lymphocytákra fejti ki hatását. A fehérvérsejt számot lényegesen nem csökkenti, sőt legtöbbször magasabb volt a normálisnál, különösen a kilökődés előtt, de lymphopaenia majdnem minden esetben mutatkozott. A thrombocyta szám egyik gyógyszer adagolásánál sem esett a normális alsóhatár alá (lásd: 7.-8. táblázat).

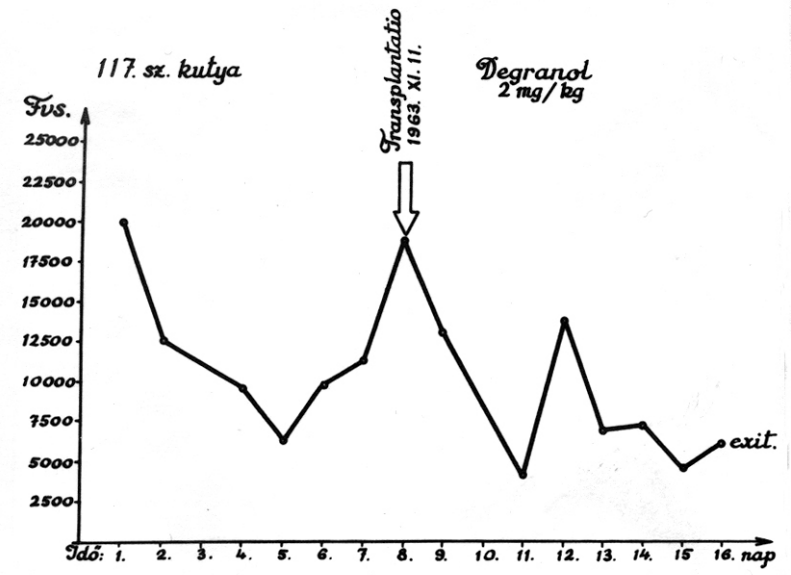
A leghosszabb túlélési idő 15 nap volt (141. sz.), de a szövődménymentes esetek (thrombosis stb.) mind 10 napnál tovább éltek. Ez természetesen még nem jelent significans javulást a túlélési időt illetően a kezeletlen állatokkal szemben, de kétségtelenül ezek a kutyák általánosságban jobban tűrték a műtétet, mint az előzőek, az étvágyuk hamar visszatért, a maradék N értékük lassabban emelkedett stb.; egyáltalán a kilökődési és az ezzel összefüggő uraemiás tünetek valamivel később jelentkeztek.

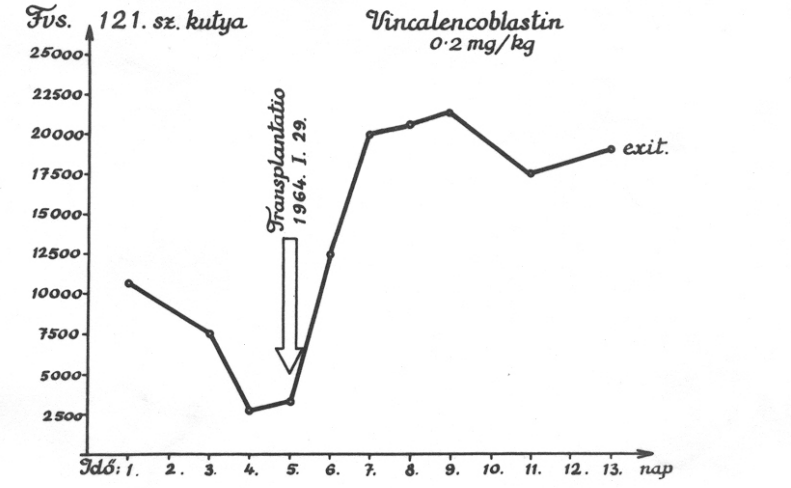
A transplantatumok szövettani metszetein az 1, 2, 3-as csoporttal szembeni különbség talán megadja az eredmények némi javulásának a magyarázatát. Ugyanis a diffúz – az egész kéreg-állományra kiterjedő – interstitialis, mononuclearis, kereksejtes infiltratio ezekben az esetekben nem található, csak enyhébb formában elsősorban perivascularisan lelhető fel, melyek lymphocytákból és plazmasejtekből állanak. Egy esetben (141. sz.) a leírtakhoz súlyos érnecrosisok is társultak. (A fehérvérsejt-szám változásait: 1-12. ábra mutatja, a szövettani képeket illetően lásd: 9-12. képet.)

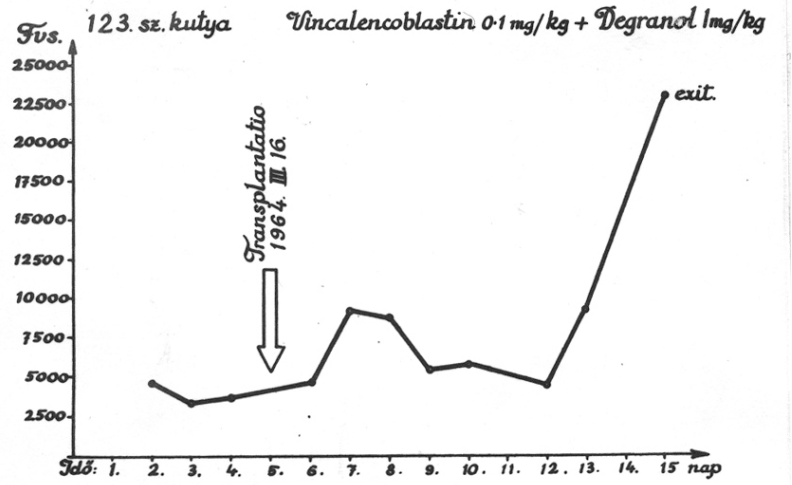
Összefoglalva: 18 technikailag sikeres vese-homotransplantatio kísérleti eredményéből meg-állapíthatjuk, hogy a Degranol, a Vincaleukoblastin és a DBM a therapiás adagnál nagyobb dosisokban sem gátolják az immun-válasz kifejlődését, sem biológiai, sem histologiai tekintetben, ami egyéb alkalmazási területen (leukaemiák, tumorok) hasznos tulajdonság ugyan, de a szervtransplantatio terrénumán hatástalannak bizonyultak.

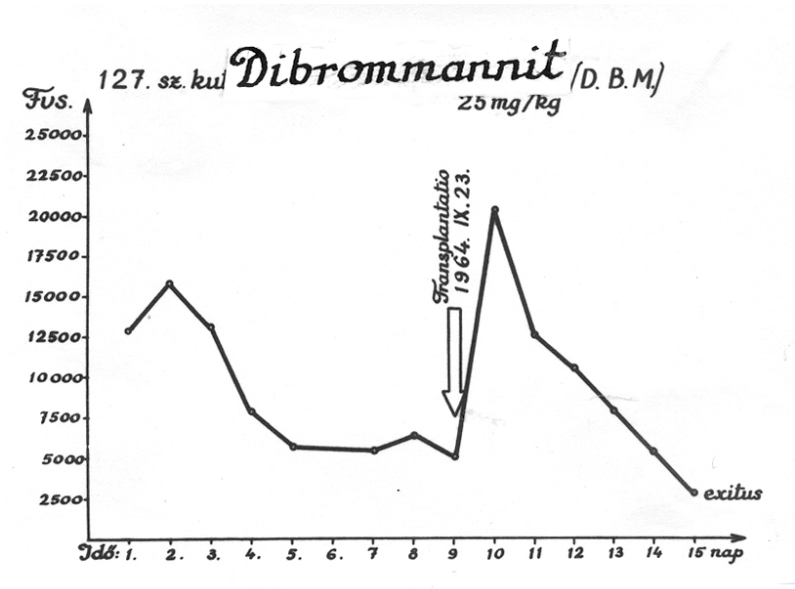
A leírtak alapján a Mannit-Mileranal (4. csoport) kezelt esetek mind biológiai, mind histo-morphologiai tekintetben az előző három csoporttól bizonyos eltérést mutatnak. Klinikai szem-pontból ezen állatok jobban tűrték a műtétet és az átlagos túlélési idejük valamivel emelkedett. A transplantatumok szövettani elváltozására vonatkozóan pedig azt állapíthatjuk meg, hogy bár az immunbiológiai reakció histologiai jelei itt is fellelhetők, az intenzitásuk azonban lényegesen kisebb. A kezeletlen, vagy a felsorolt egyéb gyógyszerekkel kezelt állatok vese-ültetményében tapasztalt klasszikusnak tartott nagy, diffúz interstitialis, a kéregállományra kiterjedő sejtes reakció e csoportban elmaradt.

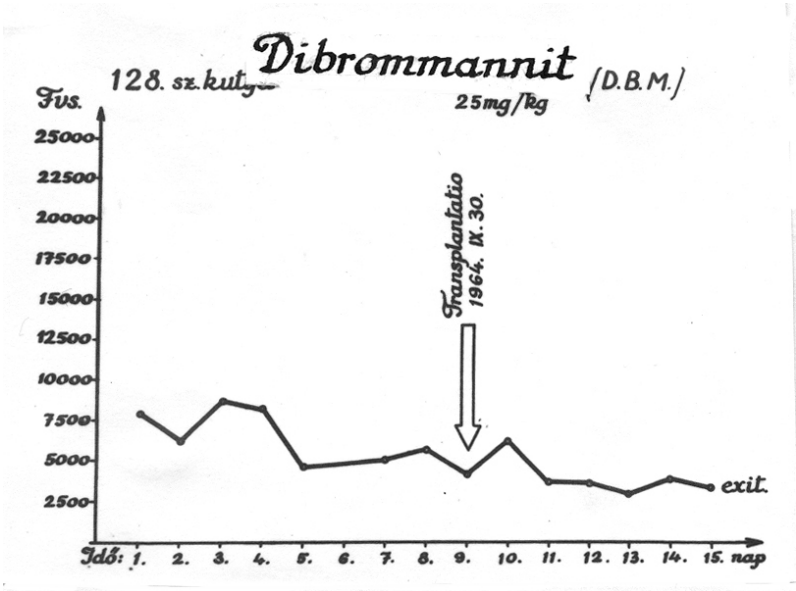
Feltehető, hogy ez a morphologiai jelenség a Mannit-Mileran-nak a RES-re vagy közvetlenül a lymphocytákra való gátló hatásra jön létre.

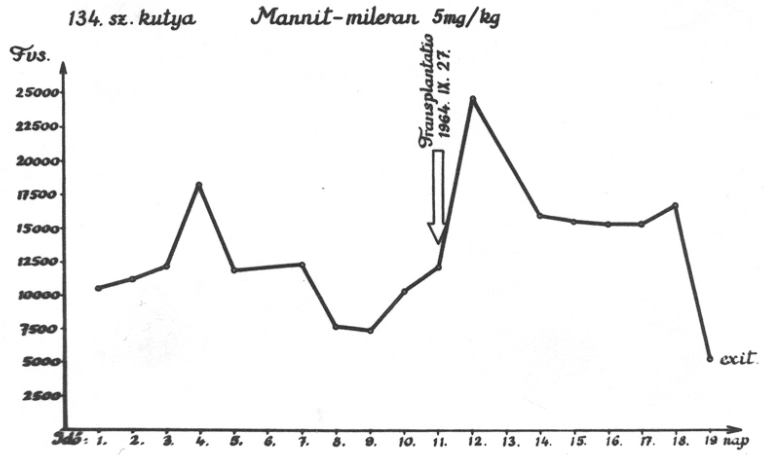

117. sz. kutya
Transplantatio 1963. XI. 11.
Degranol 2 mg/kg
Fvs.
25000
22500
20000
17500
15000
12500
10000
7500
5000
2500
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15 16. nap

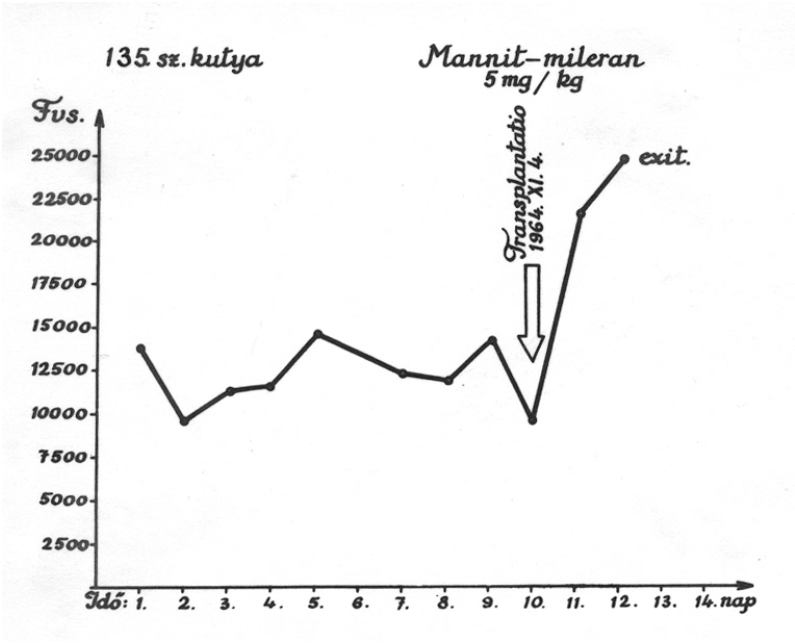

Fvs.
121. sz. kutya
Vincalencoblastin 0·2 mg/kg
Transplantatio 1964. I. 29.
25000
22500
20000
17500
15000
12500
10000
7500
5000
2500
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. nap

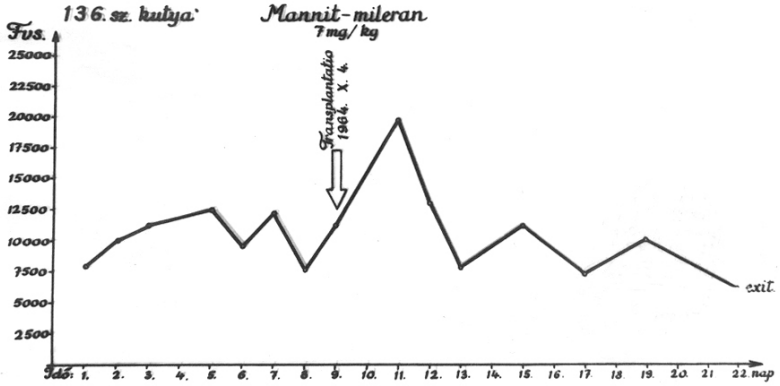

Fvs.
123. sz. kutya
Vincalencoblastin 0·1 mg/kg + Degranol 1mg/kg
Transplantatio 1964. III 16.
25000
22500
20000
17500
15000
12500
10000
7500
5000
2500
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15 nap

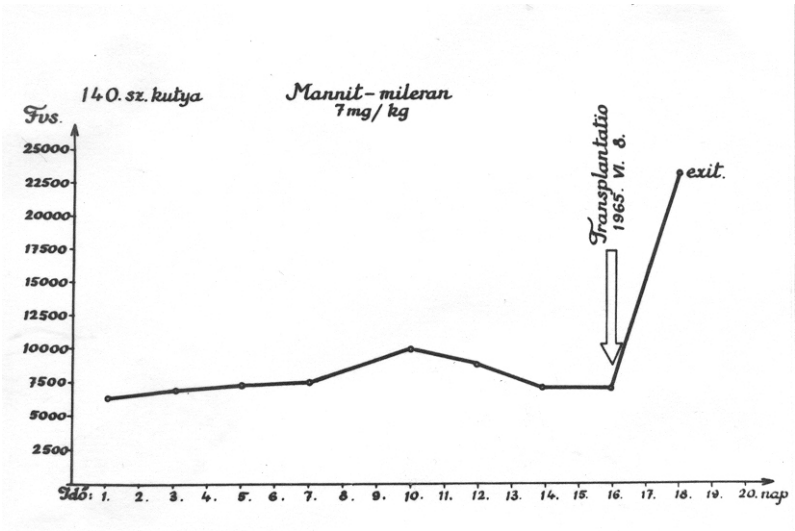

127. sz. kul
Dibrommannit (D. B. M.)
25 mg/kg
Fvs.
25000
22500
20000
17500
15000
12500
10000
7500
5000
2500
Transplantatio 1964. IX. 23.
exitus
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7 8 9 10 11 12 13 14 15 nap

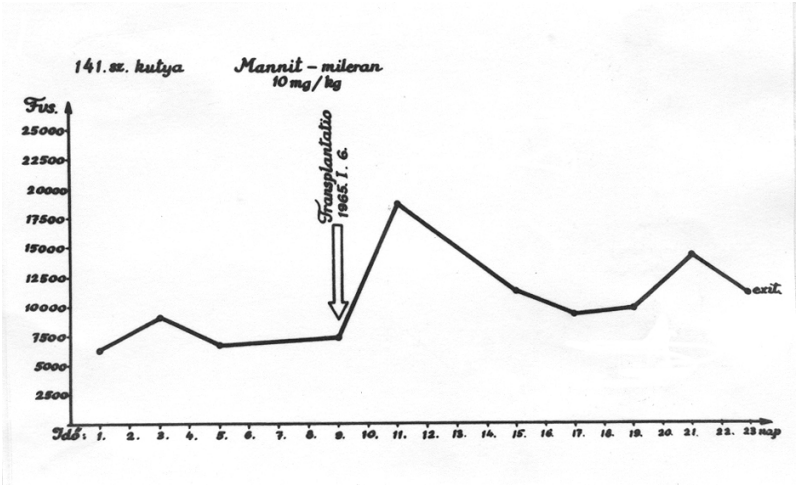

128. sz. kutya
Dibrommannit (D.B.M.)
25mg/kg
Fvs.
25000
22500
20000
17500
15000
12500
10000
7500
5000
2500
Transplantatio 1964. IX. 30.
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. nap

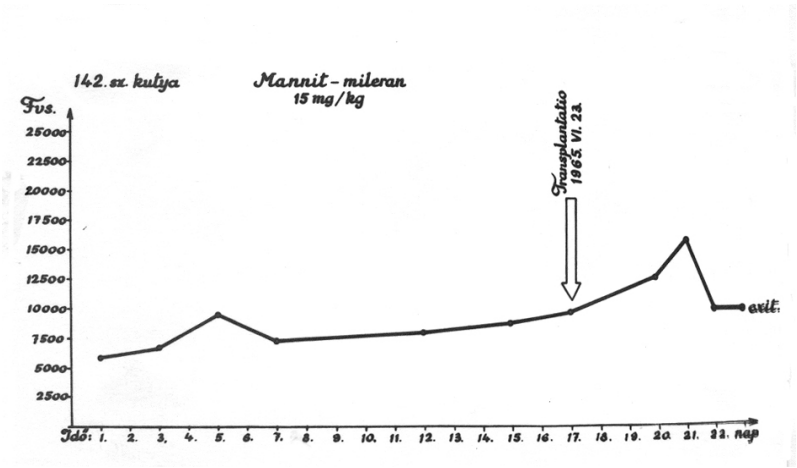

134. sz. kutya
Mannit-mileran 5mg/kg
Fvs.
25000
22500
20000
17500
15000
12500
10000
7500
5000
2500
Transplantatio 1964. IX. 27.
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19 nap

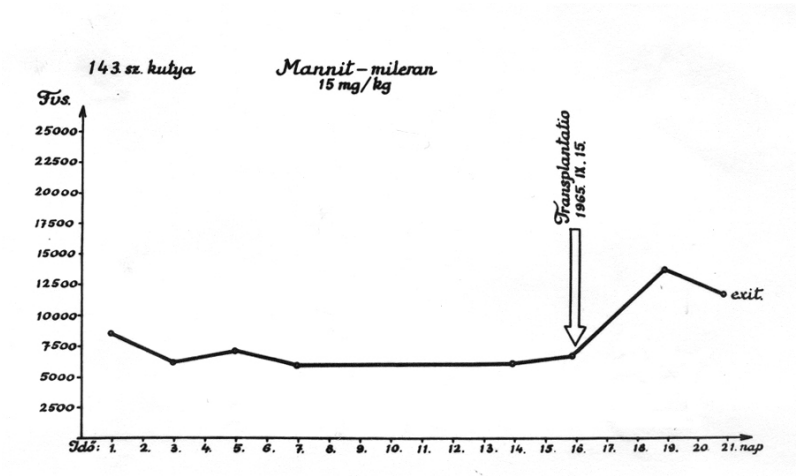

135. sz. kutya
Mannit-mileran
5 mg/kg
Fvs.
Transplantatio
1964. XI. 4.
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. nap


136. sz. kutya
Mannit-mileran
7 mg/kg
Fvs.
Transplantatio
1964. X. 4.
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. nap

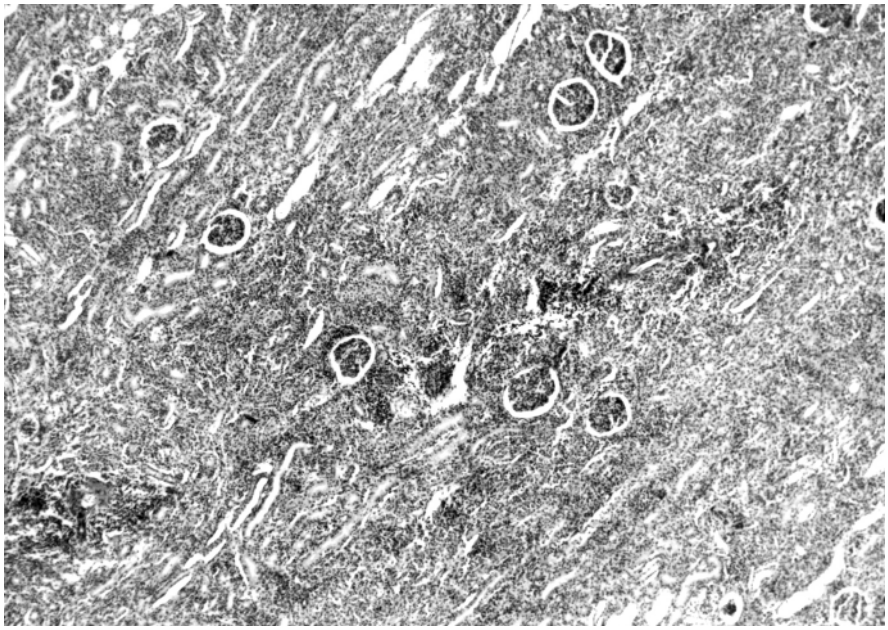

140. sz. kutya
Mannit-mileran
7 mg/kg
Fvs.
Transplantatio
1965. VI. 8.
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. nap


141. sz. kutya
Mannit – mileran
10 mg/kg
Fvs.
Transplantatio
1965. I. 6.
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23 nap


142. sz. kutya
Mannit – mileran
15 mg/kg
Fvs.
Transplantatio
1965. VI. 23.
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. nap

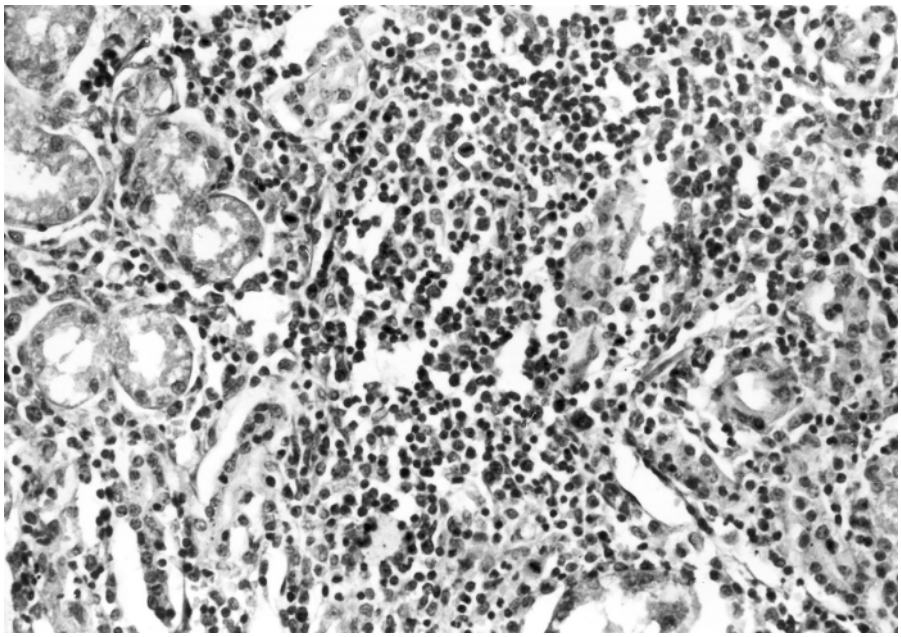

143. sz. kutya
Mannit – mileran
15 mg/kg
Fvs.
Transplantatio
1965. IX. 15.
exit.
Idő: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20 21. nap

1-12. ábra



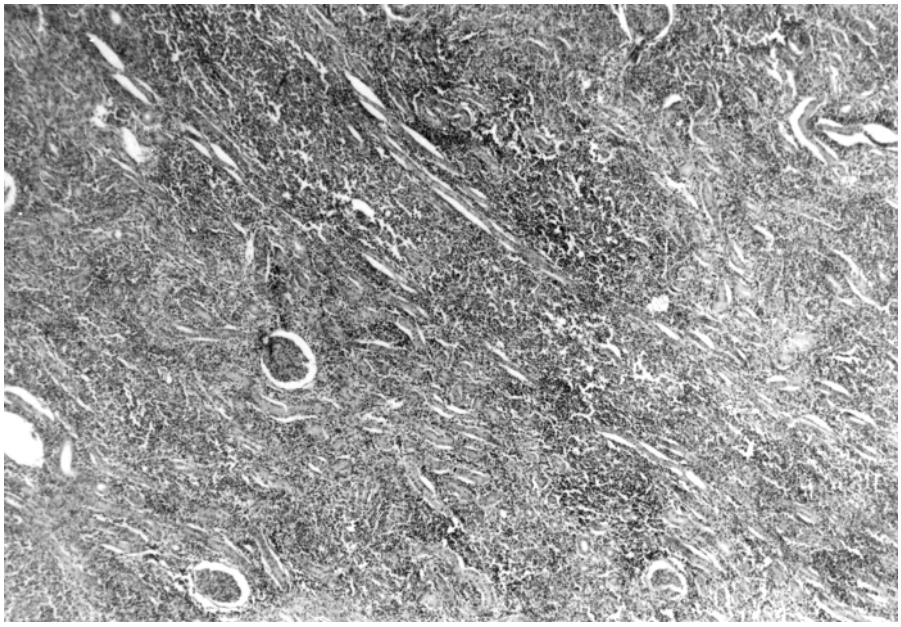
9. kép

117. sz. Degranollal kezelt homotransplantatum. Súlyos immunreactio.
H. Eo. 35 x.



10. kép

121. sz. Vincával kezelt homotransplantatum. Súlyos beszűrődés.
H. Eo. 224 x.



11. kép

127. sz. DEM-mel kezelt homotransplantatum. Súlyos immunreactio.
H. Eo. 35x.

12. kép

141. sz. Mannit-Milerannal kezelt homotransplantatum. Csak perivascularis beszűrődés.
H. Eo. 35x.

III. RÉSZ

Az emberi veseátültetés

I. Fejezet

A homotransplantatio fejlődése

Az 1945-ös évszámot adhatjuk meg válaszként arra a kérdésre, hogy hosszas kísérletezés után mikor kezdődött a veseátültetés rendszeres klinikai alkalmazása. Természetesen LANDSTEINER és HUFNAGEL esete (137) mint annyi sok más átültetési kísérlet, még utána is sikertelen volt, de úttörő mivoltjuk annak ellenére elvitathatatlan, hogy 1936-ban VORONOY (255) közölte le az első emberi veseátültetésről szóló cikkét. Az ő bátor próbálkozása idejében még a kísérletek sem adtak tiszta képet arról, hogy egyáltalán mi várható emberi műtétnél, ezért nem tarthatjuk ezt az évszámot a rendszeres klinikai alkalmazás kezdetének, noha ez mit sem von le VORONOY érdemeiből.

Egy 26 éves higanymérgezett leány femorális ereihez ültetett egy férfi cadaverből származó vesét, aki encephalitis következtében halt meg. A vese ischaemiás ideje nem ismeretes; az adó „B”, a kapó „O” vércsoporthoz tartozott. A beültetett vese tiszta vizeletet választott el. Szerencsétlenségre a leány téves csoportú transfusiót kapott a műtét utáni napon, („A”); vizelete véres lett, majd görcsök léptek fel nála, 48 óra múlva megszűnt a diuresis és a beteg meghalt. VORONOY a hibás trasnfusiónak tulajdonította a transplantatum működésének leállását.

LANDSTEINER és HUFNAGEL (1945 –137-) cadaver vesét használt fel, melyet az arteria brachialishoz és a vena cephalicahoz anastomisáltak. A vese-ültetmény nem működött.

1950-ben LAWLER, WEST, Mc NULTY, CLANCY és MURPHY (140) közölték le a harmadik veseátültetést. A kapó egy 44 éves polycystás veséjű asszony volt, akin megelőzően bal oldali nephrectomiát hajtottak végre, és egy azonos vércsoportú oesophagus varixos vérzésben elhunyt 49 éves cadaver veséjét ültették end to end anastomosis segítségével az arteria és a vena renalishoz. Az uretert szintén end to end kötötték össze a betegével. Az ischaemiás idő nem ismeretes. A beteg állapota javult, a transplantatum 52 nap múlva is választott ki indigocarmint. A 63. napon ureterszűkület miatt reoperatio történt, mikor is a jó vérellátású és „egészségesnek” látszó vesét körülvevő tályogot kiürítették és a stricturát megoldották. A beteg állapota kitűnő volt, nyilvánvalóan a megmaradt saját veséje is működött. Kilenc és fél hónappal a műtét után azonban az ismételt feltárásnál egy sorvadt vesét találtak, s az ureter is teljesen elzáródott. A kép hasonlított az állatkísérletekben látottakhoz, mikor az eredeti vesék életben tartják a gazda állatot, s a transplantatum a felszívódás következtében szinte teljesen eltűnik.

1951-ben francia szerzők már 8 homotransplantatióról számoltak be. Az izgalmas, szinte riportszerű leírások magukon viselik a tapogatózás, a lázas megfigyelés, a felcsillanó reménysugár okozta korai örömnek és a kiábrándulások minden bélyegét. SERVELLE, AOULIÉ, ROUGEULIE, DELAHAYE és TOUCHE (1951 –223-) egy 20 éves leánynak transplantáltak vesét, akinek jobb oldalán congenitalis okokból nem volt veséje, a bal oldali pedig nephritis következtében pusztult el. Az ültetményt frissen, egy kivégzett bűnözőtől

nyerték. (Vércsoportot nem közöltek.) 3 óra 20 perces ischaemiás periodus után, miközben állandóan Ringer oldattal perfundálták, az arteria il. ext. és vena il. ext.-hoz anastomisált vese rögtön vizeletet választott el. Az uretert a bőrhöz varrták ki. A 19. postoperativ napon ürítette a legtöbbet, 600 ml-t. A vizelet urea conc.-ja 4-7 gr/liter, a chlorürítés 4 gr/l körül mozgott. A 16. napon 250 ml phys. sóoldat adása után shock állapotába került a beteg, melyen nem sikerült úrrá lenni és a jelzett 19. napon meghalt.

A vese szövettani vizsgálata multiplex apró infarctusokat mutatott, melyek felszívódóban voltak; azonkívül duzzadt glomerulusokat, acut nephritist (?!), lymphocytás beszűrődéseket lehetett látni. DuBOST és munkatársai (1951 –79-) szintén egy kivégzett ember veséjét ültették egy 44 éves asszony iliacalis ereihez, ureterocutaneostomiával biztosítva a vizelet kifolyását. A beteg egyik meglevő veséje chronikus pyelonephritis miatt alig működött. A kapó és adó között Rh incompatibilitás állott fenn, egyébként mind a kettő „A” csoportú volt. Az ischaemiás periódus 1 óra 50 percig tartott. A technikailag jól sikerült műtét ellenére sem emelkedett a diuresis napi 200 ml fölé. Az utókezelésben 50 mg ACTH-t és 100 mg Cortisont adagoltak a betegnek. Az exitus a 17. postoperativ napon következett be. Az ureter elhalt és a vese is súlyos ascendáló fertőzésnek esett áldozatul. Ugyanezek a szerzők még további homotransplantatióról számoltak be röviden (1951 –80-).

KÜSS, TEINTURIER és MILLIEZ (136) még ez évben 5 homotransplantatiót hajtott végre emberen. Az első beteg egy 44 éves asszony volt, akinek évekkel azelőtt eltávolították a köves veséjét, s uraemiás állapotba került, a meglevő vesében keletkezett kő és fertőzés miatt. A transplantatumot műtét során nyerték egy 34 éves azonos vércsoportú („O” Rh pos.) nőbetegtől, akinek ureter szűkület miatt kellett eltávolítani az egyik veséjét – mivel a plastica kivitelezése a szerzők szerint nem volt lehetséges -. Az anastomosist az art. hypogastricával (end to end) és a vena il. ext.-val (end to side) készítették el. Uretero-cutaneostomiával gondoskodtak a vizelet elvezetéséről. Az ischaemiás idő 1 óra 15 percet tett ki. Napi 50 mg ACTH-val, Phenergánnal és antibioticumokkal folytatták az utókezelést. A beteg 35 nap múlva halt meg. Vizeletmennyisége nem haladta túl a 45 ml-t pro die. Az ureter teljes egészében elhalt, s a vesében infarctust találtak.

A második eset különösen érdekes. A kapó, egy 22 éves férfi, aki kétoldali vesetuberculosisban szenvedett. Az adó szintén tuberculotikus volt, 22 éves leány, azonos vércsoporttal („A” Rh pos.). A fertőzött transplantatum elég parenchymát tartalmazott a férfi életben tartásához. A műtétet azonos technikával végezték. A postoperativ kezelésben hasonlóképpen jártak el, mint az előbbi esetben. Az ültetmény napi maximális teljesítménye 72 ml vizelet volt. A három és fél hónappal később végzett műtétnél még egészen minimális mennyiségű diuresist észleltek az ureteren keresztül. Magától értetődően a beteg aránylag jó állapotát a saját gyengén működő veséjének köszönhette.

A harmadik műtét valóban csak kétségbeesett kísérletnek nevezhető, ugyanis a 48 éves nő, aki a recipiens szerepét töltötte be, kismedencére kiterjedt cervix carcinoma miatt veszítette el a veséjét (obstructio ureteris). Az azonos vércsoportú adón (40 éves nő) hypertonia miatt jobb oldali nephrectomiát hajtottak végre és ezt a kismértékben hydronephrotikus vesét ültették a tumorból kiszabadított (!) art. il. ext.-hoz és a kettéosztott vena il. ext.-hoz. A műtétet uretero-cutaneostomiával fejezték be. A technikailag jól végrehajtott átültetés ellenére a vese csak 3 napig működött és a beteg a 20. postoperativ napon meghalt. A transplantatum felső pólusa elhalt, de egyebütt <u>ép</u> (?) volt.

A 4. beteg, aki veleszületett kétoldali hydronephrosisban szenvedett, műtét közben halt meg.

Az 5. beteg transplantatioja is eredménytelenül végződött, melynek technikai okai voltak.

Az eddig leírt esetekben azt láthattuk, hogy a homotransplantatumok általában keringési zavarok, ureter szűkület, vagy gangraena, és fertőzések miatt szüntették meg a vizelet elválasztást, sőt egy részük ugyanezen okokból kifolyólag egyáltalában nem functionáltak. Valódi kilökődési reactióról, melyet állatkísérletekben addig is sokat láttak, először csak 1953-ban MICHON, HAMBURGER, OECONOMOS, DELINOTTE, RICHET, VAYSSE és ANTOINE (176) számoltak be egy igen szépen és részletesen dokumentált esetük kapcsán.

A 16 éves fiú betegnek sérülés miatt eltávolították a jobb veséjét, s utólag kiderült, hogy bal oldalon nem volt másik veséje. Az anyja jelentkezett önkéntes adóként (vércsoportuk „B" Rh pos.). A fokozatosan kifejlődő uraemia ellen Borst dietával és folyadék megszorítással küzdöttek. A meggondolatlan nephrectomia után végezték el az átültetést, az arteria és véna il. ext.-t használva anastomosis céljára. Az uretert a kapó ureter csonkjához egyesítették katheter felett. Az ischaemiás periódus 55 percet tett ki. A transplantatum 3 órával később működni kezdett, és a következő 24 órában 3 liter felett, és később is másfél liter vizeletnél többet választott ki naponta. A kezdetben magasabb (1,8 gr/100 ml) urea conc. később stabilizálódott és a beteg 20-30 gr-ot ürített naponta. Az urea clearence 12-14.2 ml között mozgott. A 22. postoperativ napon a fiú hirtelen anaemiás lett. Ezt megelőzően már a 17. napon acut haematuria, jobb oldali femoralis thrombosis, pleurális folyadékgyülem, hasmenés lépett fel, melyek átmenetileg lerontották az általános állapotot. Az anuria beálltakor feltárták a vesét, ez kétszeresére növekedett, felszíne finom vérzésekkel tarkított lividszínű volt. Keringését teljesen zavartalannak találták. Az ugyanakkor végzett vese biopsia szövettanilag lymphocytas-plasmasejtes beszűrődést, glomerularis ischaemiát, tubularis degeneratiót mutatott. Ez a folyamat a 10 nappal későbbi, tehát a halál utáni metszetekben tovább súlyosbodott. Thrombosisok, infarctusok is elősegítették a vese pusztulását.

HUME és munkatársai (HUME, MERRILL és MILLER, 1952 –118-; HAWN, HUME, MERRILL, MILLER és THORN, 1955 –119-) további 9 klinikai esetről számoltak be.

6 transplantatumot hullából nyertek, kettőt hydrocephalusos betegtől, akiknél cerebrospinális folyadék elvezetése céljából felhasznált, ureterhez tartozó vesét ültettek át; végül egy ureter carcinomás beteg nephrectomiája során nyert vesét. A betegek közül 6 chronicus pyelonephritisben, kettő chronicus glomerulonephritisben szenvedett, egynek pedig periarteritis nodosa okozta az uraemiás állapotát.

A transplantatumokat, egy kivételével, a betegek combjába ültették az art. profundához és a vena femoralis communishoz. Uretero-cutaneostomiával biztosították a vizelet szabad lefolyását, melyet reservoirban gyűjtöttek. Külön technikával, bőr autotransplantatióval biztosították a vese zavartalan elhelyezését, mintegy „zsebet" készítve a comb belső regióján.

Az említett egy esetben az art. renalist a kivett lép ütőeréhez, a vénát pedig az eltávolított bal vese vénához anastomisálták. Nyolcan a kapók közül Heparin, heten ACTH vagy Cortison (avagy mindkettő) kezelésben részesültek. Azonkívül rendszeresen kaptak antibioticumokat és hat beteget műtét előtt, hetet pedig műtét után dialysáltak, a szükség szerint egyszer vagy többször. A kilenc átültetett vese közül négy működött, még pedig azok, amelyek azonos vércsoportú gazdaszervezetbe kerültek. 3 vese anuriás volt 8-11 napig, egy pedig 24 óráig fungált, majd 14 napi szünet után ismét.

A 9 eset tapasztalatait HUME és munkatársai a következőkben foglalták össze.

1. A három-, három és félórás anoxia után a vese kb. 25 %-os teljesítményre még mindig képes.

2. Az említett transplantatumok általában 8-14 napig oliguriásak, az elszenvedett károsodás miatt. Ez az idő az acut tubularis necrosis anuriás periodusának felel meg.

3. Úgy látszik, az embernél lassúbb a kilökődési reakció, ámbár a pathologiai történés teljesen azonos. (A szerzők nem vették figyelembe akkor még azt, hogy a leromlott uraemiás beteg immun-válasza nem azonos az egészségesekével.)

4. Az esetek tanulsága szerint jobbak a kilátások, ha az adó és a kapó azonos vércsoportúak.

5. Az ACTH-t és Cortisont nem tartják hatásosnak a kilökődési reactio megakadályozásában. (Ezekkel szembeállíthatók azok a tapasztalatok, amelyek a lényegesen nagyobb adag alkalmazásával kedvezőbbnek mondhatók.) (Lásd: később.)

1954-ben MURRAY és HOLDEN (185) négy homotransplantatiót végzett chr. glomerulonephritisben szenvedő betegeken. Három közülük meghalt, a negyedik a közlemény megjelenésekor 15 hónapos volt. (Feltevésem szerint a saját veséjei is működhettek.)

Angliában 1957-ben közölték le az első homotransplantatiós esetet (JOEKES, PORTER és DEMPSTER –130-). A vesét egy 52 éves férfiből távolították el, aki műtét közben halt meg, és egy 22 éves uraemiás nőnek ültették a már ismertetett módon a comb belső regiójára. Az alapbetegség abortus septicus volt. A homotransplantatum 1 óra 57 percig volt ischaemiás. A napi vizeletmennyiség az ötnapos túlélés alatt nem haladta meg a 100 ml-t. A histológiai kép regenerálódó tubuláris necrosisnak felelt meg.

A homotransplantatiós kísérletek, noha egyre több és több kutatócsoport próbálkozott, nagyon lesújtó eredménnyel jártak. Az bebizonyosodott, hogy az immunreactio mindenképpen kifejlődik, legfeljebb a közeli rokonság vagy azonos vércsoport esetében valamivel későbben. Az ACTH és a Cortison mint kilökődést gátló szer, nem sok reménnyel kecsegtetett. Ez alatt az idő alatt viszont megszületett az első sikeres veseátültetés, egypetéjű ikerpár között, fényesen bizonyítva, hogy embernél is az immunbiológiai összeférhetetlenség, s nem a technikai probléma a homotransplantatiók sikertelenségének az oka.

Az eset korszaknyitó jelentősége megérdemli rövid ismertetését. MERRILL, MURRAY, HARRISON és GUILD 1956-ban (173) közölték le annak a 24 éves egypetéjű ikerpárnak a műtétét, akik közül az egyiknek kétoldali zsugorveséje volt. A vércsoportok azonossága, a genetikai hasonlóság, de méginkább a próbaként végzett bőrátültetés sikeressége is bizonyította az egypetéjűséget. A bőrátültetés utáni 38. napon az egészséges testvér veséjét beültették a beteg fiú medencéjébe. (A technika azóta is a legjobbnak bizonyult, és kisebb módosításoktól eltekintve, tért hódított. Ismertetését lásd később.) A szimultán végzett műtét 3 és fél órát tartott és az ischaemiás periódus 88 percet tett ki. A transplantatum rögtön működni kezdett és az indigocarmint is nagyszerűen választotta ki. Zavartalan postoperativ időszak után a 37. műtét utáni napon a beteg elhagyta a kórházat. Ez alatt az idő alatt étvágya visszatért, oedemái kiürültek, maradék Nitrogénje, elektrolyt háztartása, vér pH-ja, vérnyomása normalizálódott. A későbbiek során az időnkénti mérsékelt vérnyomás emelkedés és leukocyta ürítés miatt végzett urographia a transplantatum tökéletes működését és a saját vesék teljes pusztulását mutatta. Ezért két ülésben a műtét után 3, ill. 5 hónappal eltávolították az akkor már egészséges ember saját veséit, mire a hypertoniája megszűnt.

1958-ban MURRAY, MERRILL és HARRISON (188) további 6 sikeres ikertransplantatióról számolt be, akik közül egy halt meg a vese-ültetményben kifejlődött nephritis miatt. Ugyanez évben HUME is leközölt egy hasonlóan sikeres esetet (121).

Ezeket az isotransplantatiókat további biztató esetek követték, részben az említett szerzők, részben a később alakult „team”-ek munkája eredményeként. A homotransplantatio kérdése még mindig nyitva volt és a sikertelen állatkísérletek (DEMPSTER, 1953 –67-; BAKER, GORDON, 1955 –9-) ellenére MERRILL és munkatársai (175) egésztest besugárzással kezeltek műtét előtt egy beteget, amelyet csontvelő átültetés követett (homo). Az eredményt a

módszer el nem terjedése jellemzi. Az egésztest besugárzás azonban, mint ahogyan a következő esetek bizonyítják, mégis felhasználhatónak látszott.

MERRILL és munkatársai (1959, -175-); MURRAY, WILSON, DEALY, SADOVSKY és CORSON (1959, -190) 400 r egésztest besugárzást alkalmaztak, tehát a halálos dosisnak kb. a felét, azonban csontvelő átültetés nélkül. A siker lehetőségét a közeli rokonság természetesen javította, ugyanis kétpetéjű ikertestvér között végezték el a vesetransplantatiót. A későbbi biopsiás kép a hosszabb túlélés ellenére is enyhe kilökődési folyamatot mutatott.

HAMBURGER munkatársai (108) még ugyanabban az évben írtak hasonló műtétről. A beteg 460 r egésztest besugárzást kapott és az akkori közlemény szerint a műtét után 4 hónappal a transplantatum 80 %-os volt. (A paciens ma is él –109-.)

A kilökődési folyamat egésztest besugárzással való megakadályozása, illetve annak módosítása emberen, a közeli rokonok között végzett transplantatio után sikerrel kecsegtethet, mint az említett két eset bizonyította. Így 1959-63 között a kutatás iránya különösen Európában – ami az emberi homotransplantatio alkalmazását illeti – a sugárkezelés irányába összpontosult. Ebben az időszakban végeztük el mi is két testvér között a veseátültetést.

A londoni Hammersmith Hospital 1963-ban, SHAKMAN, DEMPSTER és WRONG tollából megjelent cikkben (224) már 35 homotransplantatióról számol be, amelyeket 1962-ig végeztek nagyobbrészt rokonok között oly módon, hogy a recipienst besugározták, különböző adagolással és módszerrel, de általában a lethalis dosis felét nem haladták túl.

A 35 eset megoszlása:

7 DEMPSTERés munkatársai

6 KÜSS és munkatársai

1 WOODRUFF és munkatársai

16 MURRAY és munkatársai

6 HAMBURGER és munkatársai

KÜSS két, MURRAY hat utóbbi betegénél már a besugárzással immun-suppressiv anyagokat is adagoltak.

Ugyanebben a közleményben szerepelt a jelentős „Hammersmith Case”, amely – elsősorban DEMPSTERT – túlzott reményekre biztatta, a Röntgen sugár hasznát illetően. A szóbanforgó beteg egy cyprusi török üzletember volt, akinek az 1961-es felvételét kb. 10 éves pyelonephritises anamnesis előzte meg. Állapotát a hypertonia, cardialis és renalis decompensatio jellemezte, 370 mg%-os maradék Nitrogen-szinttel. A háromszori haemodialysis átmenetileg javított az állapotán, de remissiot nem lehetett elérni. Nem érdektelen megemlíteni, hogy a veseátültetés gondolatát, mintegy kérésszerűen a beteg felesége vetette fel és adóként a férj 25 éves testvére jelentkezett, akinek teljesen azonos vércsoportja volt, a mellék csoportokat is beleértve. Az adó bal veséjét ültették a jobb medencefélbe. A műtét előtti napon 150 r egésztest besugárzást alkalmaztak immun-depressio céljából. Ettől az időtől kezdve már steril szobában ápolták. Napi 100 mg Cortisont adagoltak 43 napig, majd 15 mg Prednisolont, amit fokozatosan csökkentve abbahagytak. A transplantatumot localisan háromszor sugarazták egy-egy alkalommal 200-200 r mennyiségben. Ez a harmadik, a 16. és a 41. postop. napon történt.

Az átültetett vese igen jól működött, eleinte nagymennyiségű vizelet ürült, majd átlagosan 2-3 liter körül stabilizálódott ez a mennyiség. A beteg visszanyerte jó közérzetét, tensioja és maradék N-je normalizálódott és a 71. műtét utáni napon a bal, majd néhány hét múlva a jobb

veséjét távolították el. A második nephrectomia közben tűbiopsiát végeztek az ültetményből, ez azonban nem mutatott sejtes infiltratiot. A hetedik hónapban munkaképesen, 50 mg%-os maradék N-nel és 130/80 RR.-rel távozott. Négy héttel később uraemiás tünetek miatt ismét felvételre került, és napi 80 mg Prednisolon adagolás és újabb 200 r localis besugárzás megállította nyilvánvalóan a kezdődő kilökődési folyamatot és 76 mg%-os maradék N-nel és 160/110 RR-rel jó állapotban távozott. A beteg, amint személyes közlés alapján értesültem, az idén halt meg (1965), tehát közel 4 évet élt. Az utóbbi időben chronikus uraemiás állapotban.

1964-ig a Hammersmith Hospitalban ezen hét eseten kívül még 6 transplantatiot végeztek azonos sugárkezelési technikával, az utóbbiak cytostaticumokat is kaptak, de egy 4 és fél hónapos túlélésen kívül jelentős eredményről nem lehet beszélni.

1962-ben, éppen a leírt sikeresnek látszó „Hammersmith Case" példáját figyelembe véve végeztük el klinikánkon az első emberi homotransplantatiot két férfi testvér között (197).

II. Fejezet

A homotransplantatio klinikai alkalmazása

(Saját eset tapasztalatai alapján)

Esetünk részletes leírása és tanulságai

Sz. I. 26 éves mechanikust 1962. november 6-án vettük át egyik belgyógyászati osztályról, esetleges dialysis céljából. Betegsége 4 évvel azelőtt kezdődött deréktáji fájdalmakkal, lázzal és pyuriával. A bevezetett therapia hatására 2 évig lényegében panaszmentes volt. 2 éve fejfájások, szédülések kínozták. Ezek a panaszok az utóbbi hetekben fokozódtak, kábulttá, étvágytalanná vált.

Felvételi státus: jól fejlett, kp. táplált fiatal férfi. A bőr száraz, turgorát vesztett, enyhén sárgás, a nyálkahártyák halványak. Icterus, cyanosis nem volt észlelhető. Duzzadt szemhéjak. Balra kissé nagyobb szív, ao. II. ékeltebb. A tüdők, valamint az idegrendszer részéről kóros eltérés nem mutatkozott. Anamnesisében tonsillitis szerepelt. Manduláit eltávolították. RR: 230/120 Hgmm. Laboratóriumi adatok: vvt.: 2,3 millió; fvs.: 11.000; Hgb.: 8,3 %; Htkrt.: 22%; Se. összfehérje: 5,8 g%; MN: 162 mg%; Se. K.: 5,3 mEq/l; Se. Na.: 128 mEq/l; Se.Cl.: 102 mEq/l; Se.Ca.: 3,6 mEq/l; Se.Mg.: 2,4 mEq/l; Se. P: 10 mg%, HCO3 10,7 mEq/l. Endogen creatinin clearence 5-12 ml között. Vizelet: fajsúly 1010, közepes fokú pyuria, albuminuria, cukor neg., ubg. norm. Separált vizeletben mindkét oldalról Neomycin és Polymycinre érzékeny coli törzs nőtt ki. Szemfenék: tág, kanyargós vénák, kissé szűkebb arteriák láthatók. A sárgafolt környéke finoman elmosódott rajzolatú, vérzés, elfajulás nélkül. EKG: norm.

Konzervativ therápiát vezettünk be: transfusiókat, antibiotikumokat, rauwolfia, testosteron készítményeket adagoltunk és Borst-diétára fogtuk. A beteg állapota átmenetileg javult, de kb. 3 hét múlva ismét rosszabbodott, úgyhogy XII. hó 7-én 230 mg%-os MN-érték mellett dialysálni kellett. A napi 800-1200 ml-es vizeletürítés ellenére állapota ismét romlott, és december 17-én 223 mg%-os MN-értékkel comatosus állapotban került sor ismét dialysisre.

Tekintettel arra, hogy betegünk az uraemia végső stádiumába jutott, vesetransplantatiora határoztuk el magunkat.

A többtagú családból önkéntes vállalkozás alapján 21 éves öccsét választottuk ki donornak. Előzőleg teljesen kivizsgáltuk, egészségesnek találtuk és angiographiás felvételen a veseerek is alkalmasnak látszottak.

Gondot okozott a betegen keletkezett parotitis és a fertőzött vizelet, azonban pár nap alatt antibiotikummal mindkettő gyógyult. (A vizeletben 12 nap múlva ismét megjelent a coli bacillus.)

Az Országos Vérellátó Központ elkészítette mind az adó, mind a kapó vércsoport genotipus vizsgálatát.

Kapó: A1 CcDee, MNS.P, Le/a^{-}/, kk, Fy/a^{+}/, Jk/b^{+}/

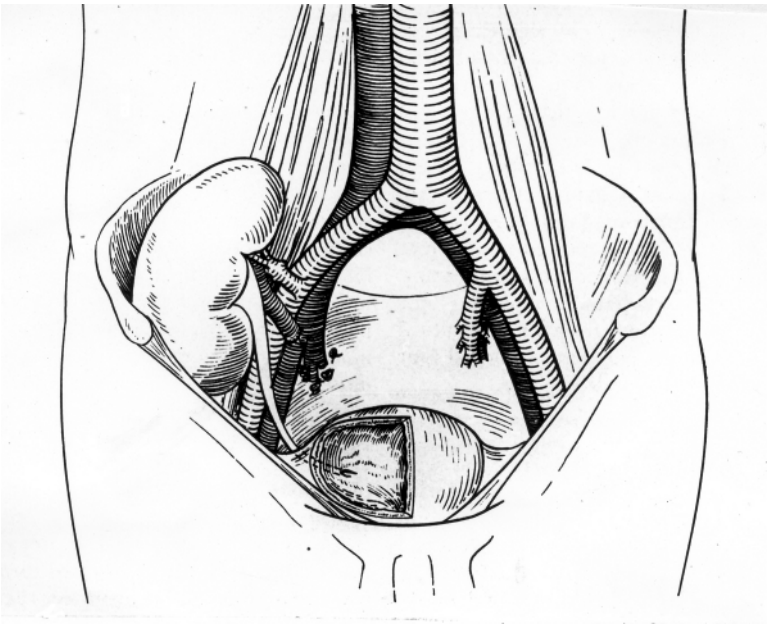
Adó: A1 CcDee, MNS.P. Le/a^{-}/, kk, Fy/a^{+}/, Jk/b^{+}/

Ennek alapján kizáró okot nem találtunk és XII. hó 20-án a beteg 150 r egésztest besugárzást kapott mélybesugárzási feltételek között. Az egésztestbesugárzás a végtagok, fej, herék letakarásával 2 mezőből (elülső és hátulsó) történt. A lépet is besugároztuk: elülről és hátulról 100-100 r-es dosissal. Egyidejűleg a beteget steril szobába helyeztük, külön ápolónői garniturával, hogy az ilyenkor veszélyes fertőzésektől megóvjuk.

December 21-én került sor a műtétre.

Intratrachealis narcosisban, szimultán operáltunk. A betegen jobb oldali ferde transmuscularis inguinalis metszésből feltártuk a retroperitonealis teret, az ureter műtétekhez hasonlóan. Gondosan kipraeparáltuk az anastomosishoz használandó ereket, tehát az art. hypogastricát és a vena iliaca externát. Az arteriát end to end anastomosishoz készítettük elő, ezért jó nagy csonkot hagyva, distalisan lekötöttük és átmetszettük.

A donor bal veséjét thoracoabdominális metszésből, hosszú ureter-darabbal vettük ki és folytatólagos varratokkal, end to end anastomosist készítettünk az art. renalis és az art. hypogastrica között, valamint end to side, a vena renalis és a vena iliaca között (ld. 13. ábrát).



13. ábra (Merril után)

Az arteria varrat a kapó ereinek a törékenysége miatt nagy nehézséget okozott, úgyhogy a vese össz-ischaemiás periódusa 64 percet tett ki. Ez magyarázná a későbbiek során a creatinin clearence érték alacsonyabb voltát (40 ml).

Az uretert Boeminghaus eljárása szerint ültettük a hólyagba (lyukanastomosis). A vese tokját hosszanti irányban behasítottuk.

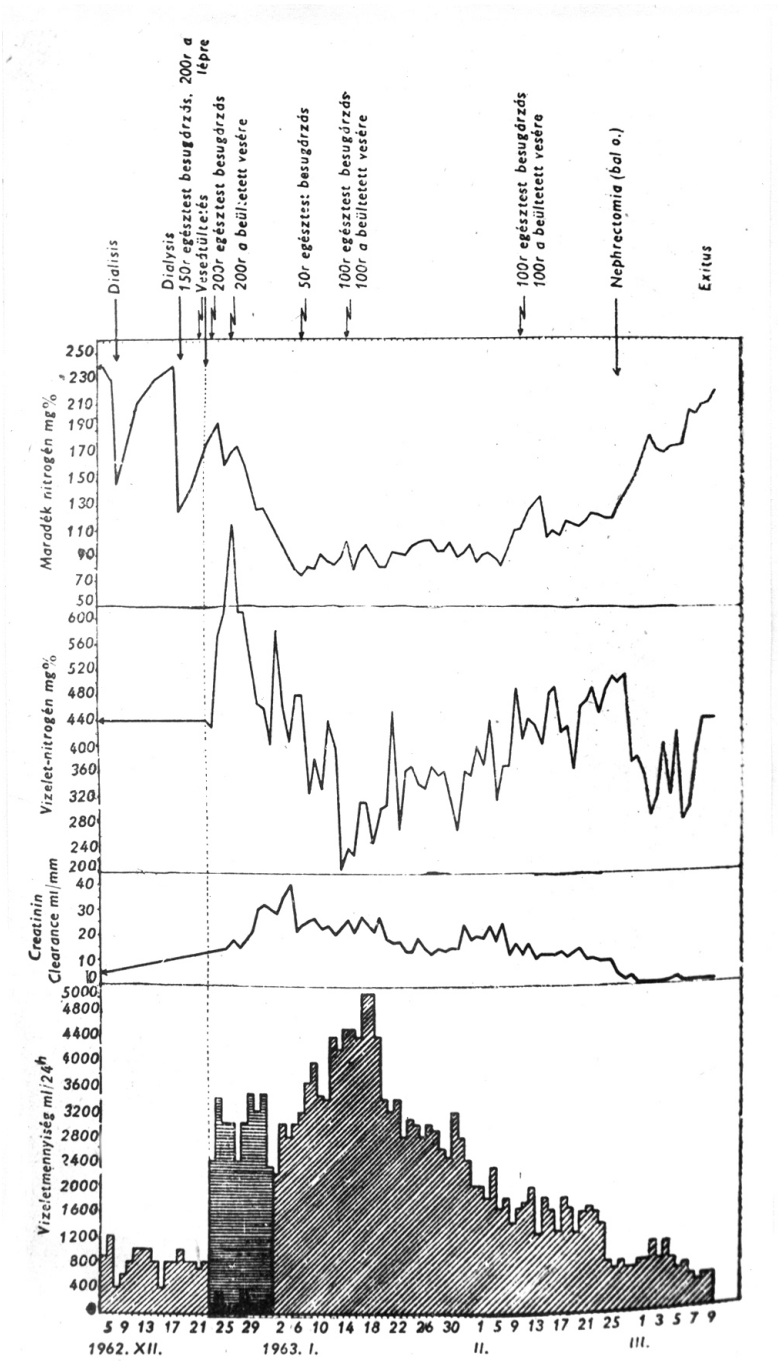
A keringés bekapcsolásával az ureter lassan megkezdte a peristaltikáját és kb. 20 perc múlva jelent meg az első vizeletcsepp, a transplantatumba helyezett kanülön keresztül.

A műtét utáni közepes fokú tüdőoedema miatt kb. 6 órán keresztül lélegeztetni kellett a beteget és 24 óráig oxigént adagoltunk.

A műtét befejezése után 200 r localis besugárzást adtunk a beültetett vesére és ezt 4 nap múlva megismételtük.

A postoperativ napokban lényegesebb szövődmény nem mutatkozott.

A beteg állapotát grafikusan a MN és a napi vizeletürítés görbéi tökéletesen ábrázolják (14. ábra). Pár nap alatt a rejtett oedemák is kiürültek, a beteg tudata teljesen feltisztult, étvágya visszatért és a szemfenéki tünetek is visszafejlődtek. Ez a jó állapot kb. 6 hétig tartott, mikor a vizeletmennyiség fokozatosan csökkenni kezdett, úgyszintén a clearence is, egyidejű testsúlyemelkedéssel.



14. ábra

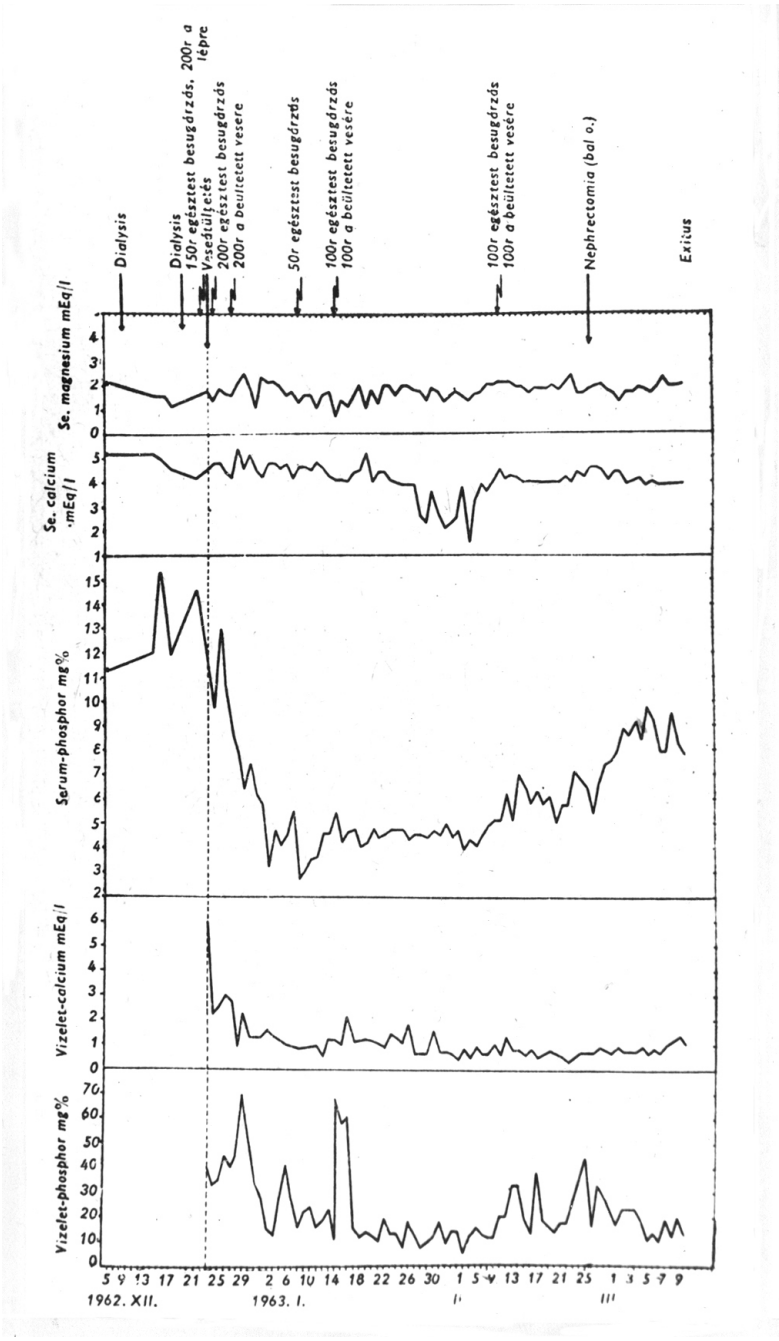
1963. február 22-én eltávolítottuk a bal oldali saját vesét (25 g súlyú pyelonephritises zsugorvese) javulást remélve, de a functio romlást nem a beteg veséből származó fertőzés okozta, és a műtéti terhelés csak meggyorsította az állapot rosszabbodását.

A kilökődési reactio kivédése céljából még adtunk összesen 250 r egésztest besugárzást 3 részre elosztva és 2x100 r-et a transplantatumra, de kedvező hatás nélkül. Végül is uraemiás és septicus tünetek között pulmonalis oedema miatt a 79. postoperativ napon elvesztettük a beteget.

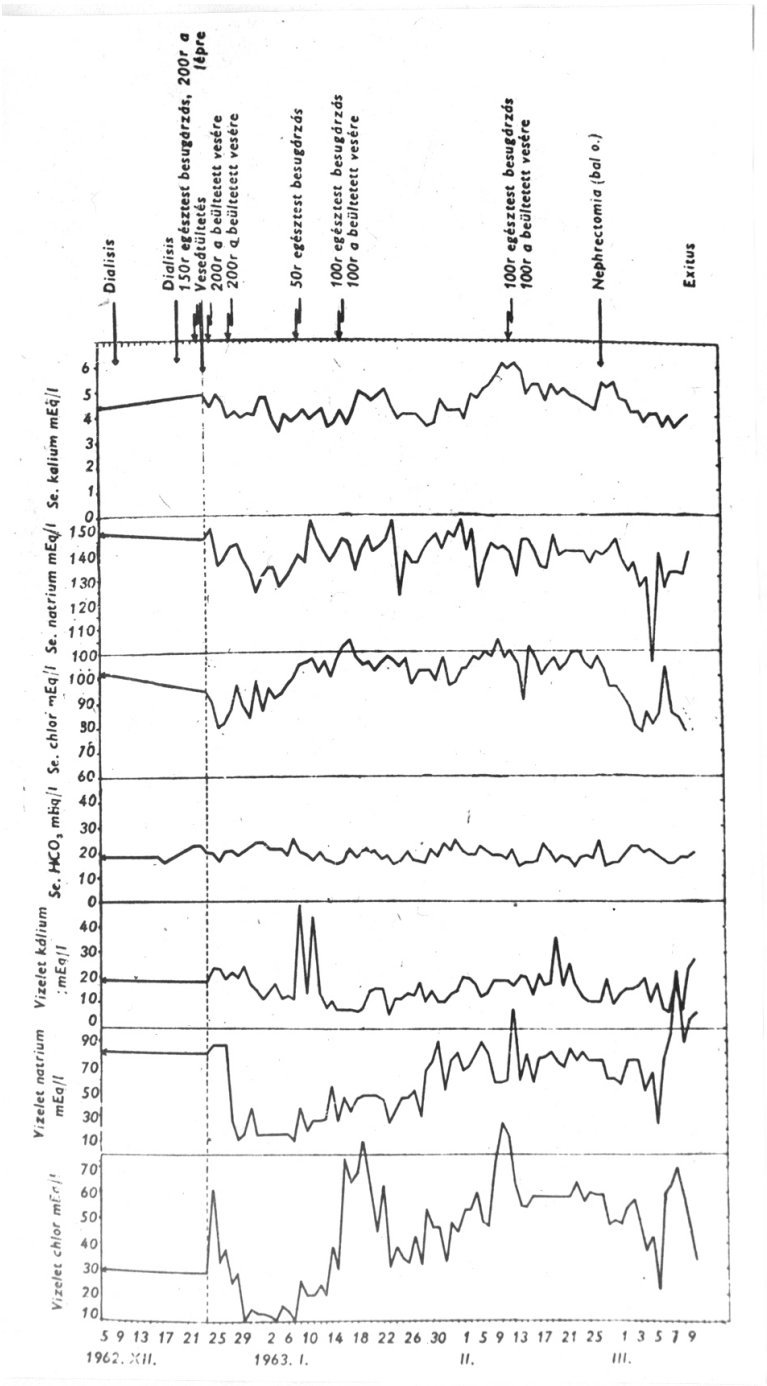
A 79 napos időtartam alatt részletes vizsgálatokat folytattunk, melyeknek eredményeiből pontosabban követhettük a beteg állapotát és értékes adatokat nyertünk a beültetett vese működésére vonatkozóan.

Mint említettük, a vizeletmennyiség emelkedése, illetve csökkenése jelezte az uraemiás állapot javulását, vagy romlását; 12 napig a műtét után separáltan gyűjtöttük a transplantatumból származó vizeletet és így kiderült, hogy a saját vesék, valószínűleg a műtéti trauma hatására, még napi 400 ml mennyiséget sem választottak ki. A beültetett vese mindvégig híg, 1003-1007 fajsúlyú vizeletet ürített, az első négy héten napi 3-5000 ml-t. Később fokozatosan csökkent a mennyiség, de a fajsúly nem változott.

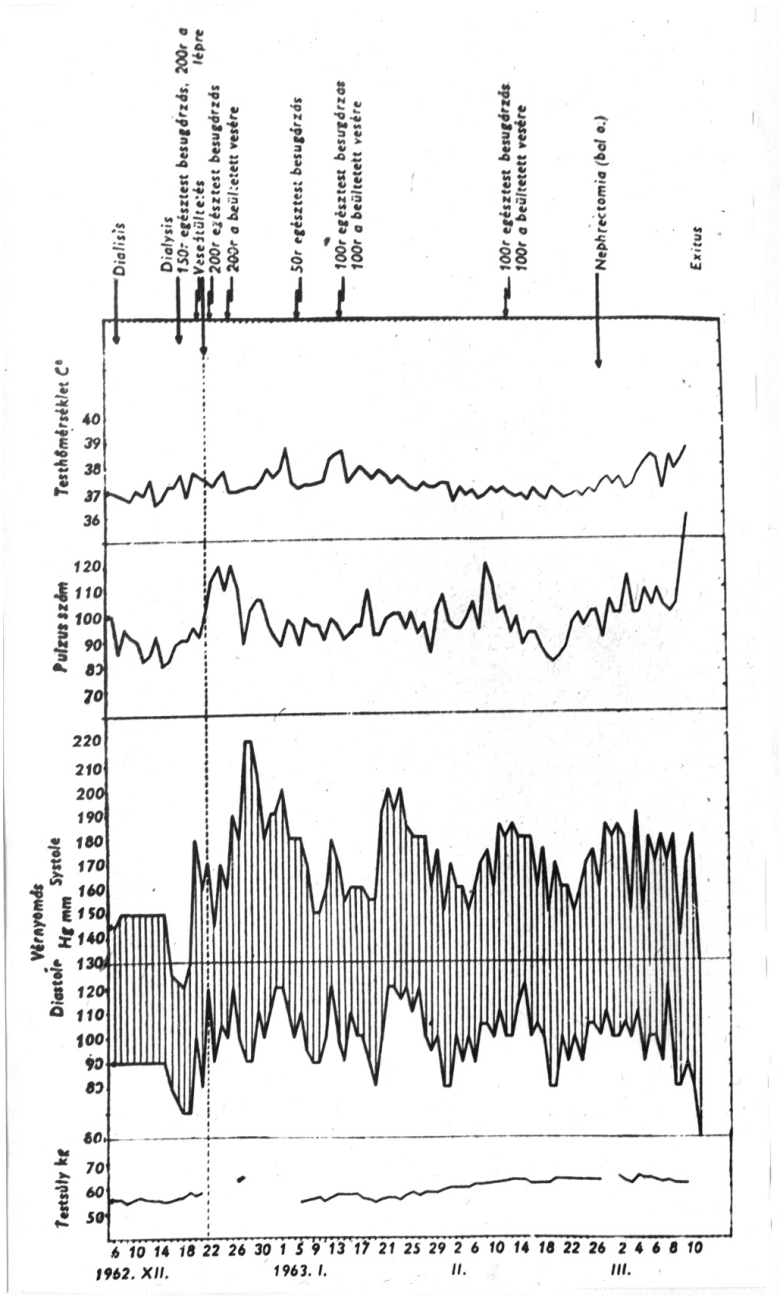
Az elektrolyt-háztartásban nagyobb zavart nem észleltünk. A transplantatum excessiv natrium ürítését másoktól eltérően, mi nem tapasztaltuk. A negyedik héten esett le a se. calcium szint ismeretlen ok miatt, de i.v. adagolásra az egyensúly hamar helyreállt (15-16. ábra).



15. ábra


Dialisis
Dialisis
150r egésztest besugárzás, 200r a lépre
Vesedúltetés
200r a beültetett vesére
200r a beültetett vesére
50r egésztest besugárzás
100r egésztest besugárzás
100r a beültetett vesére
100r egésztest besugárzás
100r a beültetett vesére
Nephrectomia (bal o.)
Exitus
Se. kalium mEq/l
Se. natrium mEq/l
Se. chlor mEq/l
Se. HCO3 mEq/l
Vizelet kálium mEq/l
Vizelet natrium mEq/l
Vizelet chlor mEq/l
5 9 13 17 21 25 29 2 6 10 14 18 22 26 30 1 5 9 13 17 21 25 1 3 5 7 9
1962. XII.
1963. I.
II.
III.

16. ábra



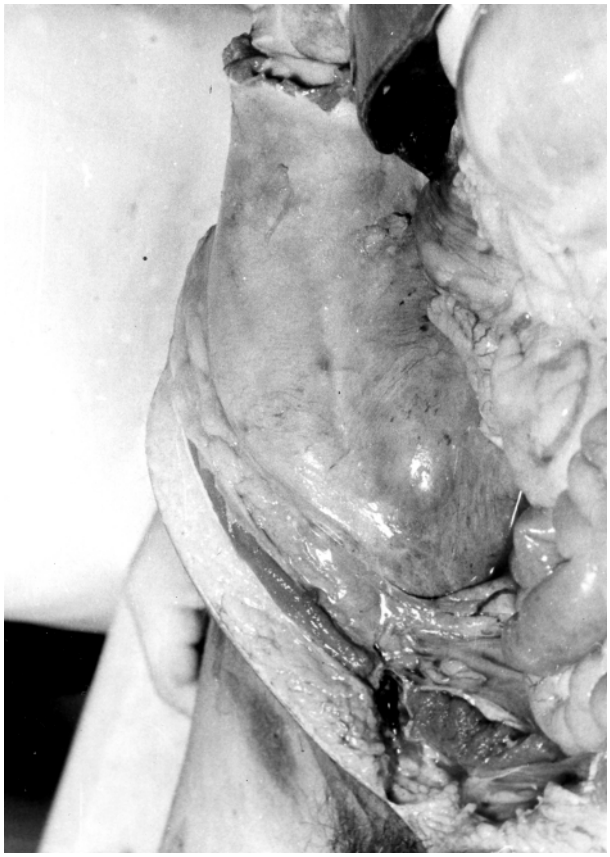
17. ábra

A hőmérséklet és a vérnyomás viselkedéséről kell még szólni (17. sz. ábra). A besugárzás után magas láz jelentkezett, amely feltehetően nem a fertőzés jele volt; ekkor ugyanis a vizelet még sterilnek bizonyult. Másfelől viszont súlyos állapotban sepsis felléptét nem jelezte a lázgörbe. Esetünkben a vérnyomás a műtét utáni egy hétig szinte befolyásolhatatlanul magas volt, majd 160/110 Hgmm körül mozgott és időnként ismét felszökött magas értékekre. A magas vérnyomás igen megterheli a vesét és DEMPSTER és mtsai a transplantatum érelváltozásaiért a hypertoniát tették felelőssé. Később ezt a nézőpontját DEMPSTER is megváltoztatta.

A boncolás főbb adatai (204)

63 kg súlyú, 174 cm hosszú férfi. Jobb oldalt pyelonephritises zsugorvese (35 g), kettős vesemedencével, ebben nyálkahártyavérzésekkel.

A beültetett vese 315 g súlyú, jobb oldalt az elülső hasfalon és a medence jobb oldalán retroperitonealisan helyezkedik el. Fölötte a peritoneumot fibrin fedi. Tokja nincs. Felszíne sima, foltos (13. kép). Metszéslapján a kéreg- és velőállomány határa elmosódott. Több vesepapilla a szomszédos kéregállományra, sőt néhol a vese felszínéig terjedően, elhalt. Ezen elhalásokon belül borsónyi gömbölyű, tejfelszerű anyaggal kitöltött üregek is keletkeztek. A vesemedence nyálkahártyája szürke, ürege jól átjárható ureterrészlet révén közlekedik a húgyhólyaggal. Az arteria, illetve vena renalist az arteria, illetve vena hypogastricával összekötő anastomosisok átjárhatók, varrataik jól tartanak. Az arteriás anastomosis kerülete a varratsornál 13 mm. Az arteria és vena renalis lumene szabad.



13. kép

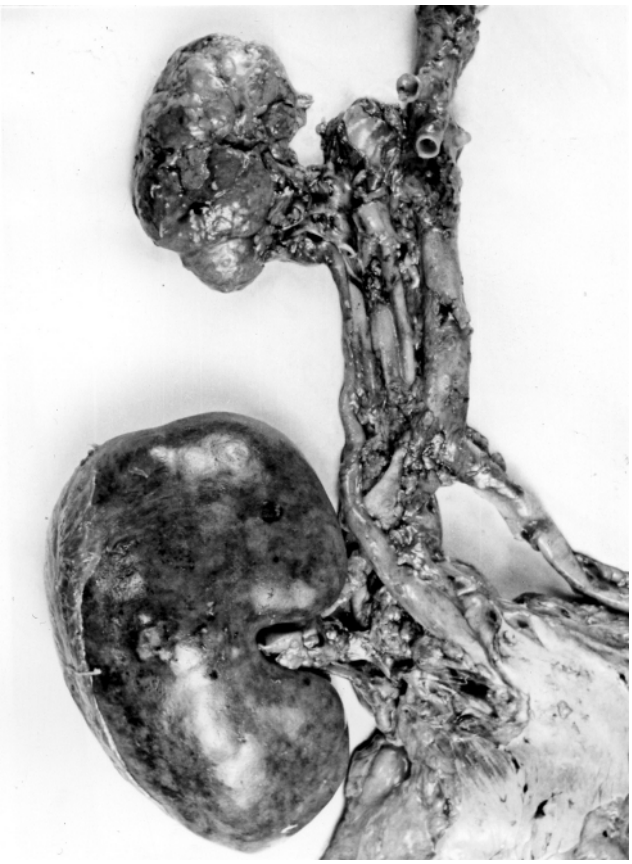
A transplantált vese helyzete a j. medencefélben

A korhoz képest jelentős atherosclerosist észleltünk: az arteria coronariák kezdeti 5-5 cm-es szakaszán a belhártya nagyobb részét, a mindkét oldali arteria iliaca communis belhártyájának pedig mintegy felét sárga plakkok foglalták el; enyhébb fokú plakk-képződés jött létre az aorta iliaca externákban és hypogastricákban, továbbá az aortában. A 405 g súlyú szív balkamrája koncentrikusan hypertrophizált.

Súlyos tüdőoedema. A tüdőben elszórtan, de különösen a felső lebenyekben számos cseresznyényi és kisebb, sötétvörös góc található; az ezekhez vezető arteria pulmonalis-ágak vérrögöket nem tartalmaznak. A bronchusok és a trachea nyálkahártyája alatt sok kisebb-nagyobb vérzés. Lumenüket igen nagy mennyiségű véres-habos nyák és savó tölti ki, a bifurcatio mellett pedig a két főbronchusban alvadt vér is található; mindez együttesen teljesen elzáródást hozott létre, úgyhogy a septikus állapot mellett a halál közvetlen okának tartható. A

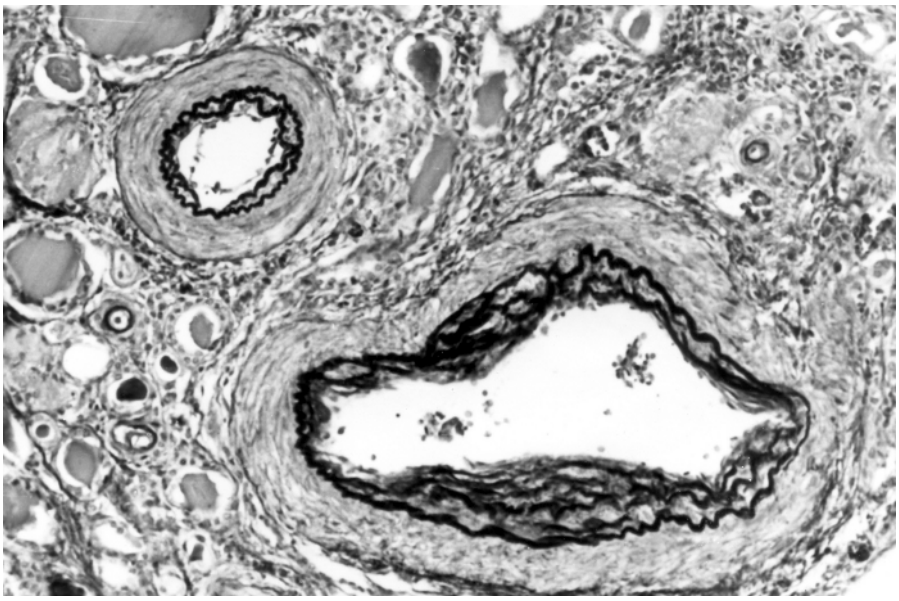
nyelv két oldalán, a nyelőcsőben, coecumban, appendixben és elszórtan kisebb gócokban a vastagbél egyéb részein pörkkel borított nyálkahártyahiányok. A bőrön testszerte forintosnyi és kisebb bullák. A szűk húgyhólyag nyálkahártyája rendkívül vizenyős, vérzésekkel tarkított. A lumbalis és medencei nyirokcsomók borsónyiak-babnyiak, puhák, egyebütt a nyirokcsomók kicsik, alig találhatók meg. A garatgyűrű s a belek nyirokszövete sorvadt. A kötőszövet testszerte vizenyős. A pericardialis űrben 200, a két mellkasfélben 500-500 ml transsudatum. A prostata 26 g, állományának összesen kb. egyharmadára kiterjedő, két elhalt gócot tartalmaz. Máj 2520 g, vizenyős, foltosan zsírosan degenerált. Agy 1510 g, vizenyős. Lép 360 , pancreas 75, hypophysis 0,56, négy emllékpajzsmirigy 0,18, pajzsmirigy 22,60, két mellékvese 10,65, két here 18,20 gramm súlyú volt.

Szövettani vizsgálat: A műtétileg eltávolított bal vese és a saját jobb vese egyaránt előrehaladott pyelonephritises zsugorvese képét mutatta, erős infiltratióval, mely főleg lypmphocytákból, kisebb számban pedig plasmasejtekből és nagyobb egymagvúakból (histiocyták, fibroblastok) áll. Néhány vesepapilla csúcsa elhalt, felszíne kifekélyesedett, itt sok a sejtmagtörmelék, de polymorphmagvú leukocyták nem láthatók. A heges területeken arteriafal megvastagodás jött létre, az intima fibrosisával, a legtöbb helyen a lamina elastica interna felrostozódásával, többrétegűvé válásával (14.-15. kép). A kötőszövetes intima savanyú mucopolysaccharidákat tartalmaz. A vesemedence hámja alatt igen erős diffus, lymphocytákból, érettnek látszó plasmasejtekből és nagyobb mononuclearisokból álló beszűrődés. A vesében a tubulusok hámja, a megvastagodott falú erekben a media egyes részei (főleg a lamina elastica interna mentén), továbbá a tubulusokat kitöltő kolloidszerű anyag mutatnak enyhe fokú, a plasmasejtek pedig erősebb fokú pyroninophilliát.



14. kép

Saját jobb oldali vese és a transplantatum

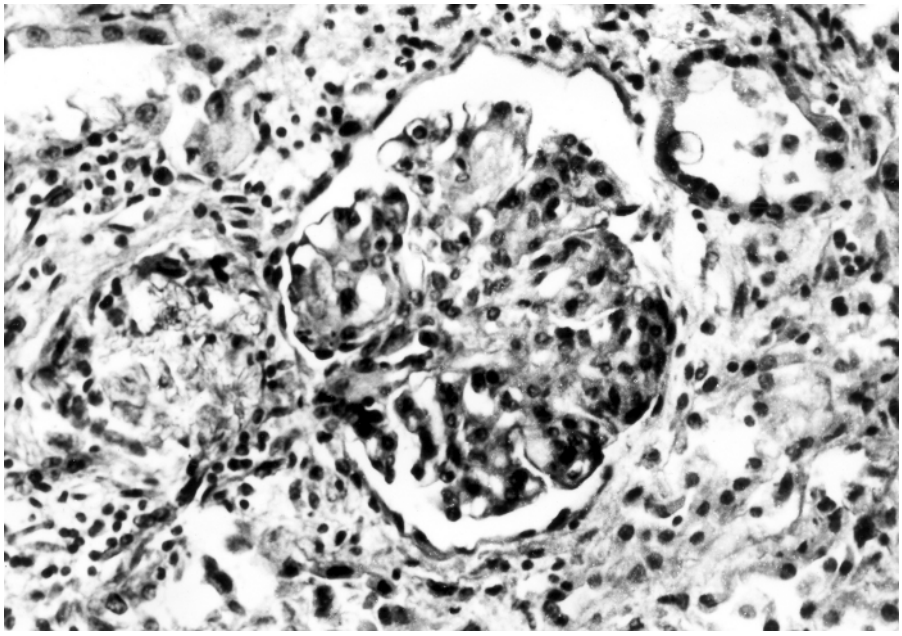


15. kép

Saját pyelonephritises zsugorvese. Resorcin-fuchsin
142 x

A transplantált vesében – eltekintve a makroszkóposan is jól látható elhalásoktól – a szöveti structúra lényegében megtartott, de meglehetősen változatos. A glomerulusok túlnyomó többségében a capillarisfal megvastagodottnak tűnik, a capillarislumen pedig csak kevés helyen vehető ki, úgyhogy igen vérszegények, de sejtproliferatio nincs és a PAS-készítmények szerint a basalis membran sem vastagodott meg jelentősen; a Bowman-tok nem mutat eltérést (16. kép). A tubulusok egy részének a lumene mérsékelten kitágult. A tubulushám változatos képet mutat: jelentős részében nem kóros, másutt viszont hyaloncseppes elfajulás, továbbá egyes hámsejtekre vagy kisebb csatornafal-szakaszokra kiterjedő elhalás jött létre, regeneratios hámmal váltakozva. A tubulusok igen sok oxalátkristályt tartalmaznak (16. kép).

E csatornaelváltozások a proximális és distalis csatornákban egyaránt kimutathatók. Az interstitium mindenütt egyenletesen kiszélesedett, vizenyős, benne diffusan vagy kisebb-nagyobb csoportokban – de sohasem éleshatárú gócokban – mérsékelt fokú sejtes beszűrődés jött létre. Ezt nagyobb részen lymphocyták alkotják, de kimutathatók érett plasmasejtek, kisebb számban pedig olyan nagyobb, nyúlványos vagy csillag alakú sejtek is, melyek cytoplasmája – a plasmasejtekéhez hasonlóan – pyroninophil. Haemosiderint tartalmazó makrophagok különösen az elhalások közelében nagyszámúak.



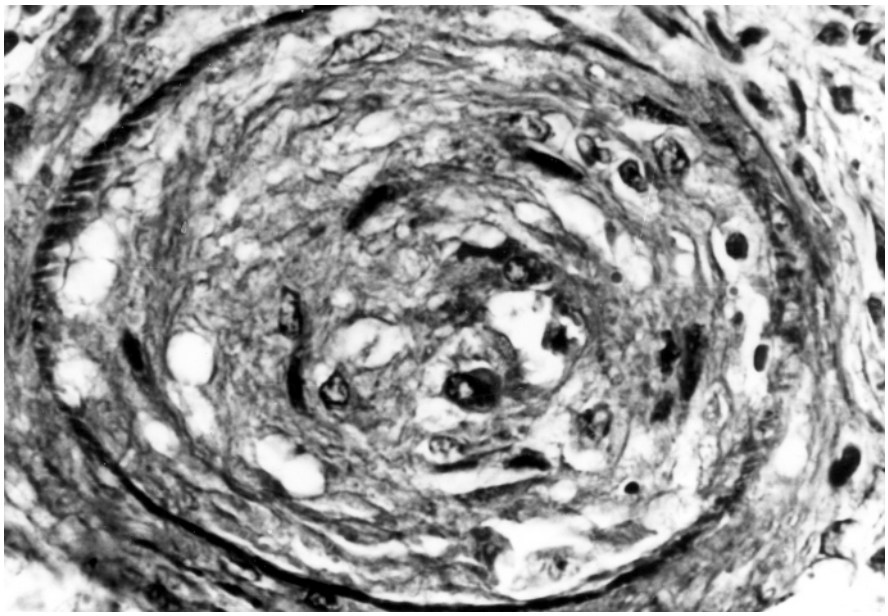
16. kép

A transplantált vese. A tubulusokban oxalátkristályok. H. E. 287 x.

Néhány vas afferensben az érfal elhalt, s ez egy-két helyen a szomszédos glumeruluskacsra is ráterjedt. Az arteriolák és venulák kivételével az összes nagyságrendű intrarenalis venák és különösen az arteriák túlnyomó többsége rendkívül súlyos elváltozást mutat (17.-21. kép). Az intima igen erősen kiszélesedett, ami a lument erősen beszűkíti, néhol teljesen el is zárja. A vastag intima különböző mértékben sejtdús kötőszövetből áll, néhol kereksejtes beszűrődést tartalmaz. Az intima PAS-negatív, alciankékkel viszont mindenütt savanyú mucopolysaccharidák mutathatók ki benne. A media általában épnek látszik, mindössze helyenként terjed be a habos, lipoidtartalmú sejteket is tartalmazó fibrosus intima a media subintimalis részébe; itt ilyenkor a lamina elastica interna hiányzik. Ettől eltekintve a rugalmas rosthálózat nem mutat jelentős eltérést, a lamina elastica internában csak egész kivételesen, s igen kis mértékben látható felrostozódás, s a megvastagodott intimában nincsenek rugalmas rostok. Zsírfestőkkel a vastag intimában nagy mennyiségű, a mediában kevesebb zsírnemű anyag mutatható ki. Egyes arteriolák fala és számos glomerulus is tartalmaz sudanophil anyagot. Elvétve láttunk egy-két középnagy arteria falában fibrinoid necrosist, ugyanezen területek pyroninophilnak is bizonyultak. Találtunk néhány thrombussal kitöltött eret (főleg venát), sőt előfordultak olyan erek is, ahol a thrombus szervülő széle éles határ nélkül ment át az említett vastag kötőszövetes intimába.

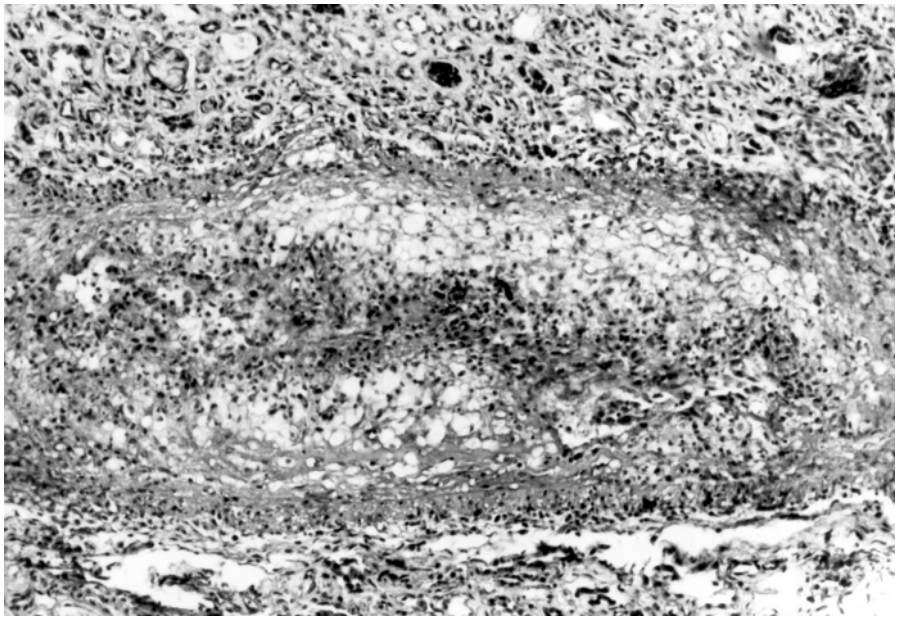
17. kép

Transplantált vese. Obliterativ érelváltozás arteriában.
A vastag intima nem tartalmaz rugalmas rostokat. Resorcin-fuchsin. 88 x



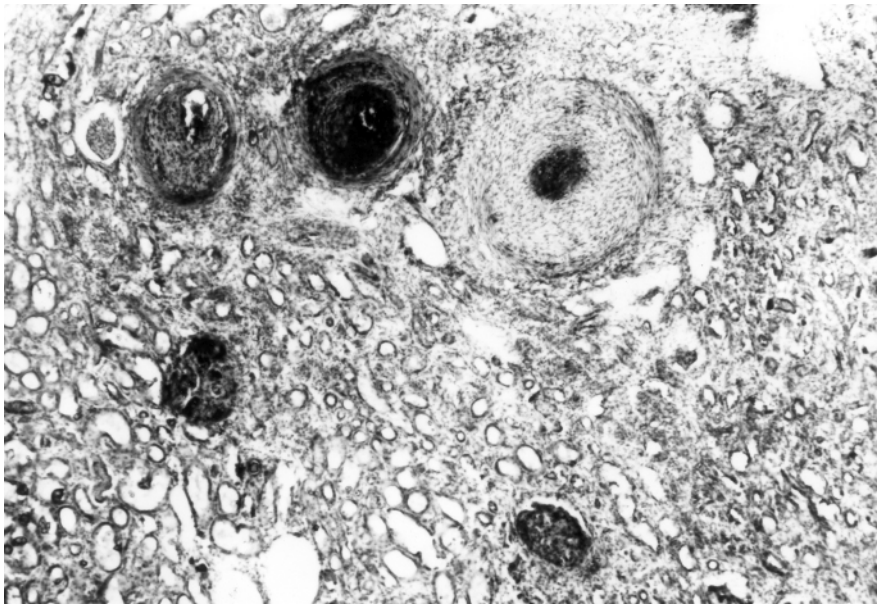
18. kép

Transplantált vese. Obliterativ érelváltozás kis arteriában.
A vastag intima nem tartalmaz rugalmasrostokat. Orcein 560 x



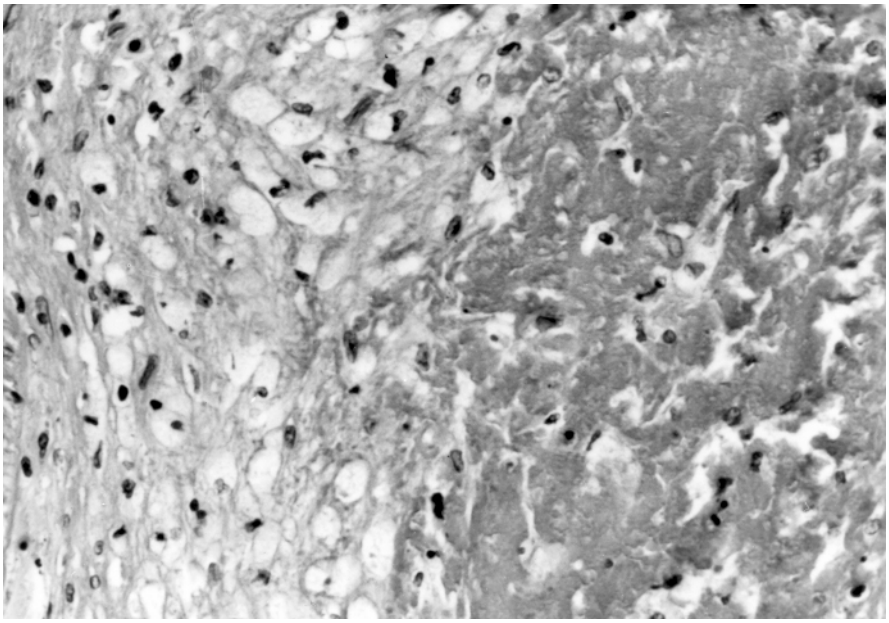
19. kép

Transplantált vese. Obliterativ érelváltozás. A vastag intimában habos sejtek és kereksejtes beszűrődés. H. E. 112 x



20. kép

Transplantált vese. Az obliterativ elváltozás jeleit mutató erek falában és két glomerulusban lipoidok. Sudan III. 35 x



21. kép

Transplantált vese. Obliterativ érelváltozás thrombosissal. A thrombus és a vastag fibrosus intima között nincs éles határ. Legalul a media belső rétege látszik. H. E. 287 x.

A transplantált vese interstitiumában jelenlevő, aránylag csekélyszámú plasmasejt és nagyobb mononuclearis erősen pyroninophil. Ezenkívül jelentős pyroninophilia észlelhető a vastagfalú arteriák és venák duzzadt endothelje, enyhébb fokú pedig egyik-másik nagyobb ér külső mediarétege, valamint a csatornák hámja részéről. A vese elhalásai egy részében még felismerhetők a vese alkotóelemei, másutt teljes a desintegrálódás, szélükön leukocytasánc sehol sem jött létre. A transplantált vese medencéjének kiszélesedett, vizenyős hámalatti kötőszövete vérzéseket, s intenzív sejtes beszűrődést tartalmaz, mely főleg érett vagy éretlen plasmasejtekből áll, de lymphocyták és siderofersejtek is előfordulnak.

Az aortában és általában az elasticus typusú arteriákban kifejezett atherosclerosis észlelhető. A megfelelő jobb és bal oldali medencei erek között e tekintetben nem volt semmi különbség. A transplantált vese arteria renalisának extrarenalis része ép, csupán közvetlenül az anastomosis mellett vastagodott meg kötőszövetesen némileg az intimája, s ez a megvastagodás az arteria hypogastrica szomszédos részén is megfigyelhető, ahol átmegy az arteria hypogastrica atherosclerotikus elváltozásába. A vena-anastomosis mellett a transplantált vena renalis intimája vastagabb, mint a vena hypogastricáé a varratsor másik oldalán.

Kiterjedt necrosisok (pörkösödés) láthatók a nyelv, nyelőcső, appendix és vastagbél területén, részben a nyálkahártya felszínes rétegeire, részben pedig az egész nyálkahártyára és a submucosára is ráterjedően. A nyelv és az oesophagus elhalásai baktériumhalmazokat is tartalmaznak. A vizenyős tüdőben levő tömött gócok necrosisnak bizonyultak, melyek vérzéssel kombinálódtak. A bőr hólyagos elváltozásainak alapja szintén elhalt, vizenyős környezetben. Végül massiv elhalások láthatók a prostatában is. A necrosisokat leukocyta-reactio sehol sem kíséri. A lymphatikus szövet a nyirokcsomókban mindenütt sorvadt, nyiroktüszők nincsenek; a sinusok tágak, nagy mononuclearis sejteket és plasmasejteket tartalmaznak. A lép szerkezete megtartott, a vöröspulpa igen vérbő. A májban a Disse-űrök rendkívül tágak. A hypophysis, pajzsmirigy és pancreas nem mutat kóros eltérést. A mellék-

vesékben a kéregállomány rétegezettsége szabályos, lipoidtartalma foltokban megfogyott. A mellékpajzsmirigyeket világos sejtek alkotják. A herecsatornák hámja erősen sorvadt, egy-két rétegből áll, a spermiogenesis hiányzik.

Bakteriológiai vizsgálat: A beteg vizeletéből bacillus coli volt kimutatható, a transplantatio idejére azonban a vizeletet sikerült sterillé tenni. 10 nappal a transplantatio után újra feltűnt a coli, mindenre resistensen. Később pyocyaneus is jelent meg a vizeletben. A boncolás kapcsán végzett bakteriológiai vizsgálat eredménye: bőrpustulatartalom, pseudomonas pyocyanea; elfolyósodott, elhalt részlet a transplantált veséből, baktérium nem tenyészett ki: vékonybéltartalom; bacillus coli; lép; bacillus coli.

A sugárkezelés és következményei (149)

Az egésztest besugárzásoknak az a céljuk, hogy olyan sugárdosist adjunk le, mely a haemopoeticus rendszert átmenetileg és nem teljesen károsítja. Ilyen besugárzás után a beültetett vese antigenjével szemben az antitesttermelés megbénul. Ez a károsodás azonban csak időleges, a haemopoeticus működés fokozatosan újra spontán megindul. Ez a lassú helyreállás idegen antigen jelenlétében történik, mely hasonló lehet az újszülöttben kialakuló antitest termelőképességhez.

Az irodalomban és saját tapasztalataink szerint is, nincs kísérleti bizonyíték arra, hogy a besugárzás elnyomja a primär homotransplantatum elleni reakciót. Az emberi transplantatióknál azonban mégis azt láttuk, hogy az egésztest besugárzásokkal a kapóban bizonyos fokú tolerantia idézhető elő. Ezt bizonyítja az is, hogy a transplantatum kezdeti kilökődése a postoperativ szakban adott egésztest besugárzásokkal megállítható, ami nekünk nem, de MERRILL és mtsainak, valamint DEMPSTERNEK – a leírt esetében – sikerült (109, 224).

Vesetransplantatiónk alkalmával a szegedi Röntgen Klinikán a besugárzást Siemens Stabilivolt készüléken Om85 m/m Cu felezőrétegű sugárzással 173 kV, 10 mA 0,5 m/m Cu szűrővel végeztük. (Az egésztest besugárzáshoz supervolt therapiás vagy kobalt készülékek alkalmasabbak, mint a 180 kV-os konvencionális besugárzó berendezés. Csak az ultrakemény sugarak biztosítják a nagy testvastagság homogen átsugárzását.)

A kiszolgáltatott dosisok felét ventralisan, felét dorsalisan adtuk le a törzsre, az összes végtag és a fej gondos letakarása mellett. A mező felső határát a clavicula, alsó határát a symphysis vonala határozta meg. A mező közepét kb. az epigastrium képezte, a focusbőrtávolságot úgy választottuk meg, hogy a clavicula-focus, illetőleg a symphysis-focus távolság 150 cm volt, ekkor centralis irányban a focusbőrtávolság 145 cm. A percdosis levegőben mérve a mező közepén 8,1 r/min volt. A takarás alatt, melyet 3 egymásra rakott gumikötény szolgáltatott 0,1 r/min-t mértünk.

Praeoperativ besugárzás: subtotalis irradiatio a törzsre, 150 r minimalis, 16,4 r maximalis dosissal, amelyet megfelezve ventralisan és dorsalisan adtunk le, a mező periferiás részére 75 r-t, közepére 200 r-t adtunk 10x15 cm mezőből.

Postoperativ besugárzás: a transplantált vesére közvetlenül a műtét után 200 r-t adtunk. Ezt az irradiatiót az 5., 23. és a 49. napon, a subtotalis besugárzást pedig háromszor ismételtük meg, amikor a törzsre az említett feltételek mellett a 16. napon 50 r-t, a 23. és 49. napon pedig 100 r- 100 r-t adagoltunk.

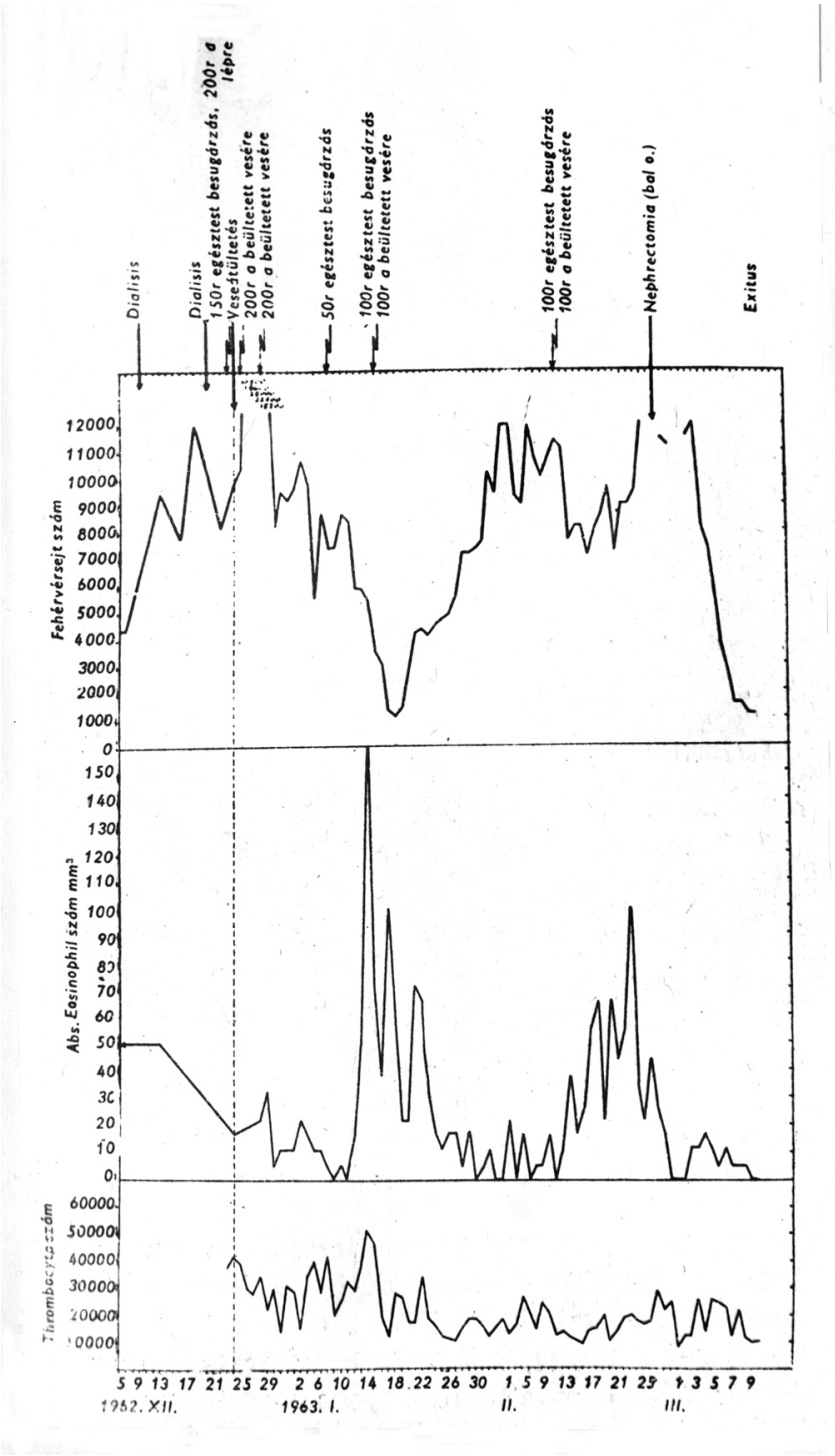
Haematologiai manifestatiók

Irodalmi adatok (HAMBURGER és mtsai, 1959 -108 -, KÜSS és mtsai, 1951 -136-) szerint a 400-460 r-es sublethalis dosisú egésztest besugárzás időleges vérsejtszám-csökkenést és csontvelőaplasiát idéz elő. A véralakelemek mennyisége sugárérzékenységük szerint csökken. A legerősebb reakció a lymphocytákon figyelhető meg, melyeknek száma az első napokban meredeken, progresszive esik, majd 30 napig tartó intensiv lymphopenia következik, melyet később fluctuatiók követhetnek. A granulocyták száma 2 hétig csökken, majd beáll az agranulocytosisos fázis, ami kb. 10 napig tart. Ezután kezd a granulocyták száma emelkedni. A thrombopeniával együtt jár a prothrombin csökkenés és a vérzési idő meghosszabbodása is. A vörösvértestek csökkenését nehéz csupán a besugárzással magyarázni. Az anaemia kifejlődésében a sebészi beavatkozásoknak és a renalis insufficienciának is szerepet kell tulajdonítani.

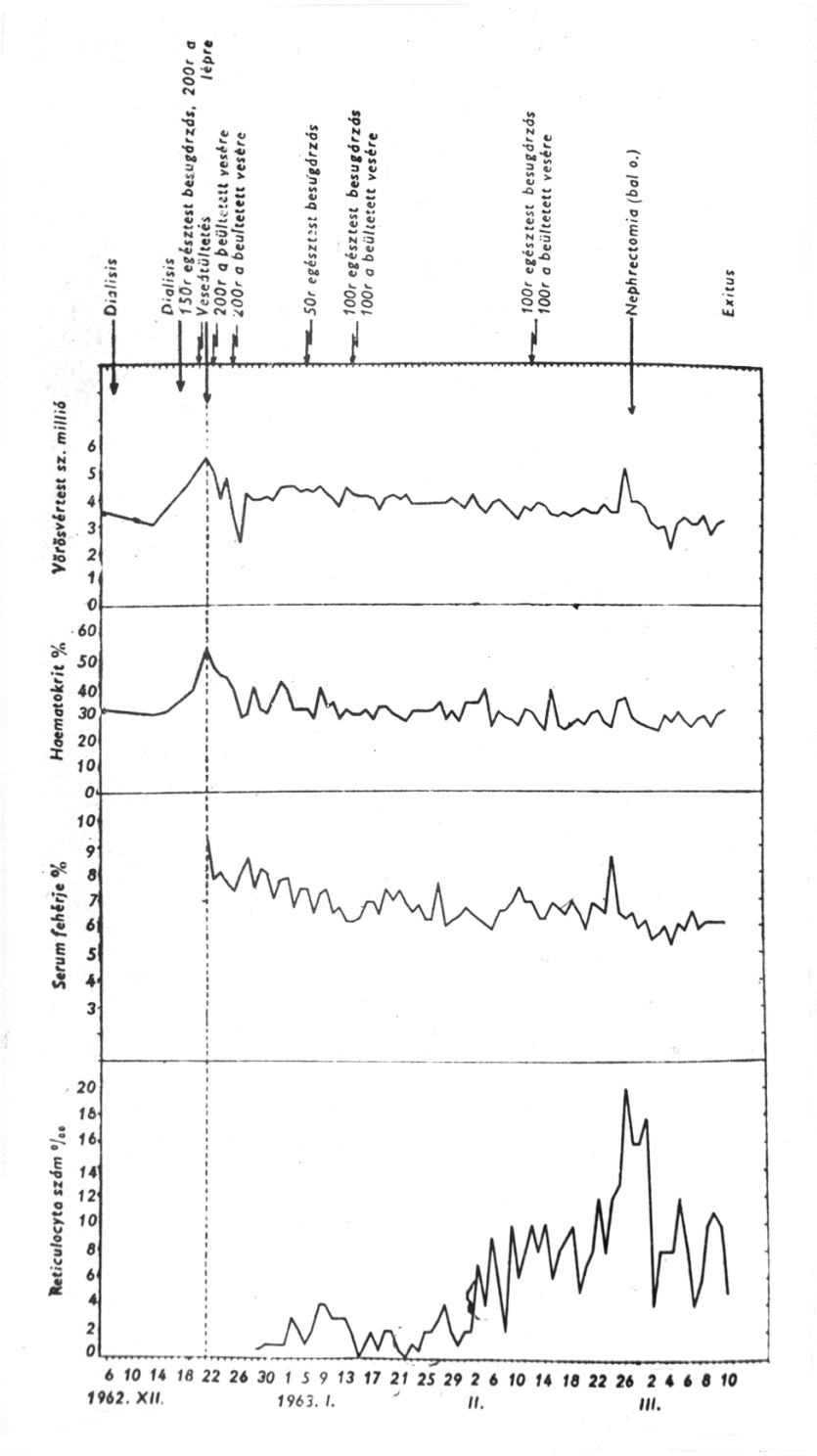
Balesetből származó sublethalis, lethalis, illetve supralethalis dosisú egésztest besugárzások kapcsán JAMMET, MÁTHÉ és munkatársai (1959 –128-) hasonló megfigyelésekről számoltak be.

A vesetransplantatio során adott sublethalis dosisú egésztest besugárzásokat csekély általános tünetek kísérhetik. HAMBURGER és mtsai (108) 2 lázas periódusról számoltak be, melyek a 2.-tól a 9., illetve a 15.-től a 23. napig tartottak. A láz akkor szűnt meg, amikor a csontvelő aktivitási jelei mutatkoztak. Az irodalmi adatok szerint vérzések nem szoktak előfordulni, annak ellenére, hogy a vérzési idő meghosszabbodhat, legfeljebb purpurákat észleltek a nyakon és a törzsön. Vérzéses syndromára csak nagyobb dosisú egésztest besugárzásnál lehet számítani, mely a krizis idején nyálkahártya vérzésben, epistaxisban nyilvánulhat meg. JAMMET, MÁTHÉ és mtsai (128) balesetből származó supralethalis dosist kapott egyénnél észleltek tüdő- és bélvérzést, melenat, haemoptoet, illetőleg haematemesist.

Saját esetünkben a praeoperativ besugárzás után a vérképnek a várható, szokásos reakcióját figyelhettük meg. A lymphocyták száma gyorsan csökkent és az 5. napon a lymphocyták teljesen eltűntek. Ugyanakkor a fehérvérsejtek átmeneti leukocytosissal reagáltak, mely csúcspontját 28.000-t a 4. napon érte el, a 8. napon visszatért a kiindulási értékre. A thrombocyták száma is nagyfokban csökkent. Az első 100 r-es postoperativ besugárzás után viszont a lymphocyták és a leukocyták reakciója ellenkezőképpen zajlott le. Nagyfokú lymphocytosis jelentkezett, mely a 30. és 46. napig tartott. A fehérvérsejtek száma pedig leesett és néhány napos leukopeniában nyilvánult meg. A második 100 r-es postoperativ besugárzás után a lymphocyta szám ingadozása figyelhető meg, a leukocyták száma pedig nem változott. A halál előtt relativ lymphocytosis és ugyanakkor leukopenia lépett fel. A vörösvértestek száma egy-egy átmeneti zuhanástól eltekintve állandó, lassan csökkenő tendentiát mutatott, mely kevésbé a sugárreakció hatása, inkább a veseinsufficientia következménye, hiszen 79 nap alatt összesen 5.800 ml nagyobbrészt besugárzott vért kapott. Az általános tünetek csekélyek voltak, a 4.-11. napig levertségről, tagfájdalmakról panaszkodott. Vérzéses tüneteket nem észleltünk (ld. 18.-19. ábra).


Dialisis
Dialisis
150r egésztest besugárzás, 200r a lépre
Vesetültetés
200r a beültetett vesére
200r a beültetett vesére
50r egésztest besugárzás
100r egésztest besugárzás
100r a beültetett vesére
100r egésztest besugárzás
100r a beültetett vesére
Nephrectomia (bal o.)
Exitus
Fehérvérsejt szám
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Abs. Eosinophil szám mm³
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Thrombocytaszám
60000
50000
40000
30000
20000
10000
5 9 13 17 21 25 29 2 6 10 14 18 22 26 30 1 5 9 13 17 21 25 1 3 5 7 9
1962. XII.
1963. I.
II.
III.

18. ábra


Dialisis
Dialisis
150r egésztest besugárzás, 200r a lépre
Vesetűltetés
200r a beültetett vesére
200r a beültetett vesére
50r egésztest besugárzás
100r egésztest besugárzás
100r a beültetett vesére
100r egésztest besugárzás
100r a beültetett vesére
Nephrectomia (bal o.)
Exitus
Vörösvértest sz. millió
Haematokrit %
Serum fehérje %
Reticulocyta szám ‰
6 10 14 18 22 26 30 1 5 9 13 17 21 25 29 2 6 10 14 18 22 26 2 4 6 8 10
1962. XII.
1963. I.
II.
III.

19. ábra

Esetünk tanulságai

Egyetlen klinikai esetünkből, mely világosan tükrözi az emberi vese-homotransplantatio 1962-es európai helyzetét, lényeges következtetéseket vonhatunk le, különösen három év távlatából. Voltaképpen akkor, DEMPSTERÉK besugárzással kezelt betege már közel másfél éve élt testvérének veséjével, munkaképesen és jó általános állapotban. Így még nem lehetett látni, hogy valószínűen igen közeli genetikai rokonság állhatott fenn az adó és a kapó szervezet között és inkább ennek köszönhető a közel 4 éves túlélés, mint a közepes adagú egésztest és a beültetett vese röntgen besugárzásának. A későbbi, hasonlóképpen kezelt eredménytelen esetek is ezt támasztották alá.

1960-ban WOODRUFF (21) még 23 vesetransplantatiót említ, amit eddig az egész világon végeztek, SHACKMAN, DEMPSTER, WRONG (1963 –224-). 1962-ig 35 homotransplantatióról állított össze statisztikát és a közvetlen ezutáni időszakban végeztük el mi is az említett veseátültetést.

Az 1963-as év tapasztalatai, melyeket ugyanakkor novemberben a Washingtoni Konferencián összegeztek, világosan mutatták, hogy az egésztest besugárzás a kedvezőtlen eredményei miatt lényegesen háttérbe szorul az immuno-suppressiv gyógyszerek kedvezőbb hatása mögött.

Ennek bizonyításához esetünk is hozzájárult.

A másik lényeges adat az volt, amelyet a sectionál találtunk: a transplantatum obliteráló érelváltozásai. 1963 elején csak néhány hasonló homotransplantatio volt az azévi áprilisi londoni vese symposium legizgatóbb kérdése. Azóta ez is tisztázódott, amennyiben most már bizonyosan tudjuk, hogy az érelváltozásokat nem a hypertonia okozza, hanem a kilökődési reakciónak késleltetett szövettani megjelenési formája. Ezt a jelenséget az immuno-suppressiv gyógyszerek adagolása után is megtaláljuk nemcsak a besugárzásos kezelés következményeként (K. A. Porter és mtsai 1963 –211-, 1965 –212-, DEMPSTER és mtsai 1964 –73-).

Mint említettem az 1963-as washingtoni konferenciáig végzett vese-homotransplantatióról szóló és leközölt összeállítás, már az immuno-suppressiv gyógyszerek fölényét bizonyította, mely azóta is érvényben van (MURRAY és mtsai, 1964 –192-). A jobb eredményeknek köszönhető, hogy az esetek száma rohamosan emelkedik. Míg az említett közleményből 1963 novemberéig 244 esetről értesülhettünk (28 egypetéjű ikerpár); 1964 szeptemberében már 374-ről (193), 1965 novemberéig pedig 711-ről állította össze B. A. BARNESS a világstatisztikát (11).

III. fejezet

A serum trypsin inhibitor változásának vizsgálatai a transplantatióval kapcsolatosan

A kilökődési reactio megelőzése szempontjából fontos annak minden tünetét ismerni, sőt olyan humoralis vagy egyéb korai jelét keresni, amit felismerve idejében beavatkozhatunk a rendelkezésünkre álló gyógyszerekkel. A londoni Postgrad. Med. School-ban a DEMPSTER team munkájába kapcsolódva alkalmam volt a serum tripsin inhibitor (S. T. I.) változásait vizsgáló állatkísérletekben részt venni. Később ugyanezt vese-homotransplantation átesett betegeken is megfigyelni.

TYLER, LISTER, CHEESE, STRUTHERS és DEMPSTER 1962-ben (241) már kimutatták, hogy az S.T.I.-szint gyakran már 24-28 órával az oliguria fellépte előtt csökkenéssel jelzi a kilökődési reactio kezdetét. Ezek a kísérletek kezeletlen, vese-homotransplantált kutyákon történtek. Ezen megfigyeléseknek további értékelését, mintegy „rutin" klinikai testet próbáltuk alkalmazni a fenyegető immunreactio időbeni kivédése céljából.

Anyag és módszer

Kísérleti állatok: kb. 20-22 kg-os nőstény agárkutyák. A sebészeti módszert lásd előbb, a biokémiai módszer: TYLER és mtsai 1962 (241).

Az állatokat 3 csoportba osztottuk:

1. csoport: 8 kutya 50-100 r egésztest besugárzást kapott a homotransplantatio előtti napon. 200 r-et közvetlenül a műtét után a beültetett vesére, egy-két állatot még további 100-200 r-rel sugaraztunk különböző időben, localisan.

2. csoport: 3 kutyán csak localis besugárzást alkalmaztunk az ültetményre (200 r) egy vagy több alkalommal, homotransplantatio után. Az első sugárzást mindig közvetlenül a műtét után végeztük.

Mindkét csoport tagjai naponta 25-100 mg Prednisont kaptak, míg a beültetett vesék működtek.

3. csoport: 3 nem operált kutya napi 100 mg Prednison-kezelésben részesült.

Emberi esetek

Az S.T.I. szintet vizsgáltuk vese-homotransplantation átesett pácienseken (a klinikai részleteket lásd: SHACKMAN, DEMPSTER és WRONG 1963 –224-). Vénás vért használtunk az S.T.I. szint meghatározására 1:500-as higítású serumban.

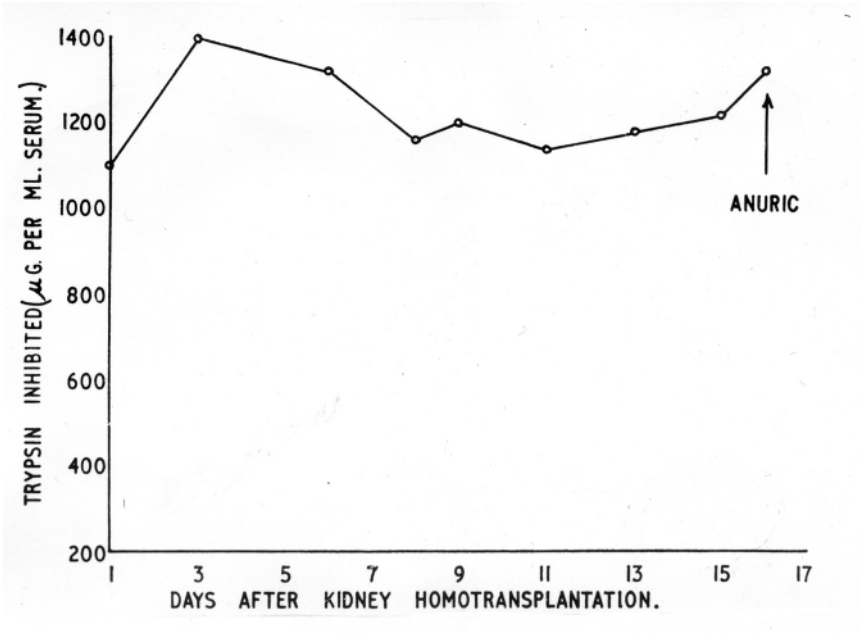
Rtg. besugárzás 8 Mev linear acceleratorral történt.

Eredmények

A 9.-11. táblázat foglalja össze az állatkísérletek eredményeit.

1. csoport

Az S.T.I. kb. 110-140 %-kal emelkedik a műtét utáni 48 órával (a műtét előtti szinthez hasonlítva) és ez nagyjából állandó marad. Nincs összefüggés az S.T.I. változás és az egésztest besugárzás különböző adagjai között (50-100 r). Azonkívül megfigyelhettük, hogy elmarad a terminális szint esés, amit kezeletlen állatokon lehet észlelni (ld. 20. ábra).

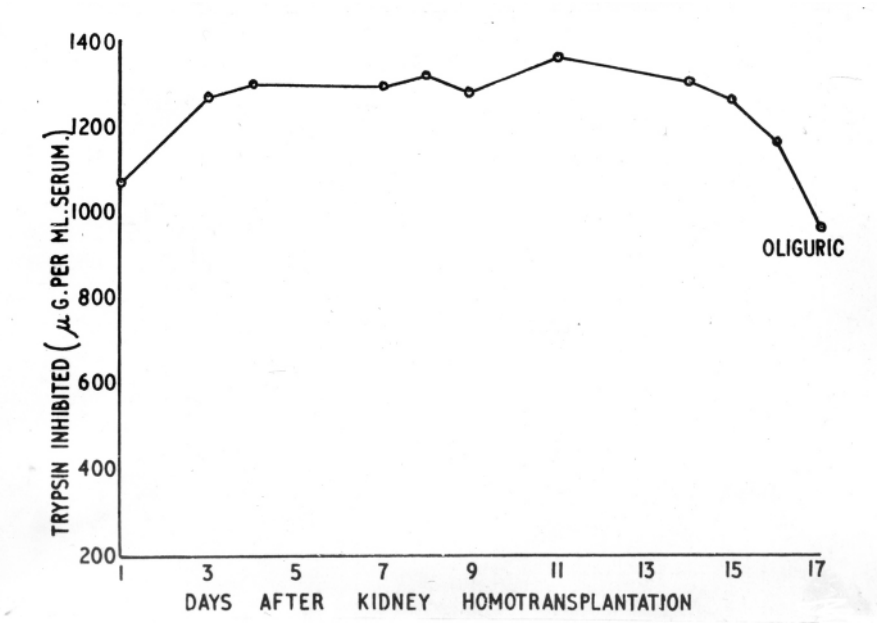


20. ábra

826 sz. állat S.T.I. szintje (egésztest, localis besugárzás és Prednison)

2. csoport

Ebben a csoportban hasonló postoperativ S.T.I. emelkedés mutatkozott. Viszont az utolsó két napon mind a három kutyánál kifejezetten csökken, éppen úgy, mint azt kezeletlen állatoknál láttuk (ld. 21. ábra).

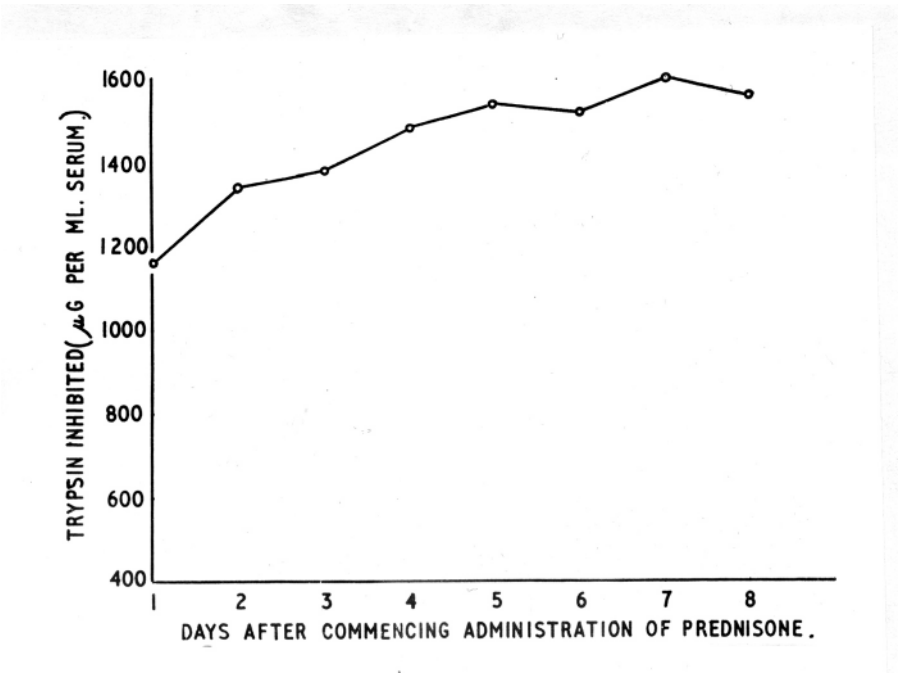


21. ábra

922 sz. állat S.T.I. szintje (homotransplantatum besugárzása és Prednison)

3. csoport

Az S.T.I. szint mindhárom kísérleti állatnál fokozatos emelkedést mutatott (ld. 22. ábra).



22. ábra

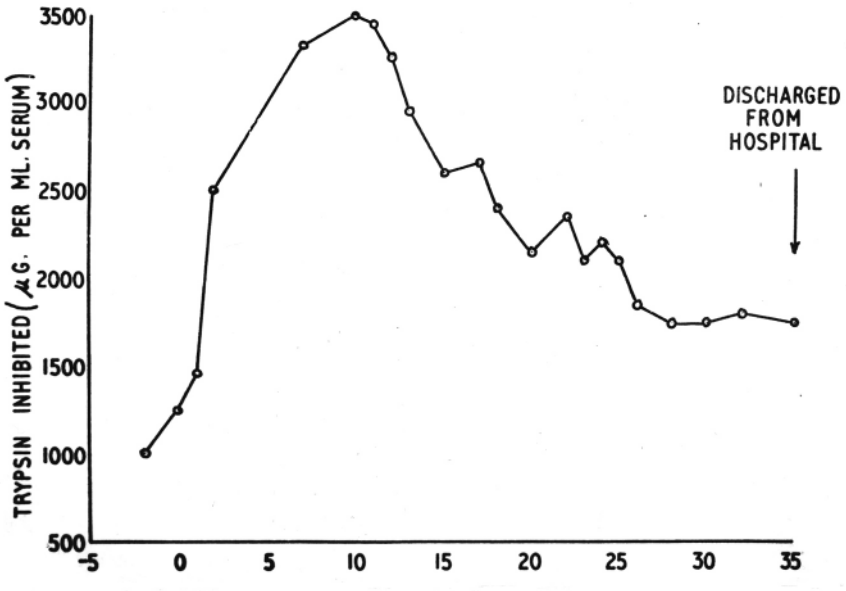
A 79 számú állat S.T.I. szintje. 100 mg Prednison naponta

Emberi esetek

Tekintettel a Röntgen besugárzás különböző variációira, a steroid és cytostatikus therapiára, valamint a haemodialyzálásokra és a vértransfusiókra, nehéz pontos következtetéseket levonni éppen az említett eljárások befolyását figyelembe véve. Mégis mind az öt vizsgált betegnél a homotransplantatiót azonnali S.T.I. szint emelkedés követte, tekintet nélkül az alkalmazott therapiára. Két beteg, aki egésztest és localis besugárzást kapott, hosszabb ideig állott megfigyelésünk alatt. Ezeknél az S.T.I. szint fokozatosan emelkedett és a 10.-12. postoperativ napon a normálisnál 2-300 %-kal magasabb volt. Később fokozatosan csökkent és a műtét utáni 3. héten normalizálódott egészen a túlélési idő utolsó három hetéig. A halál előtti hetekben tehát az S.T.I. szint ismét emelkedett, noha a művese kezelések befolyásolhatták ezt az értéket (átmeneti szintcsökkenést okoz). Mind a két betegnél a transplantatum keringésének zavarát (arteria elváltozás) és nem jellegzetes kilökődési reakciót lehetett észlelni a halál után. (A 23. sz. ábra jól mutatja az első hónapban észlelhető magas értékeket.)

Két másik esetben, akik anti-metabolicus kezelésben részesültek, a kilökődési reakció klasszikus módon zajlott le. Az első beteg S.T.I. szintje a halál előtt 24 órával leesett, mikor az olyguria fellépett. A másodiknál 250 %-os emelkedést figyelhettünk meg a homotransplantatiót követően, de a halál előtt 6 nappal az S.T.I. szintén nagy csökkenést mutatott. Ez a nagymérvű esés talán összefüggésben van a kilökődés korai stadiumával. A hatodik beteget, akinél nem vizsgáltuk a korai műtét utáni időszakban az S.T.I.-t, visszarendeltük és kilenc hónappal a homotransplantatio után 150-200 mgr%-os maradék N mellett vizsgáltuk. Ez alatt az idő alatt,

ami 3 hetes kritikus szakot jelentett, az S.T.I. 2000 egységről 950-re csökkent, de a transplantatumra alkalmazott localis besugárzás után normalizálódott, egyidőben a beteg állapota is rendeződött. Ez is amellett szólna, hogy összefüggés van a kilökődési reakció és a serum S.T.I. szint csökkenése között.



23. ábra

Homotransplantalt ember S.T.I. szintje (egésztest és transplantatum besugárzás)

Összefoglalva

1./ A Cortison, az egésztest- és localis besugárzással kezelt vese-homotransplantált állatok serum trypsin inhibitor emelkedésében lényeges szerepet játszik.

2./ Azoknál az állatoknál, amelyeket egésztest- és localis besugárzással kezeltünk, elmaradt az S.T.I. terminális csökkenése.

3./ Az S.T.I. emelkedés, amely a homotransplantatiót követi, valószínűen a sebészi beavatkozás következménye (emberen is).

4./ Két betegnél, akik Röntgen kezelésben részesültek, a kilökődési reakciót nem követte S.T.I. szint csökkenés. Egy betegnél pedig, aki Röntgen kezelésen esett át és a 9. postoperativ hónapban átmenetileg rosszabb állapotba került, a jelentkező kilökődési reakció mellett az S.T.I. szint 50 %-os csökkenését észleltük 3 héten keresztül, s miután besugárzásra ismét jobban lett, a normális érték visszatért. Két további antimetabolicus gyógyszerrel kezelt paciensnél a kilökődési reakciót nagymérvű S.T.I. szint csökkenés jelezte.

5./ Még további adatok és megfigyelések szükségesek annak a bizonyítására, hogy az S.T.I. test valóban alkalmas klinikai alkalmazásra a kilökődési reakciót mutató laboratóriumi jelenségek között.

IV. fejezet

Az emberi veseátültetés helyzete 1965-ben

Irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján törekedtem összeállítani mindazokat a megoldott vagy félig megoldott, még égető problémákat, amelyek az emberi veseátültetéssel kapcsolatosan ma felmerülnek. Azonkívül képet is szeretnék adni az alábbi pontok felsorolásával az 1965-ös helyzetről:

1. A betegek (recipiensek) kiválogatása és előkészítése
2. A donor probléma
3. A műtéti technika
4. A műtéti elő- és utókezelés
5. A szövődmények
6. A kilökődési reakciót elhárító eljárások
7. A jelenlegi kilátások és a rehabilitatio

1. A betegek (recipiensek) kiválogatása és előkészítése

a./ Az indicatio

A u t o t r a n s p l a n t a t i o t kell végezni minden olyan esetben, amikor a betegnek csak egy veséje van és a szerv keringése valamilyen oknál fogva akadályozott, vagy megszűnt, ha az eredeti helyén ez nem állítható vissza (art. ren. szűkület, tumor, sérülés stb.) (DEMPSTER 1962 –71-, J. D. HARDY, S. ERASLAN 1963 –110-). Nyilvánvalóan ilyenkor nincs immun-reakció és a vese későbbi sorsa csak a jól végrehajtott műtéti technikától függ.

H o m o t r a n s p l a n t a t i ó t jelenlegi álláspontunk szerint csak a veseelégtelenség végstádiumában lehet elvégezni olyan betegen, aki művese kezeléssel tartható életben.

Ilyen állapot jöhet létre glomerulonephritis, pyelonephritis, irreversibilis tubularis necrosis, bilateralis kéregnecrosis, súlyos kétoldali kőbetegség, policystás vesék, kétoldali hydro-nephrosis, kétoldali vese tbc., a vesék sérüléses elvesztése, valamint tumorok eseteiben.

b./ A szelekció

A terminális veseelégtelenségben szenvedő betegek nagy száma miatt előnyben részesítendők az 50 éven aluliak, akik kellő intelligenciával, stabil lelkiállapottal, a produktiv életre való képességgel és készséggel rendelkeznek.

c./ A dialysis

Ha a veseelégtelenség súlyos állapotába került beteg helyzetén konzervativ kezeléssel nem tudunk javítani (nem acut mechanikus eredetűekre gondolva), mindenképpen művese kezelést alkalmazunk. Sok esetben sikerül is kompenzált állapotba hozni az uraemiás beteget, ezek magától értetődően nem kerülnek vesetransplantatióra.

Ha azonban a vese-funkció teljes leállása nyilvánvaló, tehát 5-7 nap múlva ismét visszatér a súlyos uraemiás állapot, akkor a Scribner-féle arterio-venosus shunt elkészítése segítségével krónikusan végezzük a dialysiseket.

A peritonealis dialysis a hasüregi fertőzés veszélye miatt háttérbe szorul, mivel az adhaesiók megnehezítenék a műtétet (bilat. nephrectomia, lépkiirtás). Tehát haemodialysiseket végzünk, noha a használt idegen vérek nem várt sensibilizálást hozhatnak létre.

A hetekig, vagy akár hónapokig tartó művese kezelést nemcsak az indicatio említett szigorú volta miatt alkalmazzuk, hanem így jobb kondicióról gondoskodunk a tervezendő műtétre, hiszen azt még az immuno-suppressiv anyagok toxicus hatása is károsítja. Azonkívül időt is adunk a recipiensnek a megfelelő donor kiválasztásához.

A krónikus haemodialysisek időszakában a következő szövődmények fordulhatnak elő: 1./ Az arterio-venosus shunt elzáródása; 2./ infectio a kanülön keresztül; 3./ dehydratio és hyponatraemia az excessiv ultrafiltrálások miatt; 4./ súlyos vérzések a szétcsúszott shuntből, zavart, aluszékony betegnél; 5./ hypertonia, görcsök, hypertensiv encephalopathia (Brandon és mtsai 1962 –20-).

d./ Kétoldali nephrectomia

A legtöbb kutató egyetért abban, hogy a nem működő és erősen fertőzött veséket jobb eltávolítani. Malignus hypertoniát a jól funkcionáló vese-ültetmény megszüntetheti, de ha nem, akkor transplantatio után kell kétoldali nephrectomiát végezni. Vannak, akik már előtte javasolják (MERRILL és mtsai 1960 –175-; KOLFF és mtsai 1964 –132-; stb.).

HAAS és GOLDBLATT (1959 –106-) vizsgálta a bilateralis nephrectomiák alkalmával eltávolított vesék renin tartalmát és a súlyosabb hypertoniások veséjében lényegesen magasabb szintet talált. Valóban ezeknél volt jobb hatású a műtét. Akiknél viszont só és víz megszorítással is lehetett eredményt elérni, azok veséiben kisebb renin mennyiség volt kimutatható és ennek megfelelően a műtét nem is járt megfelelő eredménnyel.

Chronikus glomerulonephritis eseteiben ismeretes, hogy a transplantátumra is átterjed a betegség, tehát legkésőbb az átültetést követő 6 héten belül el kell a saját veséket távolítani (MURRAY és mtsai 1962 –190/a-). Egyébként általában a transplantatióval egyidőben szokásos. Egyes esetekben még így is észlelhető glomerulus laesio az ültetményben.

e./ A diéta

A dialysis alatt nem szükséges különösebb étkezési megszorítás. Egyébként a napi fehérjebevitel 40-50 g-nál, a Na felvétel 0,5-1 g-nál a megengedett víz mennyisége 3-500 ml-nél több nem lehet; ez utóbbi a diuresistől és a testsúlytól is függ. A napi 2500-3000 kalóriát főleg szénhidrát és zsír formájában biztosítjuk. Vitaminokkal is fölösen látjuk el a beteget.

f./ A gyógyszeres előkészítés

Az általános előkészítéshez tartozik elsősorban a hypertonia, az esetleges társuló cardialis decompensatio kezelése, megfelelő vérnyomáscsökkentő és digitalis készítményekkel. A másik fontos törekvés a fertőzések (legtöbbször a húgyúti) megszüntetése megfelelő antibiotikumokkal.

Ami a speciális előkészítést illeti, tehát a kilökődést akadályozó gyógyszerek adagolását, a leghatásosabb Imurant (azathioprin) kell alkalmazni. Általában napi 2-4 mg/testsúly kg a napi dosis. A legjobb a leukocyta számot 4.000 körül tartani. A gyógyszerelés megkezdése STARZL (1964 –234-; 1965 –235-) állatkísérletei alapján, mely emberi alkalmazásban is beválik, a műtét előtti 3 hét. Természetesen ezt a periódust a donortól függően megváltoztatni

kényszerülhetünk és ezért sok esetben meghosszabbodik vagy lerövidül. Az utóbbinál kissé magasabb adaggal lehet kezdeni. Amennyiben a leukocyta szám 4.000 alá esik, a beteget feltétlenül steril szobában tartsuk. Ez egyébként is ajánlatos a chronikus uraemiás állapot miatt. A többi kilökődés ellen ható szerek alkalmazását, melyeket később részletezni fogok, általában a transplantatio elvégzésekor szokás elkezdeni.

2. A donor probléma

a./ Az élő adótól transplantált vese túlélésének az esélye nagyobb, mint a cadaverből származóé, mivel az ültetménynek nem kell hosszú ischaemiás időt elszenvedni csak a műtét alkalmával, ami általában egy órán belül lezajlik. Tehát a tubularis károsodás minimális. Genetikai tényezőket figyelembe véve a közeli hozzátartozó is jobb donornak minősül, mint az idegen. Az utóbbi csoportba tartozik az úgynevezett „free kidney" is, t.i. a más céllal és okból eltávolított, felhasználható ép vese.

b./ A felmerülő etikai probléma súlyos. Ugyanis ezekkel a kérdésekkel állunk szemben: megfoszthatunk-e ép veséjétől egy egészséges embert? Megcsonkíthatjuk-e annak érdekében, hogy a homotransplantatió mai helyzetét figyelembe véve, 1-2-3 évvel meghosszabbítsuk embertársunk életét? Betegség nélkül vállaltathatjuk-e egy nagy műtét veszélyét? Nem beszélve a meg nem határozott igazságügyi állásfoglalásról. (A feltett kérdések súlyosságán nem sokat enyhít az aggódó szülők, testvérek, lelkes önkéntesek nyílt és egyenes önzetlensége.) Éppen ezért egyre inkább hullából származó vesék használata részesül előnyben a különböző transplantatiós centrumokban.

c./ A cadaver donortól származó vese átültetésével kapcsolatosan, ha vannak is igazságügyi problémák (a hozzátartozók beleegyező nyilatkozata; a fennálló rendelkezések értelmében mikor lehet valakit hullának tekinteni? stb.), az orvos egycsapásra megszabadul az előző pontban említett nyomasztó erkölcsi felelősségtől.

Ezzel szemben a következő nehézségek merülnek fel: 1./ az ischaemiás idő megnyúlása a velejáró elkerülhetetlen tubularis laesióval; 2./ a vese ismeretlen érviszonyai; 3./ a szervezési kérdések; 4./ a súlyosabb postoperativ lefolyás.

A hullavese használatának a legnagyobb akadálya az, hogy bármilyen jól szervezett nagy intézményről is legyen szó, a halál beállta után az átültetésig órák telhetnek el, sőt már a bizonyos ideig tartó agonia is a vesék vérellátását zavarva, súlyos parenchyma károsodást eredményez. Jelenleg a legjobb módszer a szerv hűtése, mellyel lényegesen csökkenthetjük a kéreg sérülésének, illetve elhalásának veszélyét. A vese hőmérsékletének csökkentését akár a cadaver hűtésével, de legkésőbb a feltárásakor azonnal meg kell kezdeni, mégpedig perfusio (35-40 Hgmm) segítségével.

(1) Egyedül a külső hűtés elégtelennek bizonyult, mert a hőmérséklet így csak órák alatt csökken le a kívánt mértékre.

Mivel a vese-konzerválás annyira acut érdeklődésre tart számot, hogy a különböző kísérletek részletes ismertetése az óriási anyag miatt nem lehet célom, ebben a munkámban, így a legelterjedtebb módszert ismertetem.

28 ^{o}C phys. só oldattal való átmosás után a következő oldatot használjuk 10 ^{o}C-ra hűtve:

	pro liter
Dextran	60 g
Destrose	250 g
Mannitol	12.5 g
Heparin	40.0 g
Electrolytok	
Natrium	147.0 mEg
Kálium	5.0 mEq
Calcium	5.0 mEq
Magnesium	1.6 mEq
Chlor	136.0 mEq
Bicarbonat	20.0 mEq
Phosphat	1.6 mEq

Egyesek ezenkívül novocaint és phenothiazint is alkalmaznak (W. J. KOLFF és mtsai 1964 –132-; G. DUNEA és mtsai 1965 –82-; stb.).

Ha valamilyen, főleg igazságügyi probléma akadályozza a transplantatiót, akkor 4 atm. nyomású oxigénkamrába helyezzük a vesét, természetesen az alacsony hőmérséklet fenntartásáról gondoskodva. Így a szerv 4-6 órás ischaemiás időt el tud viselni.

Az ideális állapot az lenne, ha a kivett szerveket az ér- és csont-bankok mintájára hosszabb időre konzerválni lehetne, azonban egyelőre A. L. HUMPHRIES jr. és mtsainak (1964 –122-) sikerült állatkísérletekben oxygenáló perfusióval (higított saját vér keringetésével) és hűtéssel a leghosszabb ideig, 48 óráig konzerválni vesét, mely a gazdaállatba visszaültetve tovább működött és azt életben tudta tartani.

(2) Ritka véletlen, hogy valamilyen más betegségben elhaltnak aortographiát végeznek, s így rendszerint a feltárásnál derül ki az esetleges vese ér-anomalia.

(3) A szervezési kérdések legfontosabbika: az állandóan kész, legalábbis órákon belül össze-állítható operációs team szükségessége. A kooperáció a művese állomással, a különböző intézetekkel, ahonnan a donorok származhatnak, inkább egy központi elhelyezkedésű sebészeti részleggel oldható meg.

(4) A postoperativ szakot a legtöbb esetben a bekövetkező tubularis laesio okozta oliguria nehezíti meg, tehát, míg a beültetett szerv nem regenerálódik, a haemodialysis folytatása szükséges.

d./ A donor szelekció

Mások a feltételek élő és cadaver veseadó esetében.

Az élő donor szervének felhasználásához a következő elveket kell szem előtt tartani. Lehetőleg 40 év alatti egészséges egyén legyen. Erről részletes kivizsgálással győződjünk meg. (Általános vizsgálatok, vesefunkciós vizsgálatok, vese angiographia.) Teljesen tudatában kell lennie a műtét kockázatának és következményeinek, valamint beleegyező nyilatkozat adása szükséges.

A nemi különbségnek lényeges szerepe nincs.

A vércsoport azonosságához eleinte ragaszkodtak, de a homotransplantatiós esetek számának növekedésével kiderült, hogy nem azonos vércsoportúak veséje is jól működhet a gazdaszervezetben, noha AB0-ás incompatiblitás esetében gyakoribb a korai kilökődés (PORTER és mtsai 1965 –212-). STARZL és mtsai (1964 –234-) szerint a legnagyobb rizikóval az A csoportú a nem A-nak, a B csoportú a nem B-nek és az AB csoportú a nem AB-nek adott vese sorsa jár.

Talán a különböző egyének szövet compatibilitásának az úgynevezett „Typing problem”-nek a megoldása lenne a közeljövő legkívánatosabb eredménye. Erre vonatkozóan még nincsenek teljes biztonságú laboratóriumi módszerek. A bőrátültetési test, a leukocyta antigének gyakorlatban még nem terjedtek el, nem beszélve az adó és kapó szervezet között létrejövő sensibilisált állapotról, mely pl. a bőrátültetést követheti.

Sokkal többet ígér BAIN, VAS és LOWENSTEIN (1964 –7-) által leírt jelenség, mely két egyén immunbiológiai rokonságát, szöveti compatibilitását lenne hivatva tisztázni. Bizonyossá vált, ha két idegen egyén tiszta lymphocyta tenyészetét összehozzák, akkor abban a compatibilitásnak megfelelően, több-kevesebb nagy éretlen basophyl sejt keletkezik, melyek hasonlítanak a kilökődési folyamat pyroninophyljeihez. Egypetéjű ikerpár lymphocyta tenyészeteinek közös incubatiójakor basophyl sejtek nem jönnek létre, vagy csak nagyon minimális mennyiségben.

Jelenleg ezt a vizsgálati módszert tartjuk a legértékesebbnek, mellyel a szöveti rokonságot ki lehet mutatni. Hátránya, hogy a tenyésztéshez legalább 5 nap szükséges. A gyakorlati alkalmassága még ezután dől el.

Megemlíteném BERTÉNYI K., FORRÓ L. és NAGY A (1965 –13-) módszerét, akik intracután beadott tus felszívódásának gyorsasága szerint (nyirok transport) 4 típust különböztettek meg az emberek között és bőrátültetéssel bizonyítani is tudták az azonos típusok közötti rokonságot.

A cadaver donornál is érvényesek a vércsoportra és a szövet compatibilitásra vonatkozó szabályok, természetesen előzetes válogatásra nem sok idő van. A tennivalók inkább a halál beálltakor kezdődnek meg. Transplantatióra azonban csak olyan egyének szerveit lehet felhasználni, akik 50 éven aluliak (ritka kivételtől eltekintve), hypertoniás és fertőző betegségben nem szenvedtek, vesekárosító folyamatuk és hasi tumoros megbetegedésük nem volt. A túlságosan hosszú praemortalis shock is ellenjavallja a szervek felhasználását.

Az emberhez közeli rokon emlősök donorként való felhasználásáról a heterotransplantatióról szóló fejezetben részletesebben foglalkozom.

3. A műtéti technika

a. Nephrectomia élő donoron

A szokásos ferde lumbalis metszésből, esetleg a 12. borda resectiójával is el lehet távolítani a vesét, de igazán jó feltárást csak thoraco-abdominalis incisióval nyerhetünk. A középső hónaljvonaltól ferdén előre a 10. bordán lefelé vezetve a kést, a porc szélénél pararectalis irányban a köldök vonaláig vagy az alá, szükség szerint. A mellkas megnyitása és a rekeszizom átmetszése után széles betekintést nyerhetünk a retroperitoneumba. A műtét nem a megszokott veseeltávolítás, hiszen ilyenkor nem beteg, felesleges szervet távolítunk el, hanem éppen a

legkíméletesebben, új szervet akarunk nyerni a kapó számára. Tehát a praeparálás a vese óvatos oldal és lefelé irányuló húzásával közvetlenül az aorta és a vena cava mellett történik. Legtöbbször bal oldalon, mert az átültetésre gyakrabban használt medencefélbe így fekszik be természetes helyzetben. Azonkívül itt a vena renalis hosszabb.

Ha jobb oldali nephrectomiát végzünk, akkor a hosszabb vena nyerése céljából közvetlenül a vena caváról vágjuk le és a visszamaradt nyílást elvarrjuk.

A pelvis körüli zsírszövetet nem bolygatjuk meg az ott helyet foglaló ér collaterálisok miatt. Óvatosan kifejtjük a zsíros tokból a vesét, jó hosszú ureter darabot meghagyva előbb az artériát, majd a vénát lekötve, vagy ha rövidebbek, akkor elzárva, azokat átmetszük. Utána szükség esetén elvarrjuk.

Kettőzött ér-anomaliák gyakran előfordulnak. Vékonyabb kaliberű rendellenes vénák leköthetők.

A vese hűtése, mely kétségtelenül csökkenti a tubularis laesio lehetőségét, kétféleképpen oldható meg. A donor hypothermiájával (30 ^{o}C), vagy a kivett vese perfusióval való hűtésével (10-15 ^{o}C). Ez utóbbi módszer különösen a különböző vércsoportúaknál ajánlatos. A heparinisálás kérdésében nincs egységes álláspont. Marchioro és mtsai (1964 –161-) a donor átmeneti heparinisálását javasolják 15 perccel a veseerek lekötése előtt. Utána Polybrene-nel szüntetik meg a heparin hatását.

Az eltávolított vesét nedves kendőkben, jég közé helyezve adjuk át a transplantáló csoportnak.

b. Nephrectomia hullán

Közvetlen a halál beállta után, melyet EKG-mal is regisztrálunk, 500 ml Rheomacrodexet (kis molekulájú dextran) és 200 mg heparint fecskendezünk be i.v., ugyanakkor zárt mellkas mellett szívmasszázst kezdünk és intratrachealis tubuson keresztül mesterségesen lélegeztetünk (akár respirátorral is). Ez a művelet a nephrectomia befejezéséig tart.

Sterilen, középső hasmetszésből az ereket megtisztítva, a megfelelő aorta és v. cava darabbal összefüggően eltávolítjuk mind a két vesét és perfusio segítségével 4 ^{o}C-ra hűtjük. A transplantáló teamnek 4 ^{o}C hűtő tartályban adjuk át. Ha nagyobb időveszteséggel kell számolni, akkor hyperbaricus (4 atm.) oxigén kamrába helyezzük.

c. A vese átültetése

A transplantatumot leggyakrabban az ellenkező oldalú fossa iliacába helyezzük el KÜSS; MURRAY és HARRISON; HUME; DEMPSTER által leírt és elterjedt módszer szerint. Bizonyos körülmények között ettől a keresztezett elhelyezéstől el lehet tekinteni és akkor is elhelyezhető a vese úgy, hogy keringési zavar és vizelet passage akadály nem fenyegeti.

Tekintettel arra, hogy a legtöbb esetben a transplantatióval együtt a kétoldali nephrectomiát és a kilökődés gátlását célzó splenectomiát együlésben végezhetjük, a következő műtéti metszések használatosak.

Jobb oldali beültetéshez ferde lumbo-inguinalis és bal oldali bordaívvel párhuzamos metszés; bal oldali átültetéshez ferde inguinalis, bal oldali bordaívvel párhuzamos és jobb oldali ferde lumbalis metszés használható. A legelterjedtebb azonban az átültetéshez szükséges feltárás mellett egy felső-középső hasmetszés, szükség szerint a köldök alá meghosszabbítva, melyből a lépet és mindkét vesét együlésben szintén el lehet távolítani.

Gyermekeknél a totális középső hasmetszésből operálhatunk a legjobban, a nagyobb teriméjű transplantatum miatt (lásd: 24. ábra).

Magát az átültetést tulajdonképpen az állatkísérletek fejezetében leírt módszerhez hasonlóan, retroperitonealisan végezzük. Az art. hypogastricat, megtisztítása után proximálisan leszorítjuk, mélyen dorsalisan lekötjük és átmetszük. A csonkot citráttal vagy heparinnal kimossuk. Az előforduló scleroticus plaque-okat a lumenből eltávolítjuk és end to end anastomisáljuk az art. renalissal, ha nehézség adódna, vagy kettős artéria van, akkor az art. iliaca externához end to side. A vena renalist szintén end to side kötjük össze a vena iliaca externával, ügyelve a billentyűkre.

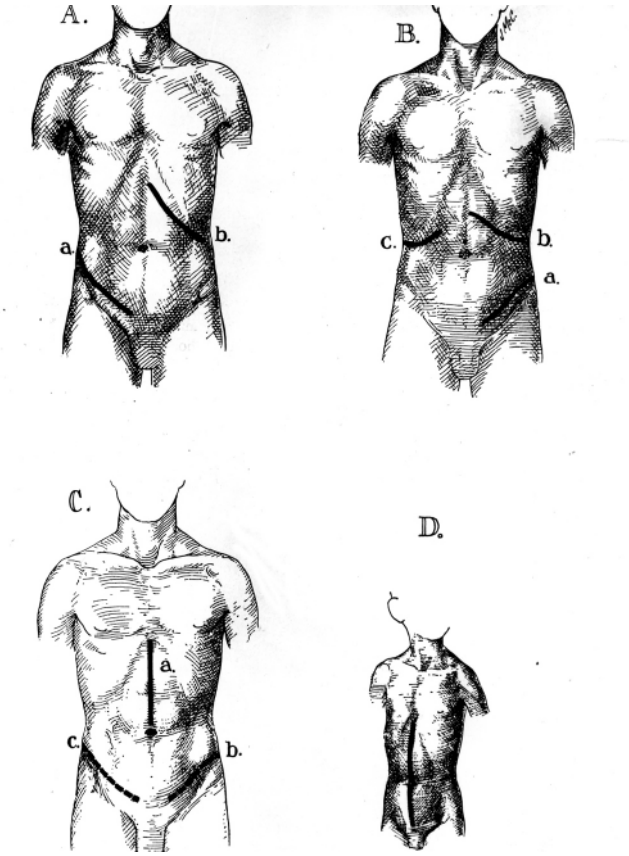
Az ureter hólyagba ültetését az időnyerés céljából csak a vesekeringés megindítása után kezdjük el. A különböző ureter beültetési módszerek használata végső soron a nem mindig tökéletes eredmény mellett szól.

Leginkább a mucosa-mucosához technikát használják, az urétert a hólyagfal kis alagútján keresztül vezetve. A francia HAMBURGER-team a vizelet reflux meggátlására a beteg uréter csonkjával végzi end to end az összeköttetést (AUVERT szem. közlése).

Nagyon fontos szabály a feszülésmentes anastomosis, tehát azért kell minél hosszabb uréterrel együtt eltávolítani a donor veséjét.

A műtétet a vese tokjának a hosszanti irányú behasítása fejezi be, melynek segítségével a medencefalhoz rögzítjük néhány öltéssel.

A drainage-okat, beleértve az ureterét is, a legtöbb szerző elutasítja a fertőzés veszélye miatt. Természetesen ezzel szemben igen gondos vérzéscsillapítás szükséges.



24. ábra

Veseátültetéshez használatos műtéti metszések

A narcosis kérdése

Intézetünkben a nagyobb uraemiás beteganyag miatt bizonyos gyakorlat fejlődött ki az anaesthesiára vonatkozóan.

A következő módszert alkalmazzuk (UGOCSAI szem. közlése):

Gyermekeknél és fiatal felnőtteknél (1 típus)

Előkészítés:

Műtéti nap reggelén 2 ml Thalamonal

0,25 mg Atropin i. m.

250 mg B1-Vitamin

Érzéstelenítés vezetés:

Intratrachealis gépnarcosis

10 mg Dehydrobenzperidol

0,4 mg Fentanyl i. v.

Relaxálás Succinylcholinnal fractionáltan

1 : 1 N2O + O2 (2/1/ – 2/1/ percenként)

Infusio műtét közben: 250 ml 25 % Dextrose

250 ml 5 % Dextrose

100 ml 8 % NaHCO3

(gyerekeknél a testsúlynak megfelelően)

Idősebb betegeknél (2 típus)

Előkészítés:

Műtéti nap reggelén 50 mg Dolargan

0,25 mg Atropin i. m.

250 mg B1-Vitamin

Érzéstelenítés vezetés:

Intratrachealis gépnarcosis

10 mg Sernyl (Elysion)

50 mg Dolargan i. v.

Relaxálás Succinylcholinnal fractionáltan

1 : 1 N2O + O2 (2/1/ – 2/1/ percenként)

Infusio ugyanaz, mint az előző típusnál.

Az altatásnál három főszempont érvényesül: a beteg oedema készségének figyelembe vétele, különösen, ha oliguriás, az acidosis elkerülése és a szervezet bő oxigén igényének kielégítése.

4. A műtéti elő- és utókezelés

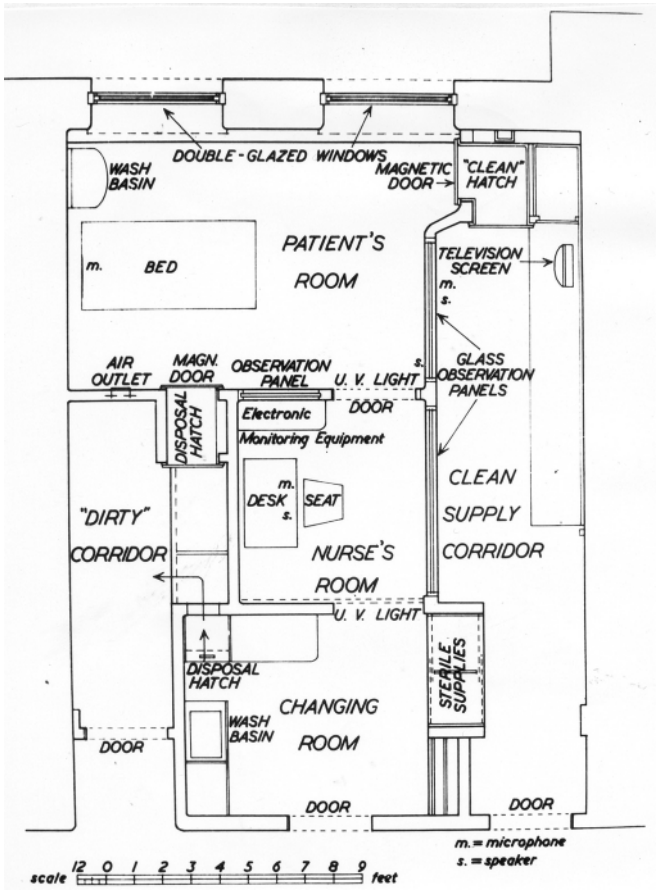
A gyógyszeres műtét előtti kezelésre már az 56. oldalon utaltam az általános és az immuno-suppressiv gyógykezeléssel kapcsolatosan.

Az előkezelés új eljárásai között kell megemlíteni a thymus eltávolítását vagy besugárzását.

MILLER (1962 –178-) közölte, hogy a thymusnak nagy szerepe van a szervezet immun-védelmében. Ha annak kifejlődése előtt eltávolítjuk a mirigyet, akkor az immun-rendszerben zavarok keletkeznek. Felnőttnél ez a hatás csak minimális lehet, azonban a feltevés szerint, ha az immun-reakciót besugárzással, vagy gyógyszerekkel leállítjuk, a thymus hiányában kisebb lehetőség van a RES regenerálódására. Az is ismeretes, hogy az IMURAN atrophiát hoz létre a thymusban. Jelenleg az eddigiek alapján nem lehet még a műtét értékéről nyilatkozni. Várni kell a válasszal addig, amíg a hosszabban túlélőknél abba lehet hagyni a gyógyszerek szedését.

A thymectomiát ív alakú, haránt irányú jugularis metszésből a transplantatióval egyidőben is el lehet végezni.

Az immuno-suppressiv kezelés megkezdése után, de legkésőbb a műtét előtti napon steril szobába helyezzük el a beteget, külön ápolószemélyzettel és orvossal, hogy a legyöngített védőapparátusú és fertőzésre hajlamos szervezetet megóvjuk a sepsis veszélyétől, mely még így is elég nagy százalékban szerepel a transplantáltak halál okai között. (Az ideális steril „appartement” tervét, elhelyezését és berendezését, kondicionáló, légszűrő, fertőtlenítő készülékekkel felszerelve, WOODRUFF tervrajzán láthatjuk (1962 –262-) (25. ábra).



25. ábra

Woodruff „steril részlege”

Gyakorlatilag nemcsak a szoba összes bútorzatának, tárgyainak, hanem az élelemnek és a kezelő személyzet ruhatárának is sterilnek kell lennie. Ezt mindennapos bakteriológiai vizsgálattal ellenőrizzük, az ápolót vagy az orvost pozitiv garat váladék esetén pedig leváltjuk, ha pathogen törzsről van szó.

Természetesen ennek a zárt helyzetnek megvannak a pszichológiai következményei, ezeknek elhárításáról szükséges gondoskodni, de itt erre nem szeretnék most részletesen kitérni.

Az uraemiás betegek oedemára igen hajlamosak, ezért a közvetlen postoperativ szakban esetleg respirator igénybevételére, de bronchialis leszívásokra is feltétlenül számíthatunk.

A folyadék felvétel a beteg diuresiséhez igazodik, az első napok nagymennyiségű vizelet-elválasztásától eltekintve, egészen az oedemák kiürüléséig.

A diétát a javulás mértékéhez idomítjuk, de a kiindulás a műtét előtti egyensúlyhoz alkalmazkodjék.

Transfusio csak szoros indicatioval adható. Főleg mosott vörösvértesteket, esetleg besugárzott vért infundáljunk, az immun-anyagok bevitelének csökkentése végett.

Antibioticumokat szükség szerint adagoljunk. A betegnek naponta vizsgáljuk meg bacteriologiailag a garatváladékát, köpetét, vizeletét és így az esetleges fertőzéses szövődmény felléptekor megfelelő gyógyszerekkel időben tudunk beavatkozni.

Laboratóriumi vizsgálatokat eleinte naponta, később másodnaponta, majd a beteg helyzetétől függően ritkábban végzünk. A vizsgálatok főleg a vérkép helyzetére, az uraemiás állapot miatt a víz és electrolyt háztartásra irányuljanak.

Haemodialysiseket a műtét után is folytatjuk, amíg kielégítően nem működik a transplantatum. Ez főleg cadaver-vese beültetése után szükséges.

A specifikus therapia, az Imuran rendszeres adása, majd általánosan elterjedt séma szerint. Actinomycin C-t hetenként 2x200 g-ot i.v. és Prednisolon-t naponta 60-200 mg-ot adagolunk. (Más – ismert, de kisebb hatású – használatos gyógyszerekről a 6. pontban teszek említést.)

5. Szövődmények

A műtét után fellépő szövődményeket fontosabb a minőségük szerint csoportosítani, mint időrendi szempontból, korai és későbbi komplikációkra. Ez a minőségi megkülönböztetés, abból a veszélytöbbletből ered, ami a beültetett vese sorsát fenyegeti.

Így az első csoportban a „hétköznapi” és minden súlyosabb műtét után előforduló szövődményeket jelölném meg, a másodikban pedig a transplantatumot elpusztító okokat.

1. csoport: A fertőzéses komplikációk (sebgennyedés, légúti és húgyúti stb.); paralyticus ileus, bélelzáródás, acut szívmegállás, thrombophlebitis, pulmonalis embolia, coronaria occlusio, pancreatitis, hepatitis, asepticus csontnecrosis, herenecrosis, hólyag- és vesevérzés (heparinizáció), vizelet fisztulák, neurologiai komplikációk (coma, convulsiók, apoplexia, agytályog, psychosis); arthralgia (STARZL és mtsai 1964 –233-).

A beültetett vese vizeletelválasztásának hirtelen vagy 14 napon belüli megszűnése, lényeges csökkenése a következő okokból származhat:

2. csoport: arteria vagy vena renalis thrombosis, a közép- és kisebb kaliberű veseerek kiterjedt thrombosisa, haemorrhagiás kéregnecrosis (korai kilökődés, magas antitest titer, vagy érspasmus következményeként), acut tubularis necrosis (hosszú ischaemiás idő), acut glomerulonephritis (az eredeti betegségből kifolyólag).

A 14 napon túli vesepusztulásnak leggyakrabban a kilökődési folyamat az oka.

6. A kilökődést elhárító eljárások

A kilökődés korai formájában rendszerint hirtelen, legalábbis 48 órán belül zajlik le, a hosszabban túlélő transplantatumokban ez a folyamat, akár az elégtelen, akár a hatástalan kezelés miatt lényegesen lassúbb és szövettanilag is más formájú. A megelőzése természetesen sokkal fontosabb, mint a tünetek után futni, mert sikeres kivédése esetében is maradandó vese-funkció csökkenés jön létre a kilökődési folyamat súlyosságával egyenes arányban.

A kilökődés tünetei

a./ Klinikai tünetek: láz, a transplantatum növekedése, érzékenység, enyhe oedema a beültetés területén, étvágytalanság, fejfájás, rossz közérzet, csökkenő vizeletmennyiség.

b./ Laboratóriumi tünetek: emelkedő maradék N és se. creatinin szint, csökkenő clearence és alkali reserv értékek, leukocytosis vagy leukopenia, microskopos haematuria, albuminuria, lymphocyták a vizelet üledékében, serum és vizelet tejsav dehydrogenase emelkedés, serum tripsin inhibitor szint csökkenés.

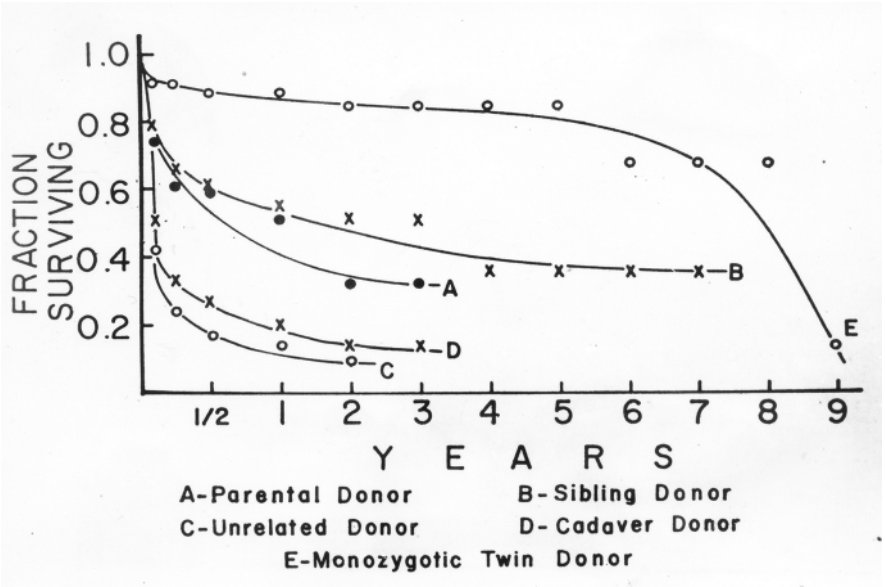
c./ Egyéb tünetek: radioactiv anyagok kiválasztási sebességének (KOUNTZ és mtsai 1965 – 135-) változása.

Az emberi therapiában jelenleg használatos kilökődést elhárító módszerek: a thymectomia, a splenectomia és a localis, a transplantatumra alkalmazott röntgen besugárzás (200 r.).

A gyógyszerek: Imuran (azathioprin), Actinomycin C, és a Cortison v. Prednisolon.

7. A jelenlegi kilátások és a rehabilitatio

B. A. BARNES (1965 –11-) eredeti ábráján (26.) jól láthatjuk 672 homotransplantatio túlélési lehetőségeit. A közeli rokonság döntően befolyásolja a kilátásokat, a leghosszabb ideig az egypetéjű ikertől származó transplantatum él, utána a testvértől, majd sorrendben a szülőktől származók. A cadaver vesék kisebb lehetőséggel kecsegtetnek és a legalacsonyabb túlélési százaléka a nem rokon ültetményeknek van.



26. ábra

Barnes túlélési grafikonja 672 eset alapján

Az iker transplantatiókat nem számítva, azt mondhatjuk tehát, hogy a testvér veséket kapók kb. 50 %-a megéri a 2-3 évet, a szülőktől kapók kb. 40 %-a. A cadaver vesék az esetek kb. 20 %-ában biztosítanak 2-3 éves túlélést, míg az idegen vesék mintegy 10-15 %-ban.

Magától értetődően ez a kalkuláció csak a pillanatnyi helyzetet rögzíti, hiszen a műtétek jórésze az elmúlt 3 esztendő alatt történt.

A rehabilitatiot illetően; jó vesefunkció esetében a legtöbb beteg eredeti foglalkozásához tér vissza. Időszakos ellenőrzés szükséges a gyógyszerek szedése miatt is. Az Imuran adagjait individualisan csökkenteni lehet, úgyszintén a Cortisont, v. Prednisolont, sőt ez utóbit egyes esetekben minden baj nélkül el lehetett hagyni. Az életmódban a fertőzési lehetőségeket kerülni kell, valamint a megerőltető munkát is.

A beteg a vizeletmennyiségét, lázát, sajátmaga ellenőrizni tudja és a legcsekélyebb panasz esetében az időszakos ellenőrzéstől függetlenül jelentkezik az intézetben. Az azonnali localis röntgen besugárzás, a Cortison vagy Prednisolon adag felemelése (1.000, ill. 200-300 mg) a hosszabban túlélőknél, az ismertetett százalék arányoknak megfelelően, eredményes.

Néhány szó a heterotransplantatióról

Daedelus és Icarus története idéződhetik fel bennünk állatok szerveinek emberbe való átültetésének említésekor. A madárszárnyak, melyek a két mesealak testéhez voltak erősítve, jelképesek is lehetnek a heterotransplantatio prespektiváját illetően. Ha sikerülne a probléma végleges tisztázása, egyszeriben minden gond megoldódna, ami a nephrologia területén, a vese donor súlyos kérdésére vonatkozik.

Az ezirányú kísérletek a század elején kezdődtek. Sőt, az emberi therápiában már 1905-ben Princeteau (213) próbálta a vese heterotransplantatio lehetőségét egy gyermeken felhasználni (patkányvese szeletekkel). Azonban valódi átültetést, tehát ér-anastomosissal való keringésbe kapcsolást, JABOULAY végzett 1906-ban (126). Két uraemiás férfi könyök ereihez

transplantált állatvesét, az egyiket sertésből, a másikat kecskéből vette. Amint az egykori közlemény írja: a vesék nem működtek, az erek thrombotizáltak.

Még két sikertelen próbálkozásról tudunk, az egyik UNGER (1910 –246-), a másik NEUHOF (1923 –198-) nevéhez fűződik.

Csak 1963-ban nyílt meg a lehetőség, most már a homotransplantatio tapasztalatait felhasználva, az első „eredményes" emberi heterotransplantatiora.

K. REEMTSMA és mtsai 1963. november 5.-én (216) csimpánz veséket ültettek át, egy 43 éves, chr. glomerulonephritisben szenvedő férfinek. A beteg 63 napot élt és jó veseműködés ellenére sepsisben halt meg, nyilván az immuno-suppressiv kezelés következményeként.

Az immunbiologiai törvények a hetero-átültetésre is vonatkoznak, tehát az emberhez legközelebb álló faj szervei kevésbé idegenek. Ez pedig a csimpánz, amelynek A, O, vércsoportja bizonyos fokig megkönnyíti az „universalis donor"-ként való felhasználását.

A műtéti technika abban különbözik a homotransplantatiotól, hogy az állat mindkét veséjét felhasználják („en masse" technika), tehát a hozzátartozó aorta és vena cava szakasszal együtt távolítják el. A beültetés rendszerint a jobb medencefélben történik. Az aorta és a vena cava proximalis végét vakon zárják, s a distalis csonkokat az arteria és az iliaca ext.-hoz anastomisaljak. Mindkét veséhez tartozó uretert az ismert módon szájaztatják a hólyagba.

Az immuno-suppressiv kezelés teljesen azonos módon zajlik le, mint homotransplantatio esetében.

Az eredmények biztatóak. R. H. EGDAHL 1965-ben (84) 15 heterotransplantatios esetet említ, melyek közül akkor volt egy 9 és egy 12 hónapos túlélő.

Egyelőre röviden, munkám kiegészítéseképpen ennyit írhatnék az állat-vese emberi felhasználásáról, noha jelentősége miatt nagyobb fejezetet igényelne. Minden esetre az eddig elért eredmények, kísérleti stádium ellenére is, a therápia egészen új útját nyitják meg.

Összefoglalás

Fél évszázad telt el folyamatos munkával, kísérletezéssel, míg megszületett az első sikeres emberi veseátültetés ikerpár között. Ez alatt az idő alatt két probléma tisztázódott: a technikai és a kilökődés folyamatának immunbiológiai természete.

A technikait illetően általánosan elfogadott, hogy a medence ereihez való átültetés a legkedvezőbb.

A kilökődési folyamat mechanizmusa még nyitott kérdés és megismerése a homotransplantatio sikerességét is jelenthetné.

Hét éves munkám során mintegy 150 állatkísérlet tapasztalatait a következő pontokban sűríteném össze.

1./ Elsajátítva és apróbb újításokkal kiegészítve a veseátültetés technikáját, megfigyelések történtek, mind a nyaki, mind a medencei transplantatiora vonatkozóan. Ezek a kísérletek az irodalomból ismert tények közvetlen vizsgálatait tették lehetővé. Így: a./ a technikailag jól végzett autotransplantatio alkalmas az állat egészséges életének megtartására; b./ a homotransplantatum kilökődése minden esetben kíméletlen következetességgel létrejön átlagosan 6-14 nap alatt. Ennek a folyamatnak a klasszikus szövettani tünete a veseültetmény kéregállományában megjelenő kereksejtes (főleg pyroninophyl plasmasejtes lymphocytás) beszűrődés, érnecrosisokkal tarkítva.

2./ Ugyancsak ismert eljárást, az egésztest röntgenbesugárzását alkalmazva, nyilvánvalóvá vált, hogy, bár az említett kereksejtes beszűrődés elmarad, a transplantatum mégis kilökődik. Ez megerősíti tehát azt az álláspontot, amely szerint nemcsak az infiltráló sejtek, hanem humoralis tényezők is felelősek a kilökődésért.

3./ Új módszerként használtuk DEMPSTER javaslatára az egésztest besugárzást és az ültetményre adott irradiatiot együttesen, mint a homotransplantatum életének meghosszabbítását célzó eljárást. Az eredmény az átlagos túlélési időnek 5,8 napról 12,6 napra való emelkedése volt. Szövettanilag a vesékben szintén a sejtes infiltratio hiányát vagy erőtlenebb voltát lehetett kimutatni

4./ Biokémiai vizsgálatok történtek az auto- és homotransplantált vesék enzimtartalmára vonatkozóan. (Borostyánkősav dehydrogenase, malonsav dehydrogenase; β-glucuronidase, β-galactosidase, β-glucosaminidase). A quantitativ mérések a vesék enzimszintjének csökkenését mutatták száraz anyagra vonatkoztatva, különösen a homotransplantatumokban. Azonban, mivel ez a csökkenés közvetlenül a műtét utáni napokban kimutatható és nagyjából állandó, nem feltétlenül döntő a transplantatum kilökődési folyamatában.

5./ Hazai előállítású cytostaticumok kilökődést gátló hatásairól a következők állapíthatók meg: a Degranol, a Vincaleukoblastin és a DBM a therapiás adagnál nagyobb dosisokban sem gátolják az immun-válasz kifejlődését, sem biológiai, sem histologiai tekintetben, ami egyéb alkalmazási területen (leukaemiák, tumorok) hasznos tulajdonság ugyan, de a szervtransplantatio terrenumán hatástalannak bizonyultak. A Mannit-Mileran hatása eltér az előzőektől, ugyanis a kísérleti állatok klinikai tekintetben jobban tűrték a műtétet és az átlagos túlélési idő valamivel emelkedett. A transplantatumok szövettani elváltozására vonatkozóan pedig azt állapíthatjuk meg, hogy, bár az immunbiologiai reactio histologiai jelei itt is fellelhetők, de intensitásuk lényegesen kisebb.

6./ Két testvér között végzett vese-homotransplantatio (1962) tapasztalatai szerint az egésztest és a transplantatumra irányuló besugárzással lehet néhány hónapos túlélést elérni, azonban tekintettel a műtétet 79 nap múlva követő exitusra, melyet további sugaras kezeléssel nem lehetett megakadályozni, az akkori tucatnyi esettel együtt bizonyítékul szolgált ennek a kombinált módszernek az alkalmatlanságára.

7./ Elsők között nyert bizonyítást, hogy az így lelassított kilökődési folyamat, szövettanilag obliteráló érelváltozások formájában mutatkozik és sejtes infiltratio nélkül vese vérellátási zavar okozhatja működésének megszűnését.

8./ Az emberi esettel kapcsolatosan a röntgensugár élettani hatásairól is adatokat nyertünk, melyek többé-kevésbé hasonlóak voltak a háborús és ipari sugársérülteken észleltekkel.

9./ A kilökődés korai klinikai tüneteit keresve a serum tripsin inhibitor (STI) magatartását figyeltük meg állatkísérletekben és DEMPSTER néhány vesetransplantált betegén. A kezeletlen állatok STI-szintje homotransplantatio esetében az oliguria beállta előtt már lecsökken. Ezt a tünetet a különböző kezelési módszerek (Rtg., Prednisolon, antimetabolitok) általában elnyomják, de még további vizsgálatok szükségesek a jelenség tisztázására.

- . – . – . -

Végül az utolsó fejezetben összefoglaltam az emberi veseátültetés 1965. évi helyzetét, lehetőségeit, melyeknek alapján leszögezhetjük, hogy a jelenlegi állapot is a fokozatos továbbfejlődést bizonyítja.

I r o d a l o m

1./ Alexandre, G.P.J., Murray, J.E., Dammin, G.J., Nolan, B.: Immunosuppressive drug therapy in canine renal and skin homografts. Transplantatio 1: 432, 1963.

2./ Allegra, G., Baisi, F.: Il trapianto renale nell esperimento e nei suci primi tentativi di applicazione clinica. Policlinico (sez. chir.) 61: 295, 1954. (Idézve: Hume-tól –209-)

3./ Amos, D.B., Gorer, P.A., Mikulska, Z.B., Billingham, R.E., Sparrow, E.M.: Brit. J. exp. Path. 35: 203, 1954. (Idézve: Calne-tól –36-)

4./ Amos, D.B., Wakefield, J.D.: J. nat. Cancer Inst. 21: /4/657, 1959. (Idézve: Calne-tól –36-)

5./ Anderson, N.F., Woodruff, M.F.A.: The Effect of Lymphocyte Depletion by Thoracic Duct Fistula and Administration of Antilymphocytic Serum on the Survival of Skin Homografts in Rats. Am. N.Y. Acad. Sci. 120: 119, 1964.

6./ Avramovici, A.: Les transplantations du rein (etude expérimentale). Lyon chir. 21: 734, 1924. (Idézve: Woodruff-től –261)

7./ Bain, B., Vas, M.R., Lowenstein, L.: Development of Large Immature Mononuclear Cells in Mixed Leukocyte Cultures. Blood 23: 108, 1964.

8./ Baker, R., Tehan, T. and Kelly, T.: Amer. Surg. 25: /5/ 348, 1952. (Idézve: Calne-tól –36-)

9./ Baker, R., Gordon, R.: Effect of total body irradiation on experimental renal transplantation. Surgery, 37: 820, 1955.

10./ Barnes, D.W.H. and Loutit, J.F.: Proc. Roy. Soc. Med. 46: 251, 1953.

11./ Barnes, B.A.: Survival Data of Renal Transplantation in Patients. Transplantation 3: 812, 1965.

12./ Becker, N.H., Barron, K.D.: Amer. J. Path. 38: 161, 1961.

13./ Bertényi, C., Forró, L., Nagy A.: A New Method: Contribution to the „Typing Problem" in Homotransplantation. Separatum EXPERIENTIA 21: 480, 1965. Birkhäuser Verlag, Basel (Schweiz)

14./ Billingham, R.E., Kohn, P.L., and Medawar, P.B.: Brit. Med. J. 1: 1157, 1951. (Idézve: Calne-től –36-)

15./ Billingham, R.E., Krohn, P.L. and Medawar, P.B.: Brit. Med. J. 2: 1049, 1951. (Idézve: Calne-től –36-)

16./ Billingham, R.E., Brent, L., Medawar, P.B., Sparrow, E.M.: Proc. roy. Soc. B. 143: 43, 1954. (Idézve: Calne-től –36-)

17./ Billingham, R.E., Brent, L., Medawar, P.B.: Nature (Lond.) 178: 514, 1956. (Idézve: Calne-től –36-)

18./ Boros, M.: Thrombolysis nikotinsavval. Orvosi Hetilap, 104: /16/ 743, 1963.

19./ Borst, W., Enderlen, E.: Übert Transplantation von Gefässen und ganzen Organen. Deutsche Ztschr. Chir. 99: 54, 1909. (Idézve: Hume-től –209-)

20./ Brandon, J.M., Nakamoto, S., Rosenbaum, J.L., Franklin, M., Kolff, W.J.: Amer. J. Med. 33: 538, 1962.

21./ Braun-Menendez, E., Fasciolo, J.C.: Action vasoconstrictice et hypertensive du sang veineux du rein en ischémié incompléte aigne. Compt. rend. Soc. Biol. 133: 324, 1940. (Idézve: Hume-től –209-)

22./ Brent, L. and Gowland, M.: Nature (Lond.) 192: 1265, 1961.

23./ Brull, L.: „Novelle méthode pour l'étude des functions du rein. L'anastomose simultion carotide-jugulaire de deux donneurs". Compt. rend. Soc. biol. 107: 248, 1931. (Idézve: Hume-től –209-)

24./ Brull, L., Compere, A.: Étude expérimentale du diabéte phloridzique per la methode de l'anastomose réno-carotidienne a deux donneurs simultanés. Compt. rend. Soc. biol. 107: 249, 1931. (Idézve: Hume-től –209-)

25./ Brull, L., Fanielle, G.: Étude expérimentale de la nephrite. Mecanisme des modifications urinaires de la néphrite uranique. Arch. internat. pharmacodyn. 71, 42: 1, 1932. (Idézve: Hume-től –209-)

26./ Brull, L.: Influence de l'excrétion d'albumines étrangéres sur le rein. Rev. belge sc. méd. 76, 6: 675, 1934. (Idézve: Hume-től –209-)

27./ Brull, L.: Mécanisme de l'action de la parathormone sur l'élimination urinaire du phosphore. Compt. rend. Soc. biol. 79, 122: 76, 1936. (Idézve: Hume-től –209-)

28./ Brull, L.: Transmission sanguine de la polyurie hypophysaire. Presse méd. 77, 41: 1267, 1933. (Idézve: Hume-től –209-)

29./ Brull, L.: Reins non anesthésiés transportés au cou. Compt. rend. Soc. biol. 81, 130: 813, 1939. (Idézve: Hume-től –209-)

30./ Brull, L.: Het Werkingsmechanisme der Bijschildklier. Bull. Acad. roy. méd. Belgique 82, 4: 135, 1939. (Idézve: Hume-től –209-)

31./ Brull, L., Dumont, L.: Influence de la transplantation de reins normaux ultérieurement ischemiés et désischémiés, sur la pression sanguine d'un perfuseur normal. Acta biol. Belg. 1: 103, 1942.

32./ Burnet, F.M. and Fenner, F.: The Production of Antibodies. MacMillan, Melbourne, 1949. (Idézve: Calne-től –36-)

33./ Burnet, F.M.: The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. Cambridge University Press. 1959.

33./a. Burstone, M.S.: J. nat. Cancer Inst. 21: 523, 1958.

33./b. Burstone, M.S.: J. Histochem. Cytochem. 8: 63, 1960.

34./ Calne, R.Y. and Murray, J.E.: Surg. Forum, 12: 118, 1961.

35./ Calne, R.Y., Alexandre, G.P.J. and Murray, J.E.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 99: 743, 1962.

36./ Calne, R.Y.: Renal Transplantation. Arnold, London 1963.

37./ Calne, R.Y., MacGillivray, J.B., Loughridge, L.W., Zilva, J.F. and Levi, A.J.: Renal Transplantation in Man. A report of five Cases, using Cadaveric Donors. Brit. Med. J. vol. 11, 1963.

38./ Calne, R.Y., M.D.: Renal Transplantation in Man: a Review. Brit. J. Surg. 51, 4: 282, 1964.

39./ Capelle, W.: Über Dauerresultate nach Gefäss und Organtransplantationen. (Abstr.) Zentralbl. Chir. 35: 1367, 1908. (Idézve: Hume-től – 209-)

40./ Capelle, W.: Über Dauerresultate nach Gefäss- und Organtransplantationen. Berl. klin. Wschr. 45: 2012, 1908. (Idézve: Woodruff-től –261-)

41./ Carrel, A.: La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres. Lyon méd. 98: 859, 1902. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

42./ Carrel, A., Guthrie, C.C.: Circulation et sécrétion d'un rein transplanté. Compt. rend. Soc. biol. 59: 669, 1905. (Idézve: Hume-től –209-)

43./ Carrel, A., Guthrie, C.C.: Functions of a transplanted kidney. Science 22: 473, 1905. b. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

44./ Carrel, A., Guthrie, C.C.: Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney. J.A.M.A. 47: 1648, 1906. (Idézve: Hume-tól –209-)

45./ Carrel, A.: Acute calcification of the arteries in a cat with transplanted kidneys. Proc. New York Path. Soc. 7: 199, 1907-8. (Idézve: Hume-tól –209-)

46./ Carrel, A.: Calcification of the arterial system in a cat with transplanted kidneys. J. Exper. Med. 10: 276, 1908. (Idézve: Hume-tól –209-)

47./ Carrel, A.: Transplantation in mass of the kidney. J. Exper. Med. 10: 98, 1908. (Idézve: Hume-től –209-)

48./ Carrel, A.: The ultimate results of a double nephrectomy and the replantation of one kidney. J. exp. Med. 14: 124, 1911. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

49./ Carrel, A.: The transplantationn of organs. New York, M.J. 99: 839, 1914. (Idézve: Hume-től –209-)

50./ Collins, J.J., Wilson, R.E. Jr.: Functional Evaluation of Human Kidney Transplants with Renograms. Ann. Surg. 161, 3: 428, 1965.

51./ Compere, A.: Transmission par voie sanguine de la polyurie et de l'hypocholurie hypophysieres. Compt. rend. Soc. biol. 110: 92, 1932. (Idézve: Hume-től –209-)

52./ Conchie, J., Findlay, J., Levvy, G.A.: Biochem. J., 71: 318, 1959.

53./ Craddock, C.G., Lawrence, J.S.: The effect of roentgen irradiation on antibody formation in rabbits. J. Immunol. 60: 241, 1948.

54./ Darmady, E.M., Path, F.C., Offer, J.M., Stranack, F.: Study of Renal Vessels by Microdissection in Human Transplantation. Brit. Med. J. vol. 11, pp. 976, 1964.

55./ Davies, D.A.L.: Nature, 193: 34, 1962. (Idézve: Calne-től –36-)

56./ Decastello, A.: Über experimentelle Nierentransplantation. Wien. Klin. Wschr. 15: 317, 1902. (Idézve: Woodruff-től –261-)

57./ Dederer, C.: Studies in the transplantation of whole organs. I. Autotransplant of the left kidney to the neck with right nephrectomy in the dog. J. Amer. Med. Ass., 70: 6, 1918. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

58./ Dederer, C.: Successful experimental homotransplantation of the kidney and the ovary. Surg. Gynec. Obstetr. 31: 47, 1920. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

59./ Defalco, A.J., Mundth, E.D., Brettschneider, L., Jacobson, Y.G., McClenathan, J.E.: A Possible Explanation for Transplantation Anuria. Surg. Gynec. Obstetr. 120: 748, 1965.

60./ De Klerk, J.N., Scott, H.W., Scott, W.W.: Renal homotransplantation: I. The effect of cortisone on the transplant: II. The effect of the transplant on the host. Ann. Surg. 140: 711, 1954.

61./ Dempster, W.J.: Observations on the behaviour of the transplanted kidney in dogs. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 7: 275, 1950.

62./ Dempster, W.J.: Problems involved in the homotransplantation of tissues with particular reference to skin. Brit. Med. J. 2: 1041, 1951.

63./ Dempster, W.J., Watson, F.: A method of collecting urine from autotransplanted kidney in dogs. Physiol. 114: 29, 1951.

64./ Dempster, W.J.: A toxic syndrome observed in dogs with transplanted kidneys. Acta med. scandinav. 144: 361, 1953.

65./ Dempster, W.J., Joekes, A.M.: Functional studies of kidney autotransplanted to the neck of dogs. Acta Med. Scand. 147: 99, 1953.

66./ Dempster, W.J., Joekes, A.M.: Diuresis and antidiuresis in kidneys autotransplanted to the neck of dogs. Quart. J. Exper. Physiol. 38: 11, 1953.

67./ Dempster, W.J.: Kidney homotransplantation. Brit. J. Surg. 40: 447, 1953.

68./ Dempster, W.J.: The anurias following kidney transplantation. Acta med. scand. 148: 91, 1954.

69./ Dempster, W.J., Joekes, A.M., and Oeconomos, N.: The Function of Kidneys Autotransplanted to the Iliac Vessels. Ann. Royal Coll. Surg. Engl. 16: 324, 1955.

70./ Dempster, W.J.: A consideration of the cause of functional arrest of homotransplanted kidneys. Brit. J. Urol. 27: 66, 1955.

71./ Dempster, W.J.: Kidney Transplantation. O.S.S.V. (2a) Part XV: 15, 1962.

72./ Dempster, W.J.: Postoperative Care and Complications of Patients with Transplanted Kidneys. Urologia 19: 327, 1962.

73./ Dempster, W.J., Harrison, C.V., Shackman, R.: Rejection Processes in Human Homotransplanted Kidneys. Brit. Med. J. vol. 11: 969, 1964.

74./ Dische, Z.: In the Nucleic Acids, Edited by E. Chargaff and J. N. Davidson, Vol. 1. Chapter 9. Academic Press, New York, 1955.

75./ Dische, Z., Schwartz, K.: Mikrochim. Acta 2: 13, 1937.

76./ Dixon, F.J., Talmage, W., and Maurer, P.H.: Radiosensitive and radioresistant phases in antibody response. J. Immunol. 68: 693, 1952.

77./ Dor, M.: Consomation d'O2 et débit de CO2 du rein normal énervé sous narcose. Compt. rend. Soc. biol. 130: 810, 1939. (Idézve: Hume-től –209-)

78./ Dor, M.: Récuperation fonctionelle et métabolique des reins au cou aprés pincement de l'artére. Compt. rend. Soc. biol. 130: 812, 1939.

79./ DuBost, C., Oeconomos, N., Vaysse, J., Hamburger, J., Milliez, P., Lebrigand, J.: Note préliminaire sur l'étude des fonctions rénales de reins greffes chez l'homme. Bull. Soc. Med. Hóp. Paris 67: 105, 1951 a. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

80./ DuBost, C., Oeconomos, N., Vaysse, J., Hamburger, J., Nenna, A., Milliez, P.: Résultats d'une tentative de greffe rénale. Bull. Soc. Med. Hóp. Paris. 67: 1372, 1951 b. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

81./ Dumont, A.E., Mayer, D.J., Mulholland, J.H.: The suppression of thoracic duct lymph. Ann. Surg. 160: 373, 1964.

82./ Dunea, G., Nakamoto, S., Straffon, R., Figueroa, J., Versaci, A., Shibagaki, M., Kolff, W.: Renal Homotransplantation in 24 patients. Brit. Med. J. 1: 7, 1965.

83./ Egdahl, R.H., Hume, D.M.: Immunologic studies in renal homotransplantation. Surg. Gynec. Obst. 102: 450, 1956.

84./ Egdahl, R.H.: Transplantation of tissue. Surg. Gynec. Obst. 120: 287, 1965.

85./ Eichwald, E.J., Silmser, C.R., Wheeler, W.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 64: 737, 1957. (Idézve: Calne-től –36-)

86./ Fagraeus, A.: Acta med. scand. Supp. 204: 130, 1948. (Idézve: Calne-től –36-)

87./ Fasciolo, J.C., Taquini, A.C.: Accion de la isquemia parcial sobre el contenido de reins de rinones denervados oinjertados. Medicina. Buenos Aires, 10: 452, 1950. (Idézve: Hume-től –209-)

88./ Fels, I.G.: Clin. Chem. 4: 62, 1958.

89./ Felton, L.D.: Significance of antigen in animal tissues. J. Immunol. 61: 107, 1949.

90./ Findlay, J., Levvy, G.A., Marsch, C.A.: Biochem. J. 69: 467, 1958.

91./ Floresco, N.: Recherches sur la transplantation du rein. J. Physiol. Path. Gén. 7: 47, 1905. (Idézve: Woodruff-től –261-)

92./ Floresco, N.: Transplantation des organes. Conditions anatomiques et techniques de la transplantation du rein. J. physiol. et path. gen. 7: 27, 1905. (Idézve: Hume-től –209-)

93./ Frey, S.: Zur Autotransplantation der Niere. Beitr. Klin. Chir. 152: 299, 1931. (Idézve: Hume-től –209-)

94./ Friedmann, E.A., Retan, J.W., Marshall, D.C., Henry, L., Merrill, J.P.: J. clin. Invest. 40: 2162, 1961. (Idézve: Calne-től –36-)

95./ Garré, C.: Über Gefäss und Organtransplantationen. Deutsche med. Wschr. 35: 1735, 1909. (Idézve: Hume-től –209-)

96./ Germain, J.: Tentative de greffe de rein chez l'homme. Maroc. méd. 30: 1160, 1951. (Idézve: Hume-től –209-)

97./ Glenn, F., Child, Ch. G., Heuer, G.J.: Hypertension experimentally produced by constricting de artery of a single transplanted kidney. Am. Surg. 106: 848, 1937. (Idézve: Hume-től –209-)

98./ Good, R.A. and Varco, R.L.: Succesful homograft of skin in a child with a gammaglobulinemia. J.A.M.A. 157: 713, 1955.

99./ Good, R.A., Dalmasso, A.P., Martinez, C., Archer, O.K., Pierce, J.C., Papermaster, B.W.: Role of the thymus in development of immunologic capacity in rabbits and mice. J. Exper. Med. 116: 773, 1962.

100./ Goodwin, W.E., and Martin, D.C.: Transplantation of the Kidney. Urological Surgery 1963. dec.

101./ Gorer, P.A.: Path. Bact. 44: 691, 1937. (Idézve: Calne-től –36-)

102./ Gorer, P.A.: J. Path. Bact. 47: 231, 1938. (Idézve: Calne-től –36-)

103./ Gorer, P.A.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 59: /3/ 363, 1955. (Idézve: Calne-től –36-)

104./ Gorer, P.A.: Advances in Cancer Research. Academic Press, 4: 149, 1956. (Idézve: Calne-től –36-)

105./ Gorer, P.A., Gosman, P.O.: Transplant. Bull. 3: 142, 1956. (Idézve: Calne-től –36-)

106./ Haas, E., Goldblatt, H.: Amer. J. Physiol. 197: 1103, 1959.

107./ Hamburger, J.: Note Préliminaire sur les greffes rénales. J. Urol. méd. chir. 53: 563, 1947.

108./ Hamburger, J., Vaysse, J., Crosnier, M., Tubiana, M., Lalanne, C.M., Antoine, B., Auvert, J., Soulier, J.P., Dormont, J., Salmon, Ch., Maisonnet, M., Amiel, J.L.: Transplantation d'un rein entre jumeaux non monozygotes apres irradiation du receveur; bon fonctionnement au quatrieme mois. Note préliminaire. Pr. méd. 67: 1771, 1959.

109./ Hamburger, J., Crosnier, J., Dormont, J.: Experience with 45 Renal Homotransplantations in Man. Lancet 1: 985, 1965.

110./ Hardy, J.D., Eraslan, H.S.: Autotransplantation of the kidney for high ureteral injury. J. Urol. 90, 5: 563, 1963.

111./ Haskova, V., Hrubesova, M.: Nature (Lond.) 182: 61, 1958. (Idézve: Calne-től –36-)

112./ Hawn, C.V., Hume, D.M., Merrill, J., Miller, B.F.: Pathologic changes in eight human renal homotransplants. Fed. Proc. 12: 391, 1953. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

113./ Herrick, J.F., Essex, H.E., Baldes, E.J.: Observations on the flow of blood in the kidney. Ann. J. Physiol. 99: 696, 1932. (Idézve: Hume-től –209-)

114./ Herzenberg, L.A., Herzenberg, L.A.: Proc. nat. Acad. Sci. Wash. 47: 762, 1961. (Idézve: Calne-től –36-)

115./ Holloway, J.K.: The effect of diuretics on transplanted kidneys. J. Urol. 68, 15: 111, 1926. (Idézve: Hume-től –209-)

116./ Horváth, T., Vargha, L.: V. Ungarische Krebstagung. 1961. Budapest, 161. o.

117./ Houssay, B.A., Fasciolo, J.: Sécrétion hypertensive du rein ischémié. Compt. rend. Soc. biol. 127: 147, 1938. (Idézve: Hume-től –209-)

118./ Hume, D.M., Merrill, J.P., Miller, B.F.: Homologous transplantation of human kidneys. J. clin. invest. 31: 640, 1952.

119./ Hume, D.M., Merrill, J.P., Miller, B.F., Thorn, G.W.: Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. J. clin. Invest. 34: 327, 1955.

120./ Hume, D.M., Egdahl, R.E.: Progressive destruction of renal homografts isolated from the regional lymphatics of the host. Surgery 38: 194, 1955.

121./ Hume, D.M., Magee, J.H., Kauffmann, H.M., Rittenbury, M.S., Prout, G.R., Jr.: Renal Homotransplantation in Man in Modified Recipients. Ann. Surg. 158: 608, 1963.

122./ Humphries, A.L.Jr., Russel, R., Gregory, J., Carter, R.H., Moretz, W.H.: Hypothermic Perfusion of the Canine Kidney for 48 Hours Followed by Reimplantation. Amer. Surgeon 30, 11: 748, 1964.

123./ Ibuka, K.: Function of the homogenous kidney transplant. Am. J. M. Sc. 67, 171: 420, 1926. (Idézve: Hume-től –209-)

124./ Ingebrigsten, R.: Homoioplastche Nierentransplantation. Zbl. Chir. 2: 1740, 1914. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

125./ Institoris, L., Horváth, I., und Csányi, E.: Beiträge zum Mechanismus der cytostatischen Wirkung von Dibrommannit (DBM). IIIrd International Congress of Chemotherapy 22-27 Juli 1963. Stuttgart. International Society of Chemotherapy. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 1964.

126./ Jaboulay, M.: Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielles et veineuses. Lyon. Med. 107: 575, 1906. (Idézve: Reemtsma-tól –216-)

127./ Jacobsen, L.O.: Review Cancer Res. 12: 315, 1952. (Idézve: Calne-től –36-)

128./ Jammet, H., Máthé, G., Pendic, B., Duplan, J.F., Maupin, B., Latarjet, R., Kalic, D., Schwarzenberg, L., Djukic, Z., Vigne, J.: Rev. franc. Étud. elin. biol. 4: 210, 1959.

129./ Janigan, D.T., Santamaria, A.: Amer. J. Path. 39: 175, 1961.

130./ Joekes, A.M., Porter, K.A., Dempster, W.J.: Immediate post-operative anuria in a human renal homotransplant. Brit. J. Surg. 44: 607, 1957.

131./ Kaliss, N.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 64: 977, 1957. (Idézve: Calne-től –36-)

132./ Kolff, W.J., Nakamoto, S., Poutasse, E.F., Straffon, R.A. and Figueroa, J.E.: Circulation (Suppl. 2) 30: 23, 1964.

133./ Koller, P.C. and Doak, S.M.: Int. J. Radiat. Biol. 2: 1, 1959.

134./ Kountz, S.L., Williams, M.A., Williams, P.L., Kapros, C., Dempster, W.J.: Mechanism of rejection of homotransplanted kidneys. Nature 199, 4890: 257, 1963.

135./ Kountz, S.L., Laub, D.R., Cohn, R.: Detecting and Treating Early Renal Homotransplant Rejection. J.A.M.A. 191: 997, 1965.

136./ Küss, R., Teinturier, J., Milliez, P.: Quelques essais de greffe de rein chez l'homme. Mém. Acad. Chir. 77: 755, 1951. (Idézve: Woodruff-től –261-)

137./ Landsteiner, Hufnagel: J. Clin. Invest. 34: 327, 1955. (Idézve: Hume-től –209-)

138./ Langlois, J.P.: La transplantation en masse des deux reins. Presse méd. 16: 133, 1908. (Idézve: Hume-től –209-)

139./ Lawler, R.H., West, I.M., McNulty, P.H., Clancy, E.J., Murphy, R.P.: Homotransplantation of the kidney in the human. J.A.M.A. 144: 844, 1950.

140./ Lawler, R.H., West, J.W., McNulty, P.H., Clancy, E.J., Murphy, R.P.: Homotransplantation of the kidney in the human. J.A.M.A. 147: 45, 1951.

141./ Lee, H.M., Kauffman, H.M., Cleveland, R.J., and Hume, D.M.: Selective immunosuppression by local radiation of renal homografts. S. Forum 15: 158, 1964.

142./ Lefebvre, L.: Transplantation prolongée de reins au cou chez le chen. C.R.Soc. Biol., Paris. 140: 1117, 1946. (Idézve: Woodruff-től –261-)

143./ Lefebvre, L.: Transplantation prolongée de reins au cou. Arch. int. physiol. 57: 110, 1949. (Idézve: Woodruff-től –261-)

144./ Lefebvre, L.: Transplantation prolongée de reins au cou chez le chien. Arch. int. Physiol. 56: 259, 1946. (Idézve: Woodruff-től –261-)

145./ Lefebvre, L.: L'action du rein transplanté sur l'équilibre acide-base du chien néphrectomisé. Arch. int. Pysiol. 57: 429, 1950. (Idézve: Woodruff-től –261-)

146./ Lefebvre, L.: Traitement expérimental de l'urémie par transplantation rénale. J. Urol. méd. chir. 58: 225, 1952. (Idézve: Woodruff-től –261-)

147./ Lefebvre, L.: Sur la valeur fonctionelle des homogreffes rénales. Arch. int. Physiol. 62: 141, 1953. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

148./ Lejeune, G., Casterman, A., Dieu, H.A., Haenen-Severyns, U.M., Vranken-Paris, M.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 99: 487, 1962. (Idézve: Calne-tól –36-)

149./ Lélek I., Németh A.: Über die radiologischen Probleme der Nierentransplantation. Fortschr. Röntgenstr. 100: 600, 1964.

150./ Levy, S.E., Robinson, C.S., Blalock, A.: The effect of altering the renal blood pressure and blood flow on the glomerular filtration of a transplanted kidney in unanesthetized dogs. Am. J. Physiol. 123: 838, 1938. (Idézve: Hume-tól –209-)

151./ Levy, G.A., Marsh, C.A.: Advanc. Carbohyd. Chem. 14: 381, 1959.

152./ Lobenhoffer, W.: Funktionsprüfungen an transplantierten Nieren. Mitt. Grenzgeb. med. Chir. 26: 197, 1913. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

153./ Lorenz, E., Congdon, C.C. and Uphoff, D.: Radiology 58: 863, 1952. (Idézve: Calne-től –36-)

154./ Lowry, O. H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J.: J. biol. Chem. 193: 265, 1951.

155./ Lurz, L.: Über Nierentransplantationen. Vergleichende Untersuchungen des Urins und der Uretertätigkeit der autotransplantierten und der normalen Niere. Deutsche Ztschr. Chir. 65, 194: 25, 1925. (Idézve: Hume-től –209-)

156./ Malméjac, J., Donnet, W., Capel, A.: Mécanisme de production de l'oligurie engendrée par la dépression barométrique. Compt. rend. Soc. biol. 136: 567, 1942. (Idézve: Hume-től –209-)

157./ Maluf, N.S.R.: Role of the renal innervation in renal tubular function. Am. J. Physiol. 139: 103, 1943. (Idézve: Hume-től –209-)

158./ Mann, L.T., Corson, J.M., Dammin, G.J.: Nature (Lond.) 187: 774, 1960. (Idézve: Calne-től –36-)

158./a. Mannick, J.A., Lochte, H.L., Ashley, C.A., Thomas, E.D., Ferrebee, J.W.: Surgery 46: 821, 1959.

159./ Mantelli, C.: Experienze sul trapianto dei reni Pathologica. 54, 5: 69, 1913. (Idézve: Hume-től –209-)

160./ Marchioro, T.L., et al.: Extracorporeal Perfusion for Obtaining Postmortem Homografts. Surgery 54: 900, 1963.

161./ Marchioro, T.L., Brittain, R.S., Hermann, G., Holmes, J., Waddel, W.R., Starzl, T.E.: Use of Living Donors for Renal Homotransplantation. Archives of Surgery 88, 4: 711, 1964.

162./ Markland, C., Parsons, F.M.: Preservation of Kidney for Homotransplantation. Brit. J. Urol. 35, 4: 457, 1963.

163./ Martin, A.P.: Transplantaciones renales. Singloméd. 57: 246, 1910. (Idézve: Humet-től –209-)

164./ May, R.M.: Transplant. Bull. 6: 458, 1959. (Idézve: Calne-től –36-)

165./ Mayer, D.J., Dumont, A.E.: Prolonged survival of skin homografts following diversion of thoracic duct lymph. S. Forum 14: 194, 1963.

166./ McGregor, D.D., Gowans, J.L.: Antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from thoracic duct. J. Exper. Med. 117: 303, 1963.

167./ Medawar, P.B.: J. Anat. 78: 176, 1944. (Idézve: Calne-től –36-)

168./ Medawar, P.B.: J. Anat. 79: 157, 1945. (Idézve: Calne-től –36-)

169./ Medawar, P.B.: Brit. J. exp. Path. 29: 58, 1948. (Idézve: Calne-től –36-)

170./ Medawar, P.B.: Proc. roy. Soc. B. 146: 922, 1956.

171./ Medawar, P.B.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 68: 2, 255, 1957.

172./ Medawar, P.B., Russel, P.S.: Immunology 1: 1, 1958.

173./ Merrill, J.P., Murray, J.E., Harrison, J.H., Guild, W.R.: Successful homotransplantation of the human kidney between idential twins. J.A.M.A. 160: 277, 1956.

174./ Merrill, J.P.: Antigen and antibody in transplantation immunity: some problems of investigation. In: Biological Problems of Grafting. Les Congrés et Colloques de l'Université de Liege, Vol. 12, p. 34. Liege, 1959. (Idézve: Woodruff-től –261-)

175./ Merrill, J.H., Murray, J.E., Harrison, J.H., Friedman, E.A., Dealy, J.B. Jr., Dammin, G.J.: Succesful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. New England J. of Med. 262: 1251, 1960.

176./ Michon, L., Hamburger, J., Oeconomos, N., Delinotte, P., Richet, G., Vaysse, J., Antoine, B.: Une tentative de transplantation rénale chez l'homme. Aspects méd. et biol. Pr. Méd. 61: 1419, 1953. (Idézve: Woodruff-től –261-)

177./ Miller, J.F.A.P.: Lancet 2: 748, 1961.

178./ Miller, J.F.A.P., Marshall, A.H.E., White, R.G.: The immunological significance of the thymus. In: Advances in Immunology, Vol. 2. (W.H. Taliaferro and J.H. Humphrey, Eds.) New York, Academic Press, 1962. pp. 111.

179./ Miller, J.F.A.P.: Science 144: 1544, 1964.

180./ Morel, L., Papin, E.: Les applications physiologiques et chirurgicales des transplantations rénales. Biol. Méd. 11: 397, 1913. (Idézve: Hume-től –209-)

181./ Mowbray, J.F.: Effect of large doses of an –2 glycoprotein fraction on the survival of rat skin homograft. Transplantation 1: 15, 1963.

182./ Murphy, J.B.: Monograph of the Rockefeller Inst. for Med.Research, 21. 1926. (Idézve: Calne-től –36-)

183./ Murphy, J.B.: Monograph of the Rockefeller Inst. for Med. Research No 21.

184./ Murray, J.E., Favour, C.B., Wemyss, C.T., Miller, B.F.: A preliminary study of renal homotransplants in dogs. Plast. Reconstr. Surg. 11: 353, 1953.

185./ Murray, G.D.W., Holden, R.: Transplantation of kidney, experimentally and in human cases. Amer. J. Surg. 87: 508, 1954.

186./ Murray, J.E., Lang, S., Miller, B.F.: Functional status of single autotransplanted kidneys in the dog. Fed. Proc. 13: 268, 1954. (Idézve: Hume-től –209-)

187./ Murray, J.E., Lang, S., Miller, B.F.: Communication. Transpl. Bull. 2: 95, 1955. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

188./ Murray, J.E., Merrill, J.P., Harrison, H.J.: Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. Ann. of Surg. 148: 343, 1958.

189./ Murray, J.E., Miller, B.F., Dammin, G.J.: Prolonged functional survival of renal autotransplants in the dog. Surg. Gynec. Obst. 103: 15, 1956.

190./ Murray, J.E., Wilson, R.E., Dealy, J.B., Sadowsky, N., Corson, J.: Skin grafts in irradiated rabbits treated with marrow from single and multiple donors. In: Biological Problems of Grafting. Les Congrés et Colloques de l'Université de Liege, Vol. 12, p. 354. Liege. 1959. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

190./a. Murray, J.E., Merrill, J.P., Dammin, G.J., Dealy, J.B. Jr., Alexandre, G.W., Harrison, J.H.: Ann. Surg. 337: 156, 1962.

191./ Murray, J.E., Merrill, J.P., Harrison, J.H., Wilson, R.E., Dammin, G.J.: Prolonged Survival of Human-Kidney Homografts by Immunosuppressive Drug Therapy. New Engl. J. Med. 268, 24: 1315, 1963.

192./ Murray, J.E., Human kidney transplant conference. Transplantation 2: 148, 1964.

193./ Murray, J.E., Gleason, R., Bartholomay, A.: Second report of the human kidney transplant registry. Transplantation 2: 660, 1964.

194./ Murray, J.E., Gleason, R., Bartholomay, A.: Third report of the human kidney transplant registry. Transplantation 3: 294, 1965.

195./ Nabatoff, R.A., Rosenak, S.S., Sirota, J.H., Mendlowitz, M.: Intra-abdominal autotransplantation of the kidney in dogs. S. Forum (1951) 2: 333, 1952. (Idézve: Hume-től –209-)

196./ Németh A., Imre J., Kapros K., Baradnay Gy.: Tapasztalataink vese-homotransplantatioval. Orv. Hetil. 104: 1602, 1963.

197./ Németh A., Petri G., Gál Gy., Fazakas S., Altorjay I., Scultéty S., Balogh E., Kárpáti F.: Vesehomotransplantatio két testvér között. Orv. Hetil. 104: 2017, 1963.

198./ Neuhof, H.: Transplantation of Tissues. New York. Appleton and Co., p. 260, 1923. (Idézve: Reemtsma-tól –216-)

199./ Newton, W.T.: The Biologic Basis of Tissue Transplantation. Surg. Clin. North America 45: 393, 1965.

200./ Noble, R.L., Beer, C.T., Cutts, J.H.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 76: 882, 1958.

201./ Noble, R.L., Beer, C.T., Cutts, J.H.: Bichem. Pharmacol. 1: 347, 1958.

202./ Nossal, G.J.V.: Brit. J. exp. Path. 40: 301, 1959. (Idézve: Calne-től –36-)

203./ Novikoff, A.B.: J. biophys. biochem. Cytol. 6: 136, 1959.

204./ Ormos J., Németh A.: Emberi vesetransplantatio kapcsán tett morphologiai megfigyelések. Morph. és Ig. Orv. Szemle 4, 3: 203, 1964.

205./ Oudot, J.: Transplantation rénale (anastomose par prosthese metallique). Presse méd. 56: 319, 1948. (Idézve: Woodruff-től –261-)

206./ Parkinson, D., Woodworth, H.C.: Observations on vessel and organ transplants. Exp. med. Surg. 5: 49, 1947. (Idézve: Woodruff-től –261-)

207./ Parsons, F.M., Markland, C., Raper, F.P., Fox, M.Ch.M.: Cadaveric Renal Transplantation. Brit. Med. J. 1, 5335: 930, 1963.

208./ Pearse, A.G.E.: Histochemistry, Theoretical and Applied, 2nd ed. Churchill. London. 1960.

209./ Peer, L.A.: Transplantation of Tissues II. The Williams Wilkins CO. Baltomore. 1959. Hume ált. írt fejezet

210./ Pierce, J.C., Varco, R.L.: Effects of long-term 6 mercaptopurine treatment upon kidney homotransplants in dogs. Surgery 54: 124, 1963.

211./ Porter, K.A., Thomson, W.B., Owen, K., Kenyon, J.R., Mowbray, J.F., Peart, W.S.: Obliterative vascular changes in four human kidney homotransplants. Brit. Med. J. 2: 639, 1963.

212./ Porter, K.A., Path, M.C., Marchioro, T.L., Starzl, T.E.: Pathological changes in 37 human renal homotransplants treated with immunosuppressive drugs. Brit. J. Urol. 37: 250, 1965.

213./ Princeteau, M.: Greffe rénale. J. Méd. Bordeaux 26: 549, 1905. (Idézve: Reemtsma-tól – 216-)

214./ Quinby, W.C.: The function of the kidney when deprived of its nerves. J. Exper. Med. 56, 23: 535, 1916. (Idézve: Hume-től –209-)

215./ Quinby, W.C.: The actions of diuretics on the denervated kidney. (Abstr.) Am. J. Physiol. 57, 42: 593, 1916. (Idézve: Hume-től –209-)

216./ Reemtsma, K., McCracken, B.H., Schlegel, J.U., Pearl, M.A., Pearce, C.W., DeWitt, C.W., Smith, P.E., Hewitt, R.L., Flinner, R.L., Creech, P., Jr.: Renal Heterotransplantation in Man. Ann. Surg. 160, 3: 384, 1964.

217./ Rondle, C.J.M., Morgan, W.T.J.: Biochem. J. 61: 586, 1955.

218./ Ryan, W.L. and Lorincz, A.B.: Inhibition of the immune response by phenylaline and its application to skin transplant (abstr.) J.A.M.A. 188: 442, 1964.

219./ Schinkel, P.G., Ferguson, K.A.: J. Exp. Biol. M. Sc. 6: 533, 1953. (Idézve: Calne-től – 36-)

220./ Schwartz, R., and Damashek, W.: Drug-induced immunological tolerance. Nature, 183: 1682, 1959.

221./ Scott, H.W., Bahnson, H.T.: Evidence for a renal factor in the hypertension of experimental coarctation of the aorta. Surgery, 30: 206, 1951. (Idézve: Hume-től –209-)

222./ Scribner, B.H., Caner, J.E.Z., Buri, R., Quinton, W.: Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 6: 88, 1960.

223./ Servelle, M., Aoulié, P., Rougeulle, J., Delahaye, G., Touche, M.: Greffe d'un rein de supplicié a une malade avec rein unique congénital, atteinte de néphrite chronique hypertensive azotémique. Bull. Soc. méd. Hóp. Paris 67: 99, 1951. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

224./ Shackman, R., Dempster, W.J., Wrong, O.M.: Kidney Homotransplantation in the Human. Brit. J. Urol. 35: 222, 1963.

225./ Shimamoto, T.: Studies of the transplantation of kidney. I. Report research of the auto-transplantation. Arch. Jap. Surg. 23: 95, 1954. (Idézve: Hume-től –209-)

226./ Shpuga, G.M.: Sosudistyishov i peresadka pochki. Eksp. khir, 1: 19, 1956. (Idézve: Hume-től –209-)

227./ Simonsen, M., Sorensen, F.: Homoplastic kidney transplantation in dogs. Acta chir. Scand. 99: 61, 1949.

228./ Simonsen, M., Buemann, J., Gammeltoft, A., Jensen, F., Jorgensen, K.: Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. I. Experimental and morphological investigations. Acta path. microbiol. scand. 32: 1, 1953. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

229./ Simonsen, M.: The acquired immunity concept in kidney homotransplantation. Ann. New-York Acad. Sc. 59: 448, 1955. (Idézve: Hume-től –36-)

230./ Snell, G.D.: Physiopathology of Cancer. Hoeber, New-York. P. 338, 1953/a. (Idézve: Calne-től –36-)

231./ Snell, G.D.: Physiopathology of Cancer. J. nat. Cancer Inst. 14: 691, 1953/b. (Idézve: Calne-től –36-)

232./ Snell, G.D., Winn, H.J., Stimpfling, J.H., Parker, J.: J. exp. Med. 112: 293, 1960.

233./ Starzl, T.E., Marchioro, T.L., Dickinson, T.C., Rifkind, D., Stonington, O.G., Waddell, W.R.: Technique of Renal Homotransplantation. Arch. Surg. 89, 1: 87, 1964.

234./ Starzl, T.E., Marchioro, T.L., Holmes, J.H., Hermann, G., Brittain, R.S., Stonington, O.H., Talmage, D.W., Waddell, W.R.: Renal homografts in patients with major donor–recipient blood group incompatibilities. Surgery, 55, 2: 195, 1964.

235./ Starzl, T.E., Marchioro, T.L., Teresaki, P.I., Porter, K.A., Faris, T.D., Herrmann, T.J., Vredevoe, D.L., Hutt, M.P., Ogden, D.A., Waddell, W.R.: Chronic Survival After Human Renal Homptransplantation. Lymphocyte-Antigen Matching, Pathology and Influence of Thymectomy. Ann. Surg. 162: 749, 1965.

236./ Stich, R.: Zur Transplantation von Organen mittelst Gefässnaht. Arch. klin. Chir. 83: 494, 1907. (Idézve: Hume-től –209-)

237./ Stich, R.: Über biologische Veränderungen nach Gefäss und Organtransplantationen. (Abstr.) Zentralbl. Chir. 35: 1336, 1908. (Idézve: Hume-től –209-)

238./ Straffon, R.A., Nakamoto, S., Kolff, W.J.: Clinical experience with renal transplantation. Brit. J. Urol. 37: 370, 1965.

239./ Terasaki, P.E., Bold, E.J., Cannon, J.A., Longmire, W.P.: Antibody Response to Homografts, VI. (1961) (Idézve: Calne-től –36-)

240./ Timmis, G.M., Brown, S.S.: Biochem. Pharmacol. 3: 247, 1960.

241./ Tyler, H.M., Lister Cheese, I.A.F., Struther, N.W., Dempster, W.J.: A humoral change accompanying homograft rejection. Lancet (11) 432, 1962.

242./ Tyler, H.M., Németh, A., Kapros, K., Kountz, S.L., Dempster, W.J., Ann Silvester, J.: Trypsin inhibitor levels and homograft rejection. Clin. Science, 26, 2: 315, 1964.

243./ Ullmann, E.: Experimentelle Nierentransplantation. Wien. Klin. Wschr. 15: 281, 1902. (Idézve: Woodruff-től –261-)

244./ Umbreit, W.W., Burris, R.H., Stauffer, J.F.: Manometric Techniques. Burgess Publishing Co., Minneapolis, 1957.

245./ Unger, E.: Discussion of Capelle's remarks. Zentralbl. Chir. 35: 1367, 1908. (Idézve: Hume-től –209-)

246./ Unger, E.: Nierentransplantationen. Berl. klin. Wschr. 45, 47: 573, 1910. (Idézve: Hume-től –209-)

247./ Unik. V.I.: Funkcija konzervirovannöch autoplasticseski peresazsennöck. Bjulleten Experimentolszoj Biologii i medicino, 8: 22, 1955. (Idézve: Hume-től –209-)

248./ Valentino, A., Florio, J., Peruzzo, L.: Trapianti sperimentali di rene: Note di technica con contributo personale. Arch. ital. Urol. 26: 301, 1953. (Idézve: Hume-től –209-)

249./ Vargha, L.: Naturwissenschaften 42: 582, 1955.

250./ Villard, E., Tavernier, L.: La transplantation du rein.Presse méd. 50, 18: 489, 1910. (Idézve: Hume-től –209-)

251./ Villard, E., Perrin, E.: Transplantations rénales. Lyon chir. 51, 10: 109, 1913. (Idézve: Hume-től -209-)

252./ Villard, E., Tavernier, L.: Transplantation d'un rein de chien sur une chevre. Compt. rend. Soc. biol. 52, 58: 1020, 1910. (Idézve: Hume-től –209-)

253./ Volkin, E., Cohn, W.E.: Meth. biochem. Anal. 1: 287, 1954.

254./ Voronoy, U.: Die Immunität bei Organtransplantation. II. Über spezifische komplementbindende Antikörper bei freier Nierentransplantation mittelst Gefässnaht. Arch. klin. Chir. 171: 386, 1932. (Idézve: Hume-től –209-)

255./ Voronoy, U.: Soble el bloqueo del aparato reticuloendoteial del hombre en algunas formas de intoxicacion por el sublimado y sobre la transplantatión del rinón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. Siglo méd. 97: 296, 1936. (Idézve: Hume-től –209-)

256./ Weaver, J.M., Algire, G.H., Prehn, R.T., J. nat. Cancer Inst. 15: 1737, 1955. (Idézve: Calne-től –36-)

257./ Whelan, T.J., McCord, A.B., Schiling, J.A.: Experimental ascites: the influence of transplantation of kidneys to the neck. S.Forum (1950) 3: 510, 1953.(Idézve: Hume-től –209-)

258./ Williams, M.A., Tyler, H.M., Morton, M., Németh, A., Dempster, W.J.: Some biochemical changes in the transplanted kidney. Br. Med. J. ii: 1215-1218, 1962.

259./ Williamson, C.S.: Some observations on the length of survival and function of homogenous kidney transplants. Preliminary report. J. Urol. 10: 275, 1923. (Idézve: Woodruff-tól –261-)

260./ Williamson, C.S.: Further studies on the transplantation of the kidney. J. Urol. 16: 231, 1926. (Idézve: Woodruff-től –261-)

261./ Woodruff, M.F.A.: The transplantation of tissues and organs. Ch. C. Thomas, Springfild, Illinois, 1960.

262./ Woodruff, M.F.A., Robson, J.S., McWhirter, R., Nolan, B., Wilson, T.I., Lambie, A.T., McWilliam, J.M., MacDonald, M.K.: Transplantation of a kidney from a brother to sister. Br. J. of Urol. 34, 1: 3, 1962.

263./ Woodruff, M.F.A., Robson, J.S., Nolan, B., Lambie, A.T., Wilson, T.I., Clark, J.G.: Homotransplantation of kidney in patients treated by preoperative local irradiation and postoperative administration of an antimetabolite (IMURAN) The Lancet pp: 675, 1963.

264./ Wu, P.P.T., Mann, F.C.: Histologic studies of autologous and homogenous transplants of the kidney. Arch. Surg. Chicago 28: 888, 1934.

265./ Zaaijer, J.H.: Dauerresultat einer autoplastischen Nierentransplantation bei einem Hunde. Beitr. klin. Chir. 93: 225, 1914. (Idézve: Hume-től –209-)

266./ Zukoski, C.F., Lee, H.M., Hume, D.M.: The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine. S. Forum 11: 470, 1960.

267./ Zukoski, C.F., Lee, H.M., Hume, D.M.: The effect of 6-Mercaptopurine on renal homograft survival in the dog. Surg. Gyn. and Obst. 112: 707, 1961.

268./ Zukoski, C.F., Lee, H.M., Hume, D.M.: The Effect of Antimetabolites on Prolonging Functional Survival of Canine Renal Homografts. J. Surg. Res. 2, 1: 44, 1962.

269./ Zukoski, C.F., Calloway, J.M., Rhea, W.G.: Tolerance to canine renal homograft induced by prednisolone. S. Forum 14: 208, 1963.

T á b l á z a t o k

1. Táblázat

1962. V-IX. Postgraduate Med. School, London

Kísérleti állat száma	Sugárkezelés+		Túlélési idő	Exitus oka és szövődmények
725	50 r egésztest	200 r transpl.	20 nap	Láz, pneumonia, vérzések, hasm.
732	100 r egésztest	200 r transpl.	9 nap	Uretervarrat insuff. Uraemia
733	100 r egésztest	200 r transpl.	12 nap	Uraemia
724	50 r egésztest	200 r transpl.	26 nap	Bronchopneumonia, vérzések
726	50 r egésztest	200 r transpl.	6 nap	Uraemia
695	30 r egésztest	200 r transpl.	6 nap	Uraemia
701	50 r egésztest	200 r transpl.	7 nap	Uraemia
694	50 r egésztest	200 r transpl.	6 nap	Uretervarrat insuff. Uraemia
740	50 r egésztest	200 r transpl.	3 nap	Ileus
766	50 r egésztest	200 r transpl.	7 nap	Uraemia
812	50 r egésztest	200 r transpl.	20 nap	Uraemia
818	50 r egésztest	200 r transpl.	7 nap	Uraemia
811	50 r egésztest 2 x	200 r transpl.	5 nap	Art. ren. thrombosis
826	50 r egésztest	200 r transpl.	16 nap	Uraemia
842	50 r egésztest	200 r transpl.	16 nap	Uraemia
845	50 r egésztest	200 r transpl.	6 nap	Uraemia
863	50 r egésztest	200 r transpl.	31 nap	Elhúzódott tubularis károsodás
868	50 r egésztest	200 r transpl.	6 nap	Uraemia
884	50 r egésztest	200 r transpl.	16 nap	Uraemia
918	Prednisolon	200 r transpl.	23 nap	Uraemia
921	Prednisolon	200 r transpl.	14 nap	Uraemia
922	Prednisolon	200 r transpl.	17 nap	Uraemia

+Megjegyzés:
a kísérleti állatok általában 50 mg Cortisont kaptak naponta, az utolsó három 100 mg-ot

2. Táblázat

Szám	Testsúly	Kezelés		Túlélési idő	Transplantatum szövettani vizsgálata	Megjegyzés
		műtét előtt	műtét után			
102	12 kg	egy nappal 50 r	a műtéti és a 7. postop. napon 200 r a transplantatumra	8 nap	mérsékelt kéreg infiltratio, vérzések, pyelonephritis	láz, hasmenés, anuria
103	10 kg	egy nappal 50 r	a műtéti és a 4. postop. napon 200 r a transplantatumra	6 nap	kifejezett kéreginfiltratio, ép velőállomány, kezdődő pyelonephritis	oliguria
105	13 kg	egy nappal 75 r	a műtéti napon 200 r localisan	1 nap	---	vérzéses shock
106	13 kg	egy nappal 75 r	a műtéti és a 7. postop. napon 200 r a transplantatumra	10 nap	kéregállomány elhalt, súlyos beszűrődés, gyulladásos jelenségekkel és érnecrosisokkal	haematuria

3. Táblázat

Enzimek	Normál vesék	Működő autotransplantatumok	Működő homotransplantatu-mok (2-4 nap)	Oliguriás homotransplantatumok	
				3-6 nap	7-17 nap
Malic dehydrogenase	100 (82.1±22.5)	82.6	55.0	63.2	46.3
Succinic dehydrogenase	100 (69.0±20.5)	75.4	51.6	57.8	44.7
ß-Glucuronidase	100 (11.4±1.5)	87.7	72.8	75.4	121.0
ß-Galactosidase	100 (11.5±2.0)	91.3	73.9	79.1	141.0
ß-Glucosaminidase	100 (340±36)	82.6	67.9	--	116.0
A vizsgált vesék száma	15	10	8	8	4

4. Táblázat

Szám	Testsúly	Gyógyszer		Túlélési idő	Fvs thrombocyta változás	Megjegyzés	Transplantatum szövettani vizsgálata
		Műtét előtt naponta	Műtét után naponta				
115	17 kg	6 napon át 2 mg/kg Degranol	2 mg/kg Degranol, 2 mg/kg Nikotinsav	10 nap	4-20.000 között ingadozó fvs	Mérsékelt láz, tipikus kilökődés, anuria	A kéregállományban súlyos vérzések, kereksejtes beszűrődés (mérsékelt immunreakció)
116	17 kg	5 napon át 2 mg/kg Degranol	2 mg/kg Degranol, 2 mg/kg Nikotinsav	2 nap	---	Utóvérzés miatt exitus	1-2 helyen min. perivasc. kereksejtes infiltr.
117	14 kg	5 napon át 2 mg/kg Degranol	2 mg/kg Degranol, 2 mg/kg Nikotinsav	13 nap	Kezdetben magas (18.000) majd csökkenő fvs szám Műtét után 5-6.000 Norm. thrombocyta szám	Anuria miatt az állatot leöljük	Tipikus kilökődési reakció érnecrosisokkal tarkítva
118	14 kg	4 napon át 4 mg/kg Degranol	4 mg/kg Degranol, 2 mg/kg Nikotinsav	5 nap	4-7.000 körüli fvs, thrombocyta 100.000 fölött	Infusio közben hirtelen exit	Csaknem épnek látszó vese min. interstitialis beszűrődés

5. Táblázat

Szám	Testsúly	Gyógyszer		Túlélési idő	Fvs thrombocyta változás	Megjegyzés	Transplantatum szövettani vizsgálata
		Műtét előtt naponta	Műtét után naponta				
121	17 kg	3 nappal műtét előtt 0,2 mg/kg Vinca	2. postop. napon 0,05 mg, az 5. napon 0,1 mg/kg Vinca	10 nap	Műtét előtti napon 2.500 fvs, 80 % lymph., fokozatos emelkedés 21.000-ig norm. thromb.	Anuria miatt az állatot leöljük	Rendkívül súlyos immunreakció, mely kisfokban a velőállományra is kiterjed
122	14 kg	4 nappal műtét előtt 0,2 mg/kg Vinca	2 mg/kg Nikotinsav	2 nap	1.600-as fvs 84 % lymph. thromb. 100.000 fölött	Anorrhexia, valószínűen a mérgezés köv. exitus	Immunreakció nem volt. Súlyos parenchymás degeneratio vérzésekkel
123	12 kg	3 nappal műtét előtt 0,1 mg/kg Vinca egy alkalommal	Műtéti naptól 1 mg/kg Degranol, a 3. és 9. postop. napon 0,1 mg/kg Vinca	11 nap	3.600 fvs a műtéti napon, b.-ra tolódás fokozódó lymphocytosis Exitus előtt 24.000 fvs sz.	Uraemia	Teljesen elhalt vese, összefolyó interstitialis vérzések, kereksejtes beszűrődés Keringési zavar

6. Táblázat

Szám	Testsúly	Gyógyszer		Túlélési idő	Fvs thrombocyta változás	Megjegyzés	Transplantatum szövettani vizsgálata
		Műtét előtt naponta	Műtét után naponta				
127	20 kg	4 napig műtét előtt 25 mg/kg DBM	Másodnaponként 20 mg/kg DBM	7 nap	b.-ra tolódás, kisfokú lymphopenia 7. postop. napon 7.500 fvs szám Magasabb thrombocyta szám	Oliguriás állapotban leöljük az állatot Magas láz	Súlyos immunreakció, 1-2 helyen érnecrosis, ép glomerulusok, cylinderek
128	15 kg	8. műtét előtti naptól másodnaponként 25 mg/kg DBM	Műtéti napon és 2. postop. napon 50 mg/kg DBM	4 nap	Műtéti napon 2.500 fvs, rel. lymphocytosis, eosinophylia, magas thromb. szám	Mesenterialis thromb. miatt az állatot leöljük	Parenchymás degeneratio, mérsékelt, erek körüli infiltratio, ép velőáll., vérzések
129	24 kg	8. műtét előtti naptól másodnaponként 50 mg/kg DBM	Műtéti napon és a 2. postop. napon 50 mg/kg DBM	4 nap	Műtéti napon 1.800 fvs, rel. lymphocytosis, eosinophylia, magas thromb. szám	Exitus valószínűen DBM mérgezés miatt	Kéregben vérzések, úgyszintén a glomerulusokban is Immunreakció nincs
130	15 kg	8. műtét előtti naptól másodnaponként 50 mg/kg DBM	Műtéti napon 40 mg/kg DBM	5 nap	Közepes b.-ra tolódás, 3.200 fvs a műtéti napon, magas thromb. szám	Lázas állapot, oliguria, az állatot leöljük	A kéregben igen kiterjedt interstitialis vérzések, gócos immunreakció, pyelonephritis; az erek és glomerulusok épek

7. Táblázat

Szám	Testsúly	Gyógyszer		Túlélési idő	Fvs thrombocyta változás	Megjegyzés	Transplantatum szövettani vizsgálata
		Műtét előtt naponta	Műtét után naponta				
134	14 kg	10. műtét előtti naptól másodnaponkén t 5 mg/kg Mannit-Mileran	másodnaponkén t 5 mg/kg, az utolsó két adag 7 mg/kg Mannit-Mileran	9 nap	ingadozó b.-ra tolódás, fvs 10-20.000 között, kisfokú lymphocyta csökkenés, norm. thromb. szám	art. ren. thromb. anuria az állatot leöljük	parenchymás degeneratio,- 1-2 thrombotisalt ér, kéreg-velő határon kereksejtes infiltratio
135	15 kg	10. műtét előtti naptól másodnaponkén t 5 mg/kg Mannit-Mileran	másodnaponkén t 5 mg/kg, az utolsó adag 7 mg/kg Mannit-Mileran	3 nap	kisfokú b.-ra tolódás, fvs 10-20.0000 között, közepes fokú lympho-penia, norm. thromb. szám	anuria art. ren. thromb. exitus	Veseállomány necrosis
136	15 kg	10. műtét előtti naptól másodnaponkén t 5 mg/kg Mannit-Mileran	másodnaponkén t 7 mg/kg Mannit-Mileran	13 nap	kisfokú b.-ra tolódás, fvs. 8-12.000 között, váltakozó lymphopenia, thromb. norm.	anuria az állatot leöljük	kereksejtes infiltratio nincs; kp.fokú kéregparenchymás degeneratio; erek, glomerulusok épek; gócos interst. vérzések, ép velőáll.
140	14 kg	3. műtét előtti naptól minden nap 7 mg/kg Mannit-Mileran	másodnaponkén t 7 mg/kg Mannit-Mileran	4 nap	fokozatos fvs. emelkedés 23.000-ig; kisfokú b.-ra tolódás, mérsékelt lymphocyta csökkenés; norm. thromb. szám	anuria az állatot leöljük; art. ren. thromb.	vesetok alatti csíkszerű necrosis, oedéma, vacuolás parenchymás degenerátio a kéregben és velőben egyaránt; hyalin cylinderek; sejtes immunreakció nincs

8. Táblázat

Szám	Testsúly	Gyógyszer		Túlélési idő	Fvs thrombocyta változás	Megjegyzés	Transplantatum szövettani vizsgálata
		Műtét előtt naponta	Műtét után naponta				
141	14 kg	4. műtét előtti naptól minden nap 10 mg/kg Mannit-Mileran	másodnaponként 10 mg/kg Mannit-Mileran, a 4. p.operativ naptól kezdve harmadnaponként	15 nap	kezdeti fvs. emelkedés 18.000-ig; ugyanekkor lymphopenia b.-ra tolódással; később 8-14.000 között, norm. thromb. szám	anuria, gyakori láz, hányás, hasmenés, az állatot leöljük	csaknem diffus parenchyma necrosis, sok helyen a kéregvelő határán kp. nagyságú arteriák necrosisa látható, túlnyomórészt perivascularisan gócos, mononuclearis, sejtes infiltratio
142	17.50 kg	8. műtét előtti naptól minden nap 15 mg/kg Mannit-Mileran	harmadnaponként 15 mg/kg Mannit-Mileran	11 nap	fvs kismértékű emelkedés után 4-7.000 között lymphopenia nélkül, enyhe b.-ra tolódás, eosinophylia, norm. thromb. szám	lázat követő anuria, hányás, hasmenés, az állatot leöljük	jelentősen megnagyobbodott, teljes egészében elhalt vese; perivascularis, gócos, kereksejtes infiltratio
143	13 kg	5. műtéti naptól minden nap 15 mg/kg Mannit-Mileran	másodnaponként 15 mg/kg Mannit-Mileran	6 nap	Min. b.-ra tolódás, az fvs szám csak az utolsó két napon 11-13.000 közepes fokú eosinophylia, norm. thromb. szám	oliguria, hányás, hasmenés, exitus	a kéregben diffus parenchymás degeneratio, ettől eltekintve csaknem ép szerkezet, sejtes beszűrődés nincs

9. Táblázat

S.T.I. szint Prednison, egésztest és localis besugárzással kezelt, vese-homotransplantált kutyáknál

Kísérleti állatok száma	Túlélési idő	Trypsin gátlás (µg/ml serum)				Megjegyzés
		Műtét előtti szint	A veseműködés ideje alatti átlagos érték	Eltávolítás előtt 24 h-val	Eltávolításkor	
812	20	1100	1180	910	1200	Uraemia, a vese még működött
818	7	1000	1085	1140	1060	Oliguria
826	16	1100	1250	1220	1310	Anuria, elhúzódott tub. vesekárosodás miatt
842	16	970	1050	1200	960	Oliguria
845	6	900	1050	---	1240	Anuria
863	31	840	920	870	760	Elhúzódott tub. vesekárosodás, a vese még működött
868	6	750	860	720	840	Oliguria
884	16	860	1000	820	810	Oliguria

10. Táblázat

S.T.I. szint Prednison és localis besugárzással kezelt, vese-homotransplantált kutyáknál

Kísérleti állat száma	Túlélési idő	Trypsin gátlás (µg/ml serum)				Megjegyzés
		Műtét előtti szint	A veseműködés ideje alatti átlagos érték	Eltávolítás előtt 24 h-val	Eltávolításkor	
918	23	940	1200	1150	840	Oliguria
921	14	800	1170	1100	970	Oliguria
922	17	1060	1280	960	1000	Oliguria

11. Táblázat

S.T.I. szint Prednison kezelés alatt

Kísérleti állat száma	Kezelési napok száma	Trypsin gátlás (µg/ml serum)	
		Kezelés előtti szint	Átlagos érték Prednison kezelés alatt
A/79	7	1160	1470
A/135	7	1250	1340
A/168	7	980	1140