

A SZÖVETDIFFERENCIÁLÓDÁS KÍSÉRLETI BEFOLYÁSOLÁSA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL AZ IZÜLETKÉPZÉSRE

KROMPECHER ISTVÁN

A kérdés, ami a tanulmányban megvizsgálásra kerül, az, hogy lehet-e a szervezetet (emlősök és — bennünket elsősorban érdeklő módon — az ember szervezetét) bizonyos *szöveteknek* bizonyos helyen való *kialakítására készíteni*. Lehet-e a szövetek differenciálódását befolyásolni, irányítani? Ismerjük-e annyira a szövetek normális kialakulásának mechanizmusát, a mikéntjét és ok-okozati összefüggéseiket, hogy ilyen nehéz problémába belefogjunk. E kérdés felvetése és annak megválaszolása nem ötlepszerű: e tanulmány 3 évtizedes — jelenleg is folyamatban levő — kutatómunka eredményeit foglalja össze. Alapját a szövetek (elsősorban a kötő- és támasztószövetek) kifejlődésének tanulmányozása képezi a funkcionális és kauzális szemlélet szerint. A módszerek, amelyek szerint e vizsgálatok végbementek, a következők voltak: a szövetek *histogenesisének* morfológiai tanulmányozása, az így látott képeknek folyamattá való szintetizálása; a feltételezett *funkciónak a morfológiai* képpel való egybevetése és így a fejlődési folyamatnak mintegy megelevenítése, majd ennek során az ok-okozati kapcsolatok rekonstruálása. Ezután következett a megismert folyamat feltételezett *kauzális* összefüggéseinek kísérlettel való ellenőrzése. A *regenerációs* viszonyok tanulmányozása, néhány *patológiás* viszonyok között végbemenő fejlődési folyamat vizsgálata és a regenerációs viszonyok *kísérleti befolyásolása* igen meggyőző módszernek bizonyult a fejlődés kauzális mechanizmusának megismerése terén. Így sikerült képet szerezni arról, hogy az egyes szövetek formája — funkciója — miként és milyen ok-okozati viszonyok között fejlődik ki.

Ha helyesen akarjuk megítélni a *funkció és a forma* kapcsolatát, akkor tehát nemcsak a kész szöveteken kell e kapcsolatot vizsgálni, hanem azt már *a fejlődésben levő, a differenciálódó sejteken és szöveteken kell keresnünk*. A szövet-differenciálódás biológiáját tanulmányozva fel kellett ismernünk, hogy a differenciálatlan szövetnek (pld. a mesenchymának) még alig van specifikus funkciója; midőn erre a biológiailag igen plasztikus szövetre valamilyen adaequat (eleinte igen mérsékelt) funkció hat, akkor ez a szövet kezd a funkciónak megfelelő irányba differenciálódni (kemodifferenciáció és morfodifferenciáció) és ilyenkor az a szövet fokozatosan bekapcsolódik a funkcióba. Az erősebbé váló

funkció hatására a szövet — *biológiailag speciálisan alkalmazkodva* — a differenciálódás terén is tovább érik. Az így kapott újabb formára újabb funkció hatván. — az adaptáció révén speciális irányban tovább differenciálódik a szövet. Az alkalmazkodó, differenciálódó szövet így egyre alkalmasabbá válik a speciális funkció ellátására. Így kapcsolódik a *fejlődés során* fogaskerékszerűen egymásba a *forma és funkció* az élő szövetek differenciálódásában. E folyamat — amint látjuk — a sejtek *adaptációs* készségén alapszik. A *funkcionális adaptáció* fogalma (Roux) 1880 (56) mindnyájunk számára ismeretes. A funkcionális adaptációnak két formája fordul elő orvosi szakmánk mindennapi gyakorlatában. Az egyik: a struktúra igénybevételnek megfelelő megerősödése, pl. a tenyér többrétegű laphámjának megvastagodása, harántcsikos, vagy szívizmunk megerősödése. Ezt a jelenséget *aktivitások hypertrofiának* nevezzük és az okozó funkció okozatának tartjuk. A második jelenség az *inaktivitási atrofia*, amit a funkciócsökkenés okozatának tekintünk. A szöveteken mutatkozó ezen *mindkét elváltozás* *quantitatív jellegű*, mivel a szövetekben a *meglevő elemek* (többrétegű laphám, harántcsíkolt izomrost) gyarapodásából vagy csökkenéséből áll, és az *ott korábban is beható inger* erősödésének vagy gyengülésének hatására jön létre, *anélkül* azonban, hogy minőségileg újfajta hatásos inger lépett volna fel.

E tanulmányban — a fentiekén túlmenően — azzal a jelenséggel kell foglalkoznunk, aminek során a mennyiségében megnövekedett funkció *regenerálódó* szövetelemekre hat. Így a regenerálódó szövet képezi azt az alanyt, amire a funkció kifejti hatását. Ez az adaptációnak egy speciális fajtája, amelyben a funkció a regenerálódó szövet differenciálatlan sejtjeire hat.

Ha összehasonlítjuk ezt a folyamatot a közönséges funkcionális adaptációval, figyelembe kell vennünk, hogy amíg pl. az aktivitások hypertrofia esetén a differenciálódott szövetelemek képezik azt az alanyt, amire a funkció hat, *itt, a regenerálódó szövet*, illetve annak sejtjei képezik azt az alapot, amire a funkció hat és ezen differenciálatlan sejteknek kell először differenciálódniuk, hogy esetleg elérjük a hypertrofia fokát is.

Egy további új motívumot jelent, ha az előbb tárgyalt *regenerálódó szövet* egy *minőségileg új biológiai funkció hatása alá kerül*. Olyan funkció hatása alá, ami *qualitative* különbözik az ott korábban ható funkciótól. Ilyen esetben a differenciálatlan sejtek és szövetek *új irányba* differenciálódnak. Ezt a folyamatot *neodifferenciációnak* nevezzük. E kifejezés azt jelenti, hogy a szóban forgó sejtek és szövetek olyan *új irányba differenciálódnak*, amilyen differenciálódás a szervezetnek azon a helyén eddig nem volt.

Ha összehasonlítjuk a *neodifferenciációt* pl. az *aktivitások hypertrofiával*, azt látjuk, hogy *neodifferenciáció* esetén mind a szöveti alany, mind pedig a behatás, amivel dolgozunk, más. Az *aktivitások hypertrofia* esetében a *szöveti alanyt* egy *normálisan differenciálódott szövet* képezi, amire egy — bár mennyiségileg megnövekedett, de *minőségileg változatlan funkció* hat. *Neodifferenciáció* esetén ellenben, a szöveti alany, amire hatunk, egy *regenerálódó szövet* a *differenciálatlan sejtjeivel*, amire egy *minőségileg új funkcióval*, olyan funkcióval hatunk, amilyen e helyen korábban nem hatott.

A kérdés, ami most előtérbe kerül, a következő: mi történik akkor, ha egy bizonyos helyen egy *új funkció* hat a *regenerálódó szövetre*. Vajjon egy *helyidegen funkció*, a *regenerálódó szövetre*, annak sejtjeire hatva, azok *degenerációját* és *destrukcióját okozza-e*, avagy — ha a *helyileg új funkciót biológiailag alkalmazzuk* — *képesek vagyunk-e a regenerációs blasztémát* egy, az *új funkciónak megfelelő struktúra kialakítására készíteni*.

Áttekintve e tárgykör irodalmát, *Wolffon* (66) kívül — akinek a csont funkcionális kialakulásáról szóló — a századfordulókor megjelent tana világszerte ismert — *Roux* (56) tanait kell különösen kiemelnünk. *Roux* két kötetre terjedő hatalmas munkájában tételesen sorolta fel a funkcionális adaptáció törvényszerűségeit. *Lamarck* és *Darwin* tanaiból kiindulva, annak gondolatkörében élve — ezt építve tovább — fogalmazta meg *Roux* 1880-ban a funkcionális adaptációra vonatkozó tanait, igyekezve a jelenség örökléstani vonatkozásain túlmenően azt a szervezet átalakulására vonatkozóan kutatásában megvizsgálni. *Roux* e tanaiból megismertük, hogy a szervezetet felépítő szövetek formája és funkciója szorosan összefügg a makroszkópos, a mikroszkópos és a molekuláris dimenziókban egyaránt. — A szövetek struktúrája (formája) megfelel a mechanikai igénybevételnek, a funkciónak és a funkció megnövekedése a forma adaptációs megnövekedését vonja maga után. A kvalitatív adaptációról is szól *Roux* (56) e munkájában (78. és 90. tételében) általános megállapítás, postulatum formájában, miszerint egy új inger, ami a sejtre hat, képes kell legyen egy új sejtfajta kitenyésztesére, de erre semmiféle konkrétumot, példát, bizonyító megfigyelést, sem pedig kísérletet nem hoz fel. Ilyenformán ezen postulatumának bizonyítása az utókorra maradt. *E. S. Russel* (58), aki ezt a kérdést alapvetőnek és perspektivikusnak tartotta, összefoglalta a forma és funkció összefüggésének történetét *Aristotelestől Rouxig*. *Dolgo Szaburov*nak (15) az Orvosi Hetilap hasábjain is megjelent munkája javasolja a sejtek differenciálódási potenciájának, reakcióképességének és plaszticitásának a kutatását.

Spemann (61), *Mangold* (51), *Bautzmann* (4), *Needham* (53), *Waddington* (64), *Vogt* (63), *Goertler* (21), *Holtfreter* (24) és mások főként alacsonyabbrendű állatokon végezve kísérleteiket, alapvető módon terjesztették ki tárgybéli tudásunkat. E kísérleti eredmények — bár alacsonyabbrendű állatokra vonatkoztak — sok tekintetben érvényesíthetők voltak emlősökre, így emberre is; de hibás volna feltételezni, hogy az eredmények minden esetben és változtatás nélkül lettek volna átvihetők emlősökre és emberre. Korántsem. Mind a problémák felvetése, mind az alkalmazott kísérletek, a technika, mind az eredmények leolvasása, még inkább azok klinikai alkalmazása terén más, új síkra kellett vinni a problémát.

Benninghoff (5, 6) az emberi anatómia keretében igen értékes munkát végzett a funkcionális struktúrák kidolgozására vonatkozóan. Megkísérelte azt is, hogy beigazolja *Roux* postulatumát megfelelő kísérletek végzésével, remélve, hogy mestere elgondolása szerint az új funkciónak megfelelő új szövetfeleség differenciálódására tudja a szervezetet készíteni. E kísérletét úgy végezte, hogy kutyán a bordaporcogót a szomszédos bordaközbe fűzte be, remélve, hogy a légzéssel kapcsolatos mozgás révén az egymással érintkező perichondriummal bevont bordaporcogók között ízületi felszín fog kialakulni. *Benninghoff*nak ezen kísérlete nem vezetett a várt eredményhez. Kísérletének eredménytelensége *Benninghoffot visszafordulásra készítette*. Nem lévén képes *Roux* postulatumát kísérletileg beigazolni, a postulatumot helyt nem állónak minősítette: „In dieser Auslegung war die Lehre von *Roux* falsch und daher nicht entwicklungsfähig und das ist wohl der Grund, weshalb sie keinen grösseren Erfolg gehabt hat” (*Benninghoff*, 1938) (7). Ugyanezen nemzetközi kongresszus ugyanazon napján került ismertetésre *Krompecher* és *Goertler* experimentális munkája a kísérletes ízületképzés első alapvető eredményeiről (31).

Tíz évvel később *Benninghoff* (5) — jóllehet fenntartotta azon véleményét, miszerint az ízületi felszín alakja lényegében már az izomfunkció megkezdése előtt determinálva van — tankönyvében elismerte, hogy ízületek újdonszerveződése rendkívüli kísérleti körülmények között a funkció befolyásától függően megy végbe.

Az utolsó 20 év során munkatársaimmal együtt megkíséreltem bizonyítékot szolgáltatni arra vonatkozóan, hogy a megváltozott, tehát helyileg új funkció: minőségileg új szövet kialakítására készítheti a szervezetet. Kísér-

leteinket elsősorban kötőszöveti, ill. támasztószöveti elemeken végeztük, de hámelemeket is figyelembe vettünk. A hámelemekre vonatkozóan 1938-ig Lange (49) szolgáltat irodalmi adatokat.

Az alábbiakban néhány kísérleti eredmény és lelet bemutatása következik, amelyek bizonyítani hivatottak, hogy a megváltozott funkció hatására a szóban forgó helyen minőségileg új szövetfeleség alakul ki.

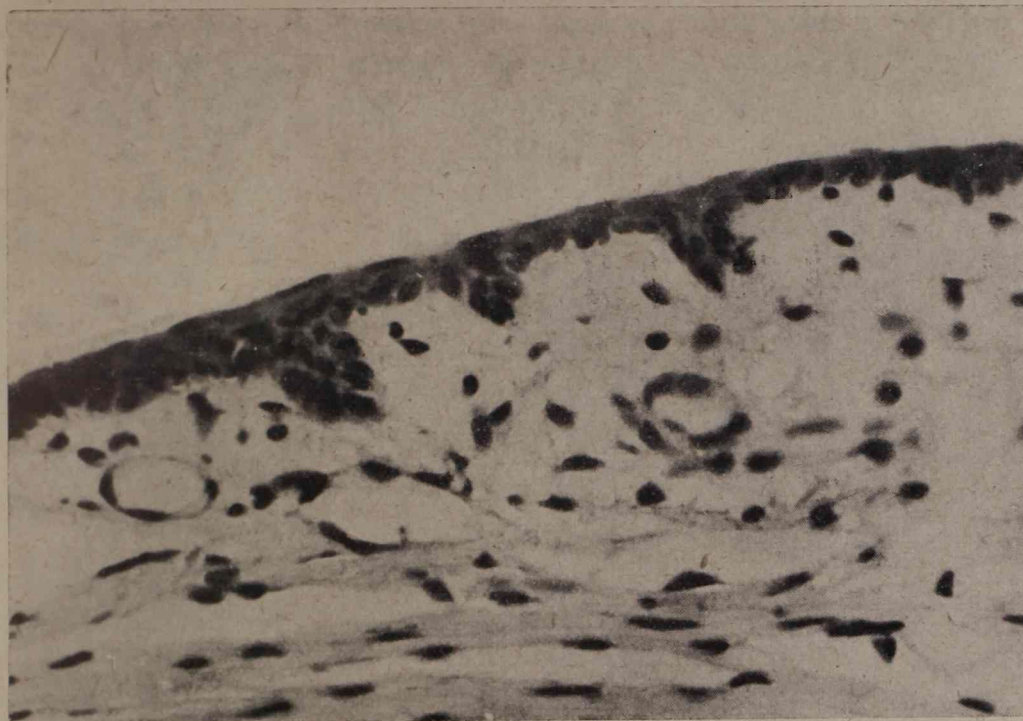
1. Ha *sarjszövetet* mérsékelt nyomásnak teszünk ki a szervezeten belül, akkor az *porcogóvá* differenciálódik (Krompecher 1935) (33, 35).

2. Ugyanaz a *sarjszövet*, ha *húzás* hatásának tettük ki, *kollagen* kötőszövetté differenciálódott (Krompecher 1935) (33, 35).

3. Ha egy inat lefutásában megtörtünk úgy, hogy azt egy csont szélén áthajtottuk és ezáltal a csont részéről az *inat az oldala felől nyomás érte*, akkor az in a beható nyomás helyén *rostos porcogóvá* alakult át (Krompecher 1937) (34). Ezen eredményeket megerősítette Nauck és Ploetz (1937) (52). Nevezett szerzők azt találták, hogy az inak felszínén fiziológiásan rostporcogós párna található azon a helyen, ahol az in normális lefutása során egy csonton megtörik. Ha az inat kimozdították eredeti megtört helyzetéből, úgy, hogy az in egyenes lefutásúvá vált, akkor a rostporcogós párna 2 hét alatt jelentősen megkeskenyedett, néhány hónap alatt pedig a párna eltűnt és az in azon a helyen is az egyenes lefutású in normális szöveti képét mutatta (Pauwels 1940) (55). Ezekhez hasonlóan, ha rostos kötőszövetet (ami két tört csontvég között húzás hatására keletkezett) megfacsartunk, az rostos porcogóvá alakult át (Horváth Boldizsár és Krompecher) (44): ezen mechanizmus útján jön létre a pseudarthrosis is.

4. Ha egy izmot erőlyesen meghúzva azt szögletben megtörtük, — ami által vérellátása megzavartatott — az izom inszövetté alakult át (Krompecher, 1937). Egy így kialakult innak a mikroszkópos képe (a fenti 3. pontban leírt kísérlet során nyertük) az idézett tanulmány (34) 6. és 7. ábráján (230—33 old.) látható.

5. Kutyán és nyúlön végzett kísérleteinkben az *egész corneát* (a limbusnál leválasztva) *eltávolítottuk* és a felülről lehúzott *bulbáris conjunctivával* (1. ábra) *pótoltuk*. Az utókezelés heteiben a *kifeszített* és a limbushoz varrt conjunctiva az intraocularis nyomás és a szemhéj egymással ellentétes hatású erői részéről *nyomás hatásának* volt kitéve. Sikeres kísérlet esetén az érellátott conjunctiva-szövet anyagcseréje — az erek elzáródásával — áttér az érellátás nélküli anaerob glycolysises anyagcserére. Így a kötőhártya makroszkóposan szaruhártyára emlékeztető szövetté alakult át (2. ábra). Megvizsgálva ezen újonnan képződött szaruhártyaszerű szövetet, láthatóvá vált (46), hogy az eredetileg papilláris szélű hámhatár egyenessé vált és a laza kötőszövetből álló, vérereket tartalmazó réteg érnélküli, tömött alapállományú corneaszerű réteggé alakult át; mindazonáltal nem találtuk meg eddig az átlátszóvéteves módját (Krompecher és Bauer, később kerül részletesebb közlésre).



1. ábra. A kötőhártya normális szöveti képe a beavatkozás előtt



2. ábra. Ugyanaz a kötőhártya az eltávolított szaruhártya helyére húzva: a szaruhártya szerkezetére emlékeztető képet nyújtja: a korábban papilláris hámhatár elsimult, az erek eltűntek és a laza kötőszövet tömött rostos kötőszövetté alakult át (Krompecher és Bauer)

6. Ha — a műtéti utókezelés során — *mérsékelt nyomás alkalmazása mellett oldalelmozdítást* is végeztünk, úgy mozgatva a sarjadzó csontfelszíneket, mint egy ízületben, akkor *sima ízületi porcos felszínt* kaptunk (Krompecher és Goertler 1938 (31). Krompecher és Puky 1943 (39).

Erre vonatkozó kísérleteinket eleinte nyulakon, 1938-tól fogva kutyákon végeztük. A femur distalis térdízületi felszínét mélyen a szivacsos csontállományban lefűrészeltük és az oldalt fennmaradt porcrészeket gondosan levéstük. Zárva a térdízületet, 5 napig vártunk. Ezen idő eltelte után kezdtük meg a nyomás és csiszolás adaequat biológiai alkalmazásából álló, postoperatív kezelést. Másodnaponként megmozgattuk a térdízületet a fiziológiás lehetőség határáig. Az egymás után ismételt behajlítás és kinyújtás elegendőnek bizonyult. A további biológiai nyomó- és csiszolóhatást a hajlító és feszítő izmok együttműködése biztosította. Minthogy a térdízületet nem tettük gipszkötésbe, a kutya helyváltoztatása alkalmával nem tudta elkerülni térdízületének bizonyos fokú elmozdulását.

A kutyák rendszerint a műtét utáni 2. hónap végén maguk is mozgatni kezdték gyógyuló térdízületüket, a 4. hónapban pedig már rá is támaszkodtak operált lábukra. Számos esetünk közül szolgáljon az alább ismertetendő 4 eset az új ízületi felszín kialakulásának anatómiai és szövettani demonstrálására.

A 3. ábra a műtét utáni 11 napos állapotot mutatja, amikor is sarjszövet borítja a szivacsos csontállomány felszínét. A sarjszövet — erősen megtapadva a szivacsos csontállomány üregeiben — bársonyszerűen vonja be a csontfelszínt. A megfelelő szöveti képen sarjszövetet látunk, porcogónak nyoma sincs.

A csont levésése utáni 26. napon rögzített készítményt a 4. ábra mutatja. Megkíséreljük ezen szöveti kép alapján a porcképződésnek ok-okozati kapcsolatait is felvázolni. A sarjszövet mélyén szigetekben itt-ott fehéres porcogó tűnik át. A megfelelő szövettani képen, a legfelsőbb rétegben élesen elhatárolt sarjszövet látható. Alatta egy széles zónában a sarjszöveten belül sűrű érhálózat helyezkedik el. Egy mélyebb rétegben a hajszálerek már beszűkültek. Ez a beszűkülés az ízületi felszín felől beható nyomásnak tulajdonítható. Egy következő mélyebb rétegben már elzáródott kapillárisokat találtunk. Ezt követően egy porchártyához hasonló szövet foglal helyet és ezután következnek a porc-szigetek, amelyek a szivacsos csontállomány gerendáin ülnek. Ha összehasonlítjuk ezt a képet a korábbi és későbbi fejlődési állapotokkal, megállapítható, hogy a porcogó első megjelenése a sarjszövet azon rétegében található, ahol a sarjszövet a csontgerendákkal határos. Innen kezdve terjed azután a porcképződés ki a felszín felé. Az ok-okozati viszonyokat kutatva, a porcogó kifejlődését a következőkben vázolhatjuk: A szemben fekvő ízületi felszín felől beható nyomás maximuma ott található, ahol a lágy felszínt érő nyomás a kemény csontba ütközik. A maximum ezen pontjától a nyomás a felszín felé egyre csökken. Ehhez azonban meg kell jegyezni, hogy közvetlenül a felszínes zónát a nyomóerőn kívül kifejezett csiszolóerő (húzó- és nyiróerő) éri. Ezen



3. ábra. A lefűrészelt térdízületi felszín helyén megmaradt szivacsos csontállomány felületét sarjszövet vonja be (11 nappal a műtét után)



4. ábra. Előbbihez hasonló sarjadzó csontfelszín a nyomás és csiszolás hatására lesimul. A sarjszövet mélyén porcszövetek kezdeménye tűnik át (26 nappal a műtét után)

határzónától eltekintve, a sarjszövet felső szakaszán tág hajszálereket találunk (lásd az 5. ábrát), tehát ott, ahol a nyomás kicsi. Itt ugyanis az érfalon belüli nyomás még nagyobb, mint a szembenfekvő ízületi felszín felől beható nyomás. Mélyebbre hatolva (lásd az 5. ábra középső szakaszát) a nyomás már fokozódik, összenyomja az ereket és megnehezíti a vérkeringést. Egy még mélyebb rétegben a külső erő okozta nyomás már olyan nagy, hogy az erekben uralkodó belső nyomást nyilván felülmúlja; ezáltal az erek beszűkülése, majd elzáródása következik be. A sarjszövet mélyén mutatkozó ezen vérkeringési zavar a mélyebb rétegben helyi anoxaemiát és a sarjszövet anoxiáját hozza létre. Ezáltal a sarjszövet ezen szakasza rossz táplálást kap: bradytroph szövetté változik. *Sylvén* (62), *Favilli* (17), *Schwarz* (59), *Schwarz* és *Dettmer* (60), valamint a saját készítményeinkből megállapítható hogy bradytroph helyeken (köldökszinór, porcogó, szaruhártya, sclerotikus érfal stb.) polymer-polysaccharidák képződnek. A szövetek az eddigi oxidációs anyagcseréről az anaerob glycolysis anyagcserére térnek át. Az ismert polymer-polysaccharidák egyike a chondroitinsulfát: a porcogónak egyik jellegzetes építőköve. A bradytroph szöveteket különböző módon lehet kimutatni. Így ezek *Ebner* szerint toluidinkékkel metachromatikusan vörösre festődnek. Praeparatumainkon a sarjszövet legalsó zónája borvörösnek mutatkozott. Az alkalmazott egyéb histochemiai festések, így a savanyú és neutrális polysaccharidákat szimultán feltűntető Ritter-Olesonféle festés is egyértelműen mutatta ki a polymer-polysaccharidák képződését.

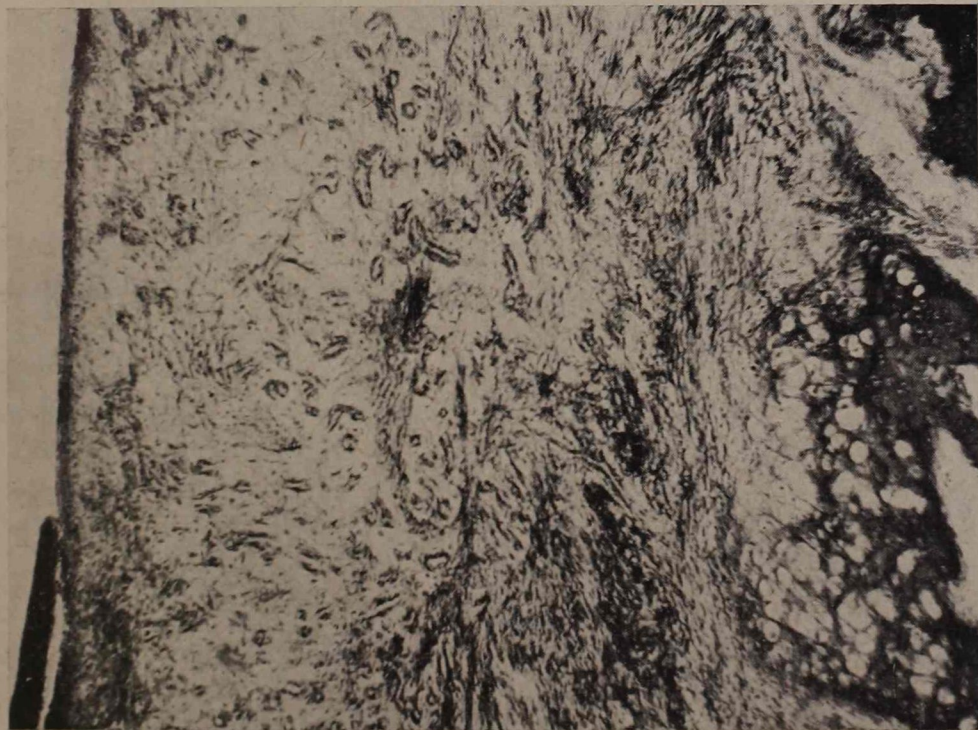
Ezen szöveti képből, ill. képek sorozatából a porcogó oki keletkezésére vonatkozólag a következő feltételezésre jutottunk: 1. Az érdús sarjszövetre, 2. fokozódó nyomás hat, 3. a nyomás érszűkületet okoz, 4. fokozódva: elzáródást, 5. ez utóbbi következményes szöveti anoxiát, 6. így a sarjszövet mélyén fekvő réteg bradytrophá válik, 7. a bradytroph szövet az eddigi oxidációs anyagcseréről az anaerob glycolysis anyagcserére tér át, 8. így polymer polysaccharidák képződnek: az adott esetben chondroitin-sulfát a porcogó fontos alkotórésze. E feltételezett folyamat a porcképződés oki keletkezésének biológiai magyarázatát próbálja adni.

Szövettani metszeteinken az eddig felsorolt módszereken kívül még más histochemiai módszerekkel is igyekeztünk követni a sarjszövet differenciálódását porcogóvá. E folyamat histochemiai és biochemiai részleteiről *Hadházy* és *Oláh* a Biológiai Társaságban beszámoltak. Valamennyi histochemiai módszer egyértelműen azt mutatta, hogy a sarjszövet mélyén megjelenő sziget valódi porcogó. *Hadházy* és *Oláh* kísérleti biochemiai módszerekkel is tanulmányozták a szövetek biológiai differenciálódását.

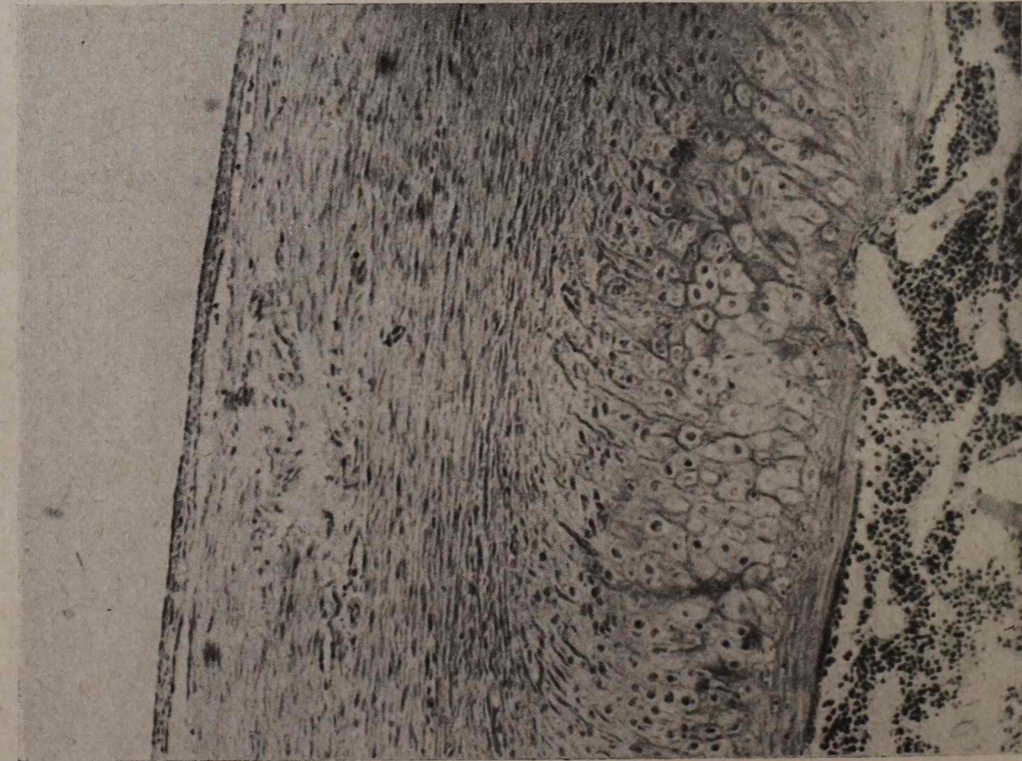
63. nappal a levésés után a sarjszövet jelentékeny része porcogóvá differenciálódott. A kisebb porcszigetek összefolynak, nagyobb, kb. babnyi porcos göbök keletkeznek. (Lásd a 6. ábrát.) E stádium szöveti képét a 7. ábra mutatja; alul jellegzetes porcszövet, ami a felszín felé rostos jellegűvé válik. Már csak néhány nyitott, vagy félig elzáródott hajszálér jelzi a korábbi sarjszövet helyét.



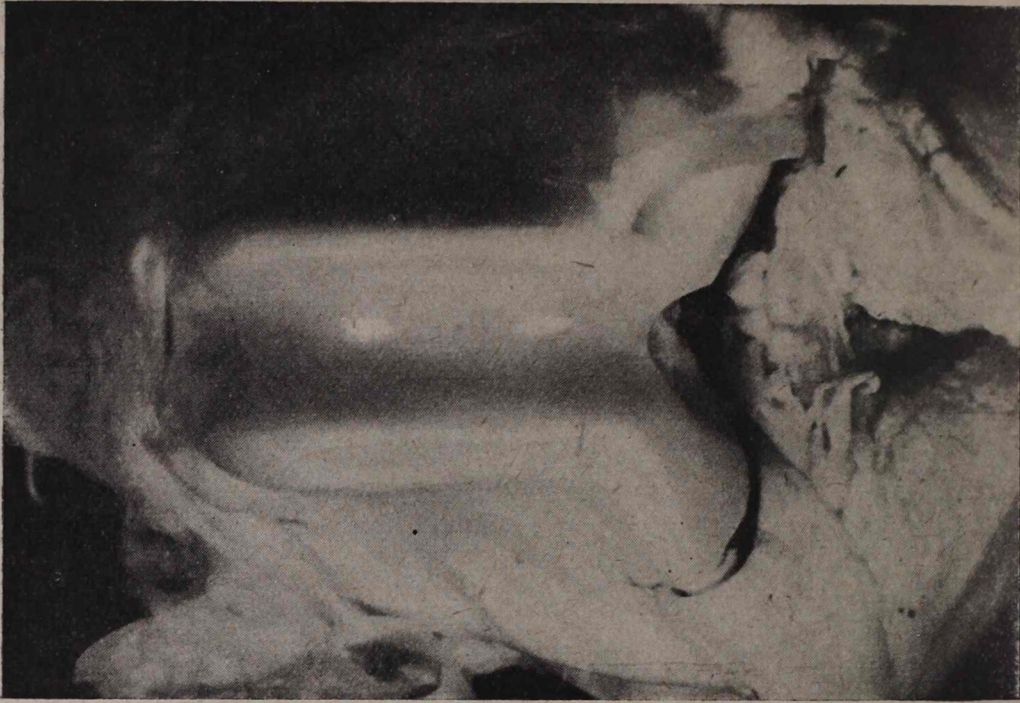
6. ábra. A sarjadzó csontfelszín a 63. napra már porcos jellegűvé differenciálódik. A felszín még göbös



5. ábra. A 4. ábrán látható sarjadzó csontfelszín szöveti keresztmetszeti képe. Sima felszín. A sarjszövet felső részén nyitott hajszálerek. Mélyebben a hajszálerek összenyomódtak, még mélyebben, a porcszíget közelében már elzáródtak. Alul, a legerősebb nyomás helyén, vagyis a csont határán újonnan képződött porcóc látható

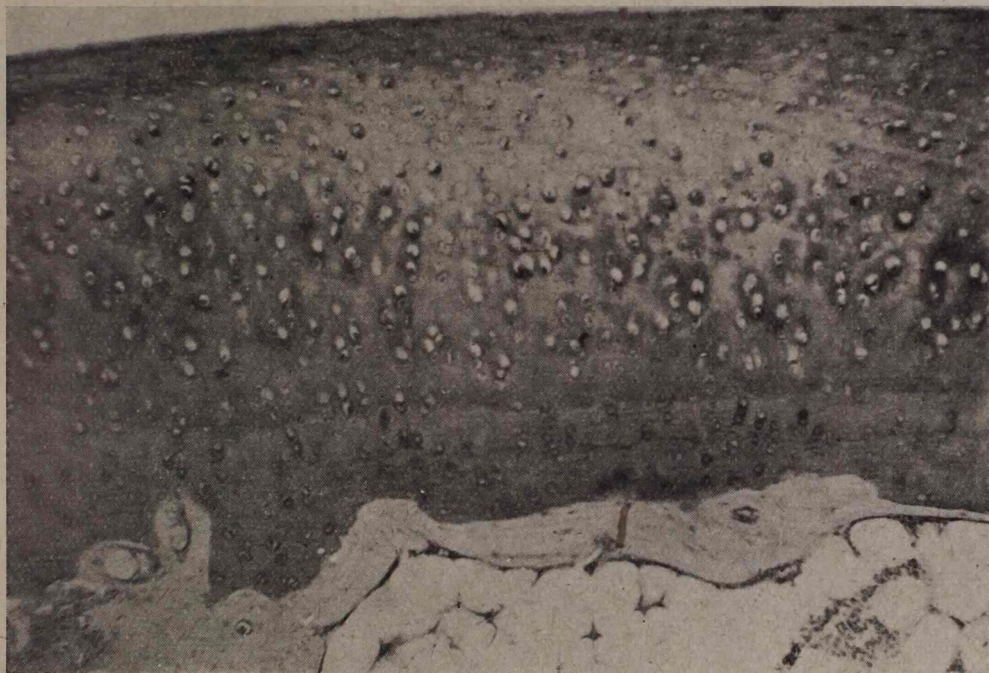


7. ábra. Az előbbi képen látható kialakuló ízületi felszín szöveti képe. A csontlemezen porcosó ül, ami a felszín felé rostos szövetbe megy át. Már csak néhány nyitott hajszálér látható



8. ábra. A műtét utáni 692. napra a nyomás és csiszolás hatására kifogástalan új ízületi felszín differenciálódott

A porcogó rostos jellege összefügg a kialakuló ízületi felszín göbös voltával. A felszínt érő erő egyenlőtlenül éri a göböket, nyíró hatást fejt ki rájuk és ez okozza a porcogó rostos jellegét. Ez az állapot — a gyógyulás, ill. a szöveti kialakulás menetétől függően — igen sokáig fennmarad. A porcos göbök közötti sarjszövettel kitöltött árkok egy—másfél évig is fennmaradnak. Amint ezek az árkok kitelnek és az ízületi felszín egyenletesen simává válik, úgy változik meg a beható erő jellege és ennek megfelelően alakul át a korábban még rostos jellegű porcogó üvegporccá. A 8. ábrán látható újonnan képződött ízületi fel-



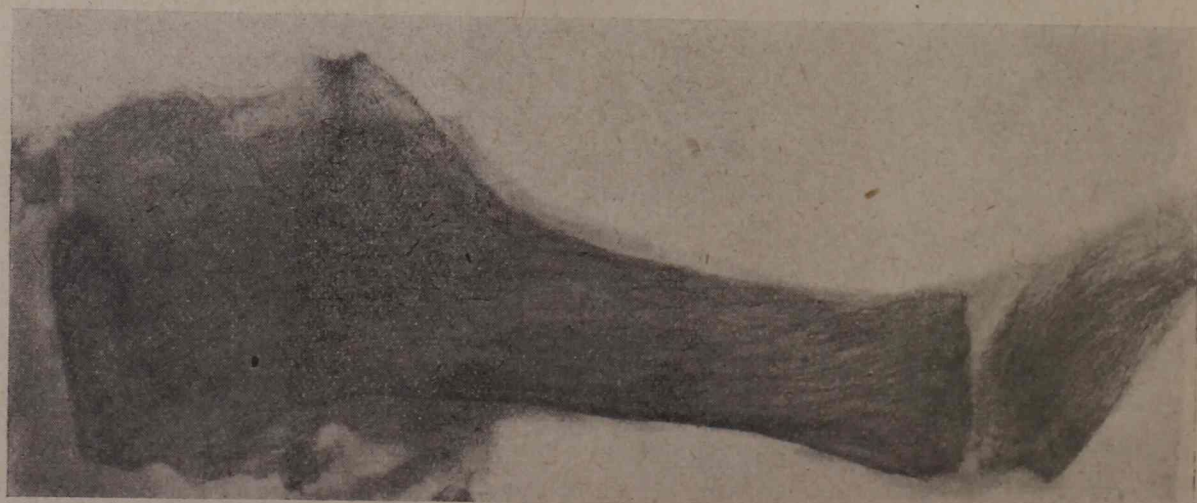
9. ábra. Az előbbi képen látható újonnan képzett ízületi felszín szöveti képe: hyalin porcogó

szín 692 nappal a levésés utáni állapotot tükrözi vissza. Itt valóban az ízületi felszín teljes újonnan képződését látjuk; az ízület különleges alakja árulja csak el annak újonnan képződött voltát. Az egyik condylus aljából kimetszett szöveti kép (9. ábra) meggyőz bennünket arról, hogy itt valódi, histochemiai módszerekkel is identifikált üvegporc képződött.

Ezen kísérleti sorozaton kívül emberi anyagra vonatkozólag is van tapasztalatunk. Bemutatásra kerül egy kezelés nélkül maradt ulna-törés, az ulna középső harmadából (10. ábra), aholis teljes új ízület alakult ki. Ennek képe a 11. ábrán látható (ezen anyagot *Zalka* prof. úrnak köszönhetem). Ezen újonnan alakult ízületben synoviális gomolyok is képződtek — ugyancsak az új funkció hatására. További emberre vonatkozó tapasztalat *Pap Károly*val Debrecenben folytatott ízületképzési kollaborációnkból adódott. Ezen anyag ismertetésére más alkalommal kívánunk kitérni. Itt csak annyit, hogy az ember regenerálódó



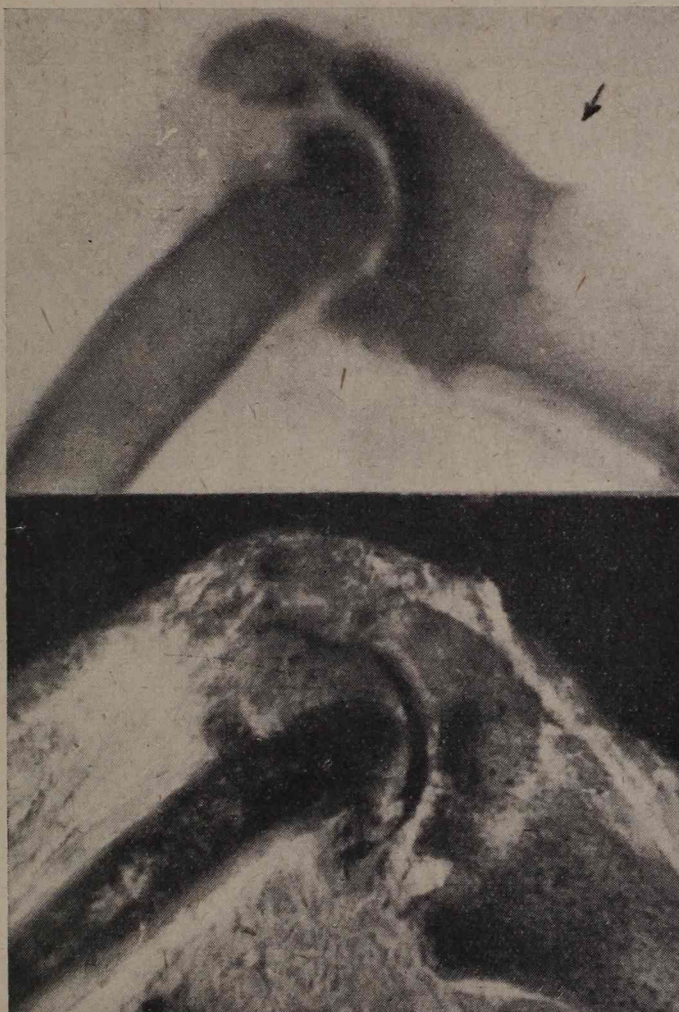
11. ábra. Az előbbi képen látható újonnan képződött ízület átnézeti szöveti képe



10. ábra. Nem kezelt emberi ulnatörés után új ízület képződött az ulna felső és középső harmadának határán

és neodifferenciációs képessége nem marad el lényegesen kísérleti állatainké mögött (lásd a 11. ábrát).

Felmerül még a kérdés, hogy egy ízületi felszínnek a korábbi helyen való újdonszerveződése mellett képesek vagyunk-e a szervezetet arra is készíteni, hogy új helyen és teljes ízületet alakítson ki minden alkotórészével együtt. Erre vonat-



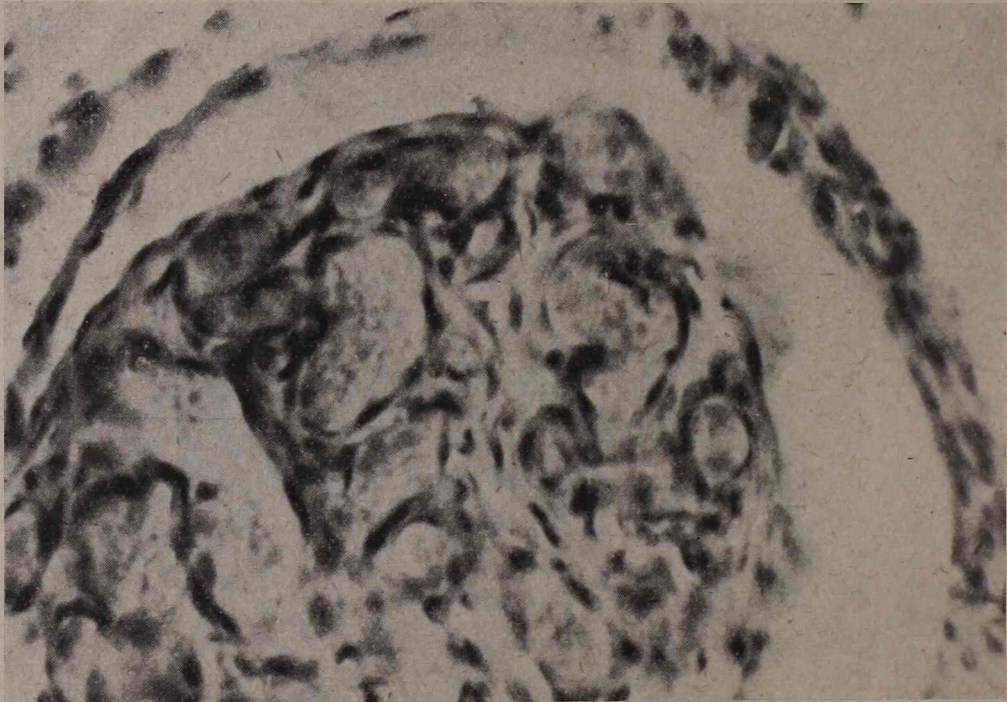
12. ábra. Kifejlett kutya térdízületének kompressziós arthrodézisével egyidejűleg a térdnél magasabban új ízületet képeztünk. A funkció igen jó volt. 4 évvel és 10 hónappal a műtét után. Alatta ugyanazon ízület megnyitva (Krompecher és Puky)

kozólag adat gyanánt szolgálhat a 10. és 11. ábrán bemutatott emberi esetünk, valamint a következő fejezetben ismertetésre kerülő kutyakísérletünk.

7. Kutya térdízületében kompressziós arthrodézist hoztunk létre, aminek következtében porcos kallusz és azt követően csontos egybeforradás jött létre. Egy ujjnyival magasabban új ízületet alakítottunk ki és az utókezelés során itt az enyhe összenyomás mellett a sarjadzó felszíneket egymáshoz képest mozgattuk is. Ezen funkció hatására jól működő ízület fejlődött ki annak minden

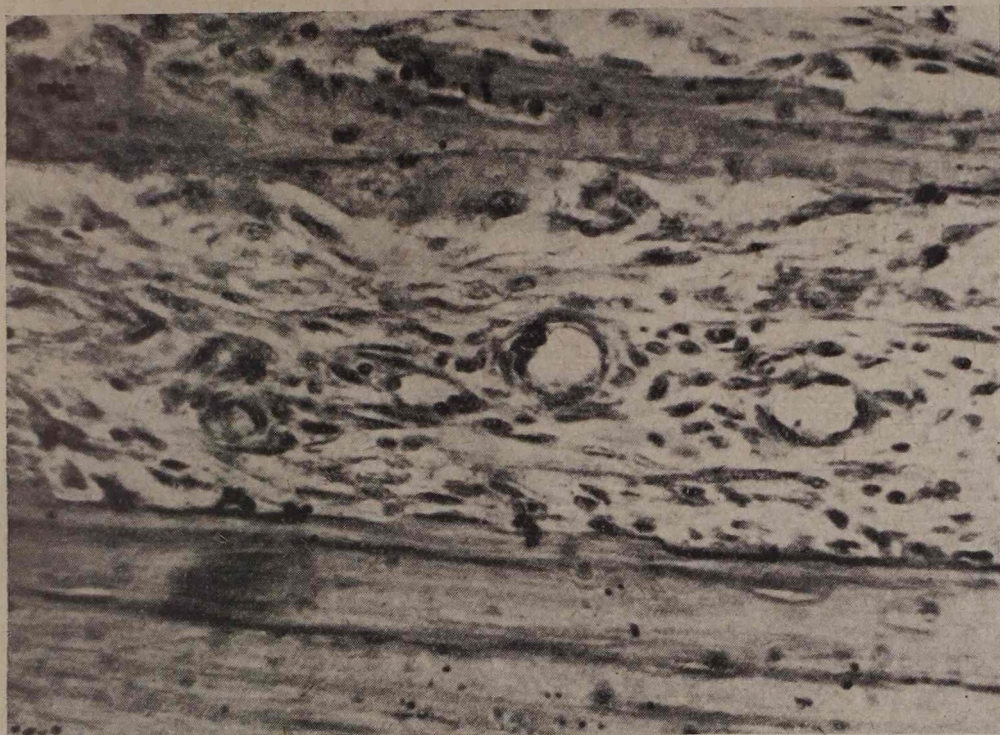
alkotórészeivel együtt : porcós ízületi felszín, ízületi tok szinoviális hárttyával és gomolyokkal (12. és 13. ábra). A funkció helyreállása a negyedik hónap után következett be és a kutya ezen újonnan képezett térdízületével sántítás nélkül tudott futni a műtéttől számított közel 5 évig, amikor is a térdízület makro- és mikroszkópos feldolgozásra került (*Krompecher és Puky*) (39).

8. A *csonthártya* szerkezetét képesek vagyunk a funkció befolyásolásával megváltoztatni. *Fokozott funkció* (aktivitások hipertrofia) révén fokozni tudjuk a csonthártya *osteoblastikus csont-építő* tevékenységét. Az ilyen csont-

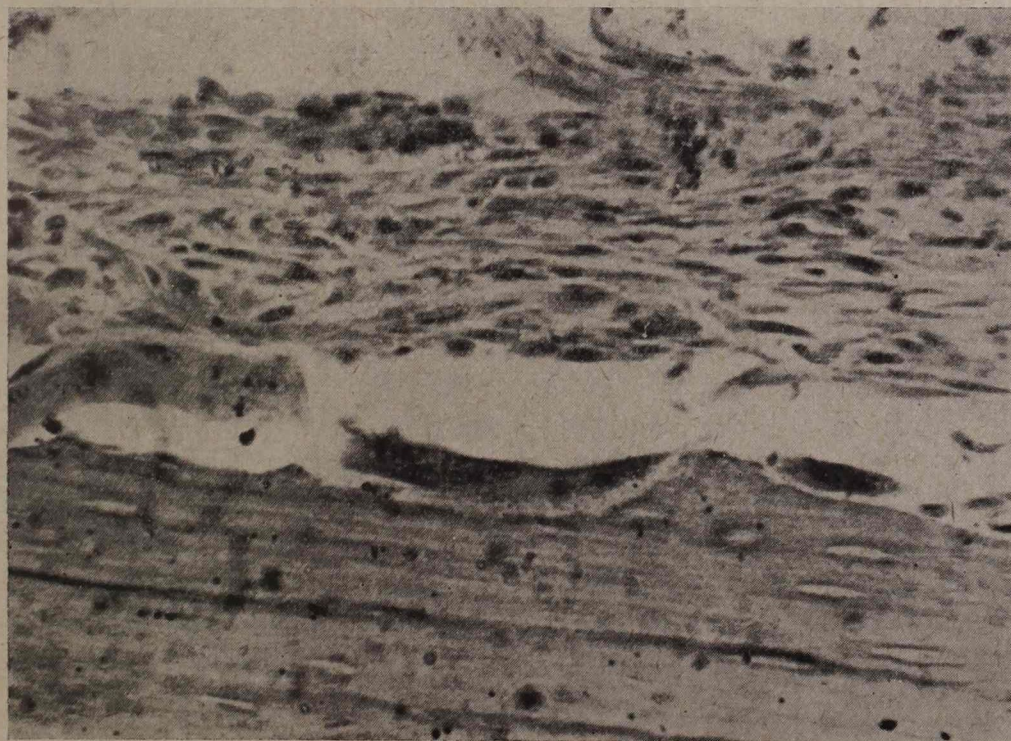


13. ábra. Szinoviális gomolyrészlet az előbbi képen látható újonnan képződött ízület tokjának felső áthajlási redőjéből

hártya — mivel kötőszöveti rostjai a csontépülés során beépülnek a csontba — szorosan és levonhatatlanul rögzül a csontos alathoz (14. ábra). — A végtag *tartós nyugalombahelyezésével* (inaktivitások atrofiával) viszont (pl. gipszkötésben) a csonthártya sejtjei csontlebontó *óriássejtek*ké, *osteoklastokká differenciálódnak*, amelyek a csontot lebontják. Az ilyen csontlebontó tevékenységű csonthártya könnyen levonható a csonttól, mivel az osteoklastok lakunákat vájnak a csont felszínébe és így megszakadnak a csonthártyát a csonthoz fűző rostos kapcsolatok (15. ábra). — Ha a funkció ismét fokozódik, a csonthártya visszanyeri eredeti *osteoblastikus csontépítő* tevékenységét. Így, a funkció befolyásolásával képesek vagyunk a csonthártya képét és működését minőségileg (*osteoblastikus csontépítés — osteoklastikus csontlebontás*) megváltoztatni (*Krompecher* 1951) (42). Ez a felismerés hasznosan alkalmazható a csonthártya transzplantatioja során : gondunk kell legyen arra, hogy az átültetendő



14. ábra. Építő aktivitású osteoblastikus tevékenységű csonthártya



15. ábra. Lebontó aktivitású osteoklastikus tevékenységű csonthártya

csonthártyát — ha attól csontépítő tevékenységet várunk — építő aktivitási helyről vegyük; (a nyugalomba helyezett, csontlebontó tevékenységű csont-hártya ti. az átültetés után is folytatni fogja a csontlebontást (*Krompecher, Dobi és Cseppentő*) (43).

9. Csirkeembryo pulzáló szívtenyészetének kinövési zónája intermittáló húzásnak (rángatásnak) lett kitéve. *Ennek következtében rugalmas rostok képződtek* — feltéve, ha számos egyéb feltétel (embryokivonat stb.) is biztosítva volt. *Lelkes és Karmazsin* (1955) (50) megismételve és tovább építve *Bloom* (1930) (8) kísérleteit, kísérletileg határozták meg az elasticaképződés fő oki tényezőit. — Az elasticaképződés és a pulzáció közötti kauzális összefüggés világosan kifejezésre jutott korábbi histogenetikai munkákban (*Krompecher* 1928) (26, 27), majd kidomborított artériák, vénák és nyirokerek összehasonlító szövetfejlődéstani vizsgálata alkalmával (*Krompecher* 1940) (38). Az ilyen histogenetikai bázisra épített experimentális munka (*Lelkes és Karmazsin*) (50) a kísérlet bizonyító erejével hat.

10. Ha egy izomrészlet — harántirányban elforgatva egy izomban — az utóbbira, a regeneráció során, oldalról húzóhatást gyakorol, akkor az újonnan kialakuló izom morfológiailag *szívizomszerű alakot* ölt (*Goertler, K.* 1935) (22).

Hámszövetekre vonatkozóan is adódtak új eredmények:

11. A glans penis többrétegű háma — ha azt a preputium takarja — elzsírosodik (28, 29). Circumcisio esetén a többrétegű laphám sejtjeinek differenciálódása módosul: a stratum granulosumban zsírszemcsék helyett és a felsőbb rétegben *az elfaggyúsodás helyett az elszarusodásra* jellemző keratohyalin szemcsék, a stratum lucidum és a keskeny str. corneum jelennek meg (*Krompecher* 1932). (29). E folyamat fordítottja volt demonstrálható a tonsillák kriptáiban, aholis — ha a mandula duzzadt volt — a lakunák többrétegű laphámja részlegesen elzsírosodott (*Krompecher és Némái* 1934) (32).

12. Patkány ureterét bevezetve a tubába, annak *egysoros hengerháma* — az új funkciónak megfelelően — *urotheliummá* alakult át (*K. H. Lange* 1938) (49).

13. Egy extrapleurális pneumothorax falát bevonó *sarjszövet sejtjei* tonofibrillákat tartalmazó *mesothel sejtekké* alakultak át (*v. Gehlen*, 1939) (20).

14. Az oesophagus embryonális kialakulása során *Ivey és Edgar* (1952) (25) azt találta, hogy az ott korábban helyetfoglaló csillangós hengerhám akkor alakul át többrétegű laphámmá, amikor a kifejlődő körkörös izomzat redőkbe szedve a nyálkahártyát a hámmal bevont felszíneket egymásnak nyomja. *Barcsa és Mohácsi* (1954) (3), akik fenti szerzőktől függetlenül erre az eredményre jutottak: kikelt csirkék egyik csoportját durvaszemű kukoricadarával etették, a másik csoportot pedig a begybe vezetett szondán át táplálták, jellegzetes különbséget találtak a nyelőcső hámban és a mirigyekben.

15. *Holmgren* (1921—22) (23) azt a megfigyelést tette, hogy a *vékonybél* — ha az ileum anus praeternaturalis gyanánt ki volt varrva — a *vastagbél*

szerkezetéhez hasonlóná vált. *Zakariás* (1952) (67) kimutatta, hogy a rectum hengerhámmal bevont nyálkahártyája — ha azt előrehúzták az anális sphincterbe *Whitehead* módszere szerint — szigetekben a *többrétegű laphám* képét mutatta.

16. A *sectio caesarea* alkalmával nyert *amnionhám*, eredményesen beültetve a nő szervezetébe hüvelypótlás céljából, *többrétegű laphámmá* differenciálódva a normális hüvelyhám struktúrájához vált hasonlatossá és benne glycogen szemcséket is ki lehetett mutatni (*Burger Károly* 1937, 47). (9, 10, 11.)

Ezen összeállítás nem teljes. Bizonyára van olyan kutatási eredmény, ami idevág és ezen idevágó adatok feltárására kérem a kutatók segítségét.

Ezen eredmények elérésében elsősorban biofizikai, funkcionális és környezeti hatások szerepeltek. Ezek mellett azonban a biokémiai hatásoknak is megfelelő szerepet kell tulajdonítani. Irányítsuk most azonban figyelmünket azon szövetdifferenciálódási esetekre, amelyekben a direkt biokémiai, ill. hormonhatásoknak specifikus szerepe volt. E téren figyelemre méltó *Chevremont* (13) munkája, akinek sikerült *cholin* hatására *histiocyta irányú* differenciálódást elérni. Kiemelkedő eredmények a hormonális hatásra végbemenő sejtdifferenciálódás terén a *corpus luteum* és a *folliculus hormon* hatásának megismerése (*Allen és Corner* (1), *Allen és Doisy* (2), *Butenandt* (12) stb.), miszerint az uterus nyálkahártya ismert ciklusos sejtváltozásai beavatkozásunktól függően létrehozhatók.

Ebbe a csoportba tartoznak *Fell* (19) és *Fell és Mellanby* (18) A-vitaminnal végzett in vitro kísérletei, amelyek során A-vitamin túladagolásával a hám elszarusodása helyett azoknak szekretáló hatását tudta elérni, sőt olykor csillangós hám differenciálódását is észlelte. Utalást kell tennünk végül *Paul Weiss* (65) idevágó munkájára, aki összefoglalta a sejtdifferenciálódás oki tényezőinek mechanizmusát.

Ide kell sorolnunk végül azokat a vizsgálatokat, melyek a *funkciónak* a transplantált szövetekre való hatását mutatják ki. *Pap és Krompecher* (1954) (54) kimutatták, hogy a transplantált szivacsos csontállomány funkció nélkül felszívódik, viszont adaequat funkció mellett beépül. *Krompecher, Dobi és Cseppentő* (1954) (43) rámutattak arra, hogy csonthártya-autotransplantatumok esetében ugyancsak a funkció szabja meg a csonthártya minőségi funkcióját (lásd a 8. pontot). *A funkciónak a transplantáció terén* megnyilvánuló szerepét *Krompecher és Lelkes* (48) 1955. évi Pathológus-Nagygyűlési referátuma összefogóan taglalja.

A felsorolt adatok azt mutatják, hogy a szervezet képes helyileg új, mégpedig minőségileg új inger hatására — ha az ingert biológiailag alkalmazzuk — adaequat új szövetek kialakulásával felelni. Követve ezen újonnan kifejlődő szövetek histogenesisét nyilvánvaló, hogy az új inger a regenerációs blasztéma differenciálatlan sejtjeire hatott és ezek a differenciálatlan sejtek alakultak ki az új funkciónak megfelelő sejtekké — olyan sejtekké, amilyenek azon a helyen előbb

nem voltak. Itt tehát nem szólhatunk regenerációról, mert hiszen nem az ott előbb is meglevő sejtek képződtek újra, hanem *neodifferenciációról* kell szólnunk, mivel az ott levő tartaléksejtekből azon a helyen új szövet differenciálódott. — Tekintettel pedig arra, hogy a sarjadzó, differenciálódó szövetekre ható funkciót magunk vagyunk képesek megszabni, — pl. a műtéti utókezelés során — módunk van így arra, hogy a szervezetet bizonyos szövetféleségek kialakítására tervszerűen magunk készítsük. Ennek egyik példája az ízület kialakítása. A szövetek és sejtek biológiájának alapvető kérdéseit vizsgálva, felmerülhet a kérdés, hogy van-e összefüggés a *sejtfunkció és a sejtoszlás formája, ill. lényege között*? E probléma megtárgyalása meghaladná e tanulmány kereteit, miértis meg kell elégednünk e helyen egy irodalmi (tankönyvi) utalással (*Rauber-Kopsch* 1952), miszerint magasdifferenciáltságú sejtek specifikus funkciója mellett amitotikus oszlás található, míg a még differenciálatlan és specifikus funkció nélküli sejtek mitotikusan oszlanak (*Krompecher* 1937 és *Pfuhl* 1938, *Flemming és Ziegler* 1896, bővebben lásd ott). — A funkció szélesebb fogalmán belül a biológiai energetika szempontjából is igen fontos, hogy a sejtek milyen irányú és milyen mérvű differenciálódást érnek el, vagyis hogy milyen struktúrájukká alakulnak, mert — amint erre *Ernst* (16) 1929-ben rámutatott — pl. a tápanyag lebontásakor keletkezett energia felhasználódása — nagymértékben függ attól a struktúrától, ahol és attól a módtól, ahogyan a tápanyag lebontásra kerül. *Ernst* megállapítja tehát a struktúra és az energetika összefüggését és azt, hogy a struktúra mindig bonyolultabb lesz a phylogenesis folyamán. Ezen összefüggés megállapításán túlmenően most már olyan vizsgálatokra van szükség, amelyek a struktúra és a biológiai energetika *változásainak* ugyanazon individuumon belüli kölcsönös megváltoztatására vonatkozóan mutatnak ki szoros ok-okozati összefüggéseket.

Érintenünk kell az *öröklődő faktorok* és a *funkció*, illetve a *környezeti hatások kölcsönös szerepét*. Az öröklési tényező az, ami a lehetőségek keretét megadja. (Ezen belül pl. képes az emberi sejt csont, porc, izom stb. differenciálódásra, de pl. sem chitin, sem chlorophyll kialakítására nem nyújt lehetőséget a bennünk rejlő öröklési faktor.) *Ezen öröklött kereten belül a szövetdifferenciálódás realizálódására nézve* — a fenti kísérletek tanúsága szerint — *a funkcionális tényezőknek a döntő hatásával számolnunk kell*.

Vessük fel ezután a kérdést, hogy egy minőségileg új funkció alkalmazásával képesek vagyunk-e a szervezetet egy — azon a helyen új minőségi szövet kialakítására készíteni, vagyis: *van-e kvalitatív adaptáció*. Egy további kérdés, hogy ha van, rendelkezésünkre áll-e kellő bizonyító anyag arranézve, hogy a kvalitatív adaptációt a biológiai módszerekkel elérhető jelenségnek tartjuk, ne pedig csak kivételes, egy vagy két szövetféleség esetében és ott is csak ritkán előforduló talán csak mikroszkópos dimenziójú rendkívüli jelenségnek minősítsük.

Az utóbbi 22 év alatt 3 európai országban következetességgel előrevitt kutatómunkánk során 10 szövetféleségre nézve sikerült a kvalitatív adaptáció

lehetőségét kimutatni, amihez két esetben más országban helyben maradt volt munkatársamnak (Gehlen, Zakariás) egy-egy önállóan kidolgozott esete kapcsolódik. Ezekhez sorolható egy magyar szerző eredeti munkája (Burger Károly) és az irodalomból vett négy olyan kísérleti leírás, vagy lelet (Goerttler, Lange, Ivey és Edgar, Holmgren), ami tartalmánál és eredményénél fogva ide tartozik. Kiegészítésül még annyit, hogy eredményeinket számos külföldi kutató megerősítette és ugyanúgy mi is meg tudtuk erősíteni, sőt tovább fejleszteni (Barcsa és Mohácsi) külföldi szerzők (Ivey és Edgar) idevágó leletét.

A 16 féle szöveten mutatkozó eredmény egyértelműen adja meg a választ, hogy *qualitatív szöveti adaptáció van*. Az eredmények száma, a neodifferenciálódott ízület felszínén látható, megfogható mennyiségű és mikroszkópi szerkezetében jól látható hyalin ízületi porc pedig azt demonstrálja, hogy ez az eredmény korántsem teoretikus jellegű vagy csak mikroszkópos mennyiségű, hanem való és megfogható eredményeket ad, mégpedig a szövetek elég széles skáláján. — De tekintsük meg az eredmény mellett azon szövetek sorát is, amelyekben eddig ilyen eredmény *nem* született; izom, ideg stb. Így látnunk kell, hogy eredmény van, az pozitív, megfogható, de az előttünk álló feladathoz képest még csak a megindulást jelenti.

Megítélésem szerint a rendelkezésünkre álló anyag kellő alapot nyújt a *qualitatív adaptáció fogalmának bevezetéséhez, leírásához*, és az e téren eddig elért eredmények felméréséhez. *Qualitatív adaptációnak azt a jelenséget nevezzük, aminek a során a szervezet egy biológiailag azon a helyen új inger hatására — azon a helyen új szövet kialakulásával felel, vagyis ha neodifferenciáció megy végbe. E megállapításra 16 szövetféleség kialakulása vezetett.*

Az eddigi eredmények megállapítása után elengedhetetlenül szükséges a *még előttünk álló feladatok felvázolása*. Reményeink szerint egy olyan probléma, ill. feladat előtt állunk, ami mind teoretikusan, mind pedig az orvosi gyakorlat számára sok pozitív eredményt hozhat: *teoretikusan a histogenesis kauzális-funkcionális megértését, az orvoslásban pedig elsősorban az orthopaedia, a rehabilitációs sebészet területén egyes hiányzó szövetek pótlását*, aminek a terén eddig a már szervnek is minősíthető ízületig is sikerült eljutnunk. További perspektívát látunk a transplantáció terén is azáltal, hogy az átültetett szövet megtartását tudjuk lehetővé tenni azáltal, hogy helyileg alkalmazzuk a transplantált szövet kialakulásának megfelelő funkciót. — *Mik a határai a qualitatív adaptációnak?* Normális viszonyokat tételezve fel: nyilván a szervezet sejteiben rejlő (46), elsősorban öröklött tényezők által megszabott összetételű élő anyag fogja a keretet megszabni. Nyilvánvaló, hogy emberi szövetek önmagukban — adott hormonális, enzimikus berendezettségük mellett — pl. sem chitin, sem halpikkely, sem elektromos, vagy világító szerv kialakítására nem lesznek készíthetők. Az emberi szervezetben rendkívüli körülmények között, ill. daganatképződés során mutatkozó képződmények utalnak arra a határra, amin belül szövetek, képződmények, ill. szervek kialakítását célozhatjuk.

Ezen eredmények elérésében az analízis módszerével dolgozva a szóban forgó szövet kialakulását, embryonális és postembryonális *histogenesisét* kezdtük vizsgálni, majd a *kifejlődött szövet szerkezetét és működését analizáltuk*. Ezután a szóban forgó szövet *regenerációját* vizsgáltuk. Sok esetben még előzetes *kísérletes* vizsgálatokat is végeztünk a szóban forgó szövet plaszticitásának vizsgálatára, sőt — igyekeztünk átfogó képet nyerni az egyes szövetek kialakulási feltételeiről — egyes *patológiás szövetképződési* folyamatokat is figyelembe vettünk. — Miután így az *analízis módszerével* igyekeztünk többoldalúan megismerni — az oknyomozó és működéses szemlélet szerint — a szövetek kialakulásának mikéntjét és okozati összefüggéseit, — az *analízisek* során megszerzett biológiai tudásanyagot felhasználva — fogtunk bele a differenciálódás szempontjából indifferens állapotban levő regenerációs blastéma differenciálódásának tervszerű irányításába; ennek során *egyes szövetek biológiai szintézisét értük el*, sőt az újonnan kialakult ízület esetében egy többféle szövetből felépített mesenchymalis szervnek a *szintéziséig* is eljutottunk.

Összefoglalás

16 szövetféleség kísérleti biológiai kialakításával elért eredmények azt mutatják, hogy a szervezet képes — *egy minőségileg az adott helyen új funkcióra*, ha azt biológiailag adagoljuk — a beható funkcióhoz adaequat *új szövetet kialakítani*. E tervszerűen végzett kísérletek eredményeként sikerült több szövetre nézve a szervezeten belüli szövetkialakítás reprodukálható módját megtalálni. E munkával kimutatható volt, hogy *az eddig ismert kvantitatív adaptáció mellett a szervezet kvalitatív adaptációra is képes*.

Qualitatív adaptációnak ezek szerint azt a biológiai folyamatot nevezzük, aminek során a szervezet, egy biológiailag azon a helyen új funkcióra, azon a helyen új szövet kialakításával felel. Követve ezen újonnan kialakuló szövetek differenciálódását histogenetikai kialakulásukban, világos, hogy *az új funkció a regeneráció során* megjelenő differenciálatlan sejtekre hatott. *Minthogy az így kidifferenciálódó sejtek* semmiképpen sem lépnek hasonló differenciáltságú idősebb sejteknek a helyébe, hanem a szóban forgó helyen *minőségileg új sejt-féleségként jelentkeznek*, ezt a folyamatot nem nevezhetjük regenerációnak, hanem *neodifferenciációnak*.

Gyakorlatilag fontos, hogy magunk vagyunk képesek a funkciót megváltoztatni, megszabni, pl. a műtéti utókezelés során. Evvel — a most elmondottak alapján — képesek vagyunk a szóban forgó hely viszonylatában újirányú differenciálódásra készíteni a sejteket, illetve szöveteket. Ezt világosan lehet demonstrálni több szöveti csoportba tartozó sejten, illetve szöveten. E kísérleti munkák eredményeképpen lehetségessé vált a szervezetet arra készíteni, hogy a minőségileg új funkcionális igénybevételre az alább felsorolandó, helyileg új szövetféleségeket termelje ki: kollagen rostos kötőszövet, hyalin

porcogó, inszövet, rostos porcogó, rugalmas rostok, ízületi felszín, teljes új ízület, szinoviális gomolyok, specialis hámdifferenciálódás stb. E munka részletesebben tárgyalja a kísérletes ízületképzés folyamatát és felvázolja a porcogó sarjszövetből történő kialakulásának menetét és feltételezett ok-okozati összefüggéseit: a csontgerendáknak nyomott sarjszövetben a legerősebb nyomás helyén (vagyis a csontgerendák szomszédságában) a sarjszövet hajszálerei összenyomódnak, beszűkülnek és elzáródnak. Az így keletkezett szövettáplálási hiány (bradytrophia) következtében az eddig oxydációs anyagcseréjű szövet az anaerob glycolysises anyagcserére térvén át polymer polysaccharidák képződnek, nevezetesen itt chondroitin sulfát, ami a porcogó alapanyaga. Mindezeket a felsorolt szöveteket (így az ízületet is) a szervezet oly helyein sikerült kialakításra bírni, ahol korábban ilyen szövet nem volt, vagy speciális kezelésünk nélkül nem fejlődött volna ki, hanem ezen szövetféleségek kialakulását adaequat, functionális postoperatív kezelésünk eredményeként látjuk megjelenni.

Az adaequat szöveti funkciónak a transplantáció terén is jelentős, bizonyos vizsgált esetekben a *transplantatum megtartása* szempontjából döntő szerepe van.

A functionális és oknyomozó szemlélet szerint *fejlődésében, kifejlett állapotú változásaiban, regenerációjában, egyes kóros fejlődési formáiban, valamint kísérleti körülmények között* — tehát többoldalúan az analízis módszerével vizsgálva a szövetek kifejlődését, sikerült — az így nyert tudásanyag felhasználásával — egyes esetekben a szervezeten belül egyes magasabb differenciáltságú szövetek *biológiai szintézisét elérni*.

Ezek a kísérletek — ha lelkiismeretességgel, gonddal és szigorú kriticitással végezzük —

a *fejlődés* kauzális és funkcionális tényezőinek jobb *megértéséhez* vezetnek, megmutatják, hogy az emberi szervezet *regenerációs és neodifferenciációs képessége* sokkal *magasabb*, mint ahogy eddig gondoltuk, végül ezek a kísérleti eredmények felhasználhatók a *therápiában* is.

IRODALOM

1. Allen, E., Corner, G. W.: Physiology of the Corpus luteum: maintenance of Pregnancy in rabbit after very early castration by Corpus luteum extracts. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 27, 403 (1930).
2. Allen, E., Doisy, E.: An Ovarian Hormone. J. Amer. Med. Assoc. 81, 819 (1923).
3. Barcsa, A., Mohácsi, L.: Development of the Oesophageal Epithelium under Normal and Experimental Conditions. Acta Morph. Hung. Suppl. 4, 26 (1954).
4. Bautzmann, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Induktionsfähigkeit von Chorda und Mesoderm bei Triton. Roux Arch. 114, 177 (1928).
5. Benninghoff, A.: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Urban & Schwarzenberg, Berlin—München (1949).
6. Benninghoff, A.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss verschiedenartiger mechanischer Beanspruchung auf den Knorpel. Verh. d. Anat. Ges. Halle. 194 (1924).
7. Benninghoff, A.: Eröffnungsvortrag auf der 46. Vers. d. Anat. Ges. Leipzig, S. 6 (1928).
8. Bloom, W.: Studies on fibres in tissue cultures. II. Development of elastic fibers in cultures of embryonic heart and aorta. Arch. exp. Zellforsch. 9, 6 (1930).
9. Burger, K.: Mesterséges hüvelyképzés új módja. Orv. Hetilap, 81, 788 (1937).

10. *Burger, K.* : Künstliche Scheidenbildung mittels Eihäuten. *Zentralbl. f. Gynäk.* 61, 2437 (1937).
11. *Burger, K.* : Weitere Erfahrungen über die künstliche Scheidenbildung mit Eihäuten. *Zentralbl. f. Gynäk.* 69, 1195 (1947).
12. *Butenandt, A.* : Fortschr. in d. Biochem. d. Steroide insbesond. d. Sexualhormone. Veröff. d. Berlin. Akad. f. Aerztl. Fortbild. No 6. Verl. G. Fischer, Jena (1940).
13. *Chevremont, M.* : Le déterminisme de la transformation histiocytaire. Proc. 6th Internat. Congres f. Exp. Cytol. Stockholm, 1947. Exp. Cell Research Suppl. 1, 1949.
14. *Dobi, S. és Cseppentő, I.* : Előkezelt csontimplantatum sorsa a szervezetben. *Kísérl. Orvostud.* 7, 348 (1955).
15. *Dolgo-Saburov, B. A.* : A szovjet morphologia néhány kérdése Pavlov fiziológiai tanításának megvilágításában. *Orvosi Hetilap*, 92, 357 (1951). (További irodalmat lásd itt.)
16. *Ernst, J.* : Energetika és struktura a biológiában. *Orv. Hetilap* 73, 198 (1929).
17. *Favilli, G.* : Probleme der Mucopolysaccharide des Bindegewebes, der Schleimhautsubstanzen und ihre spezifischen Enzyme. *Wien. Klin. Wschr.* 405 (1952).
18. *Fell, H. B., Mellanby, E. M.* : Metaplasia produced in cultures of chick ectoderm by high Vitamin A. *Journ. of Physiol.* 119, 470 (1953).
19. *Fell, H. B.* : The Effect of Excess Vitamin A on the Differentiation of Chick Ectoderm in Culture. *J. Embryol. Exp. Morph.* 1, 287 (1953).
20. *Gehlen, H. v.* : Über das Verhalten des Bindegewebes an den Oberflächen künstlich geschaffener Körperhöhlen. *Verh. d. Anat. Ges. Budapest* S. 210 (1939).
21. *Goertler, K.* : Entwicklungsgeschichte des Menschen. Ein Grundriss. Springer, Berlin, Gött.—Heid. 1950.
22. *Goertler, K.* : Das quergestreifte Muskelgewebe unter dem Einfluss experimentell abgeänderter Funktionsbedingungen. *Verh. d. Anat. Ges. Jena*, S. 137, 1935. — *Verh. deutsch. Orthop. Ges.* 1935.
23. *Holmgren, E.* : Veränderungen in der Struktur des Menschendarmes in Zusammenhang mit kurativ angelegtem Anus praeternaturalis. *Anat. Anz.* 54, 365 (1921), 56, 449 (1922).
24. *Holtfreter, J.* : Differenzierungspotenzen isolierter Teile der Urodelengastrula, I und II. *Arch. Entw. mech.* 138 (1938).
25. *Ivey, W. D., Edgar, S. A.* : The Histogenesis of the Oesophagus and crop of the chicken, turkey, guinea fowl and pigeon, with special reference to ciliated epithelium. *Anat. Rec.* 114, 181 (1952).
26. *Krompecher, St.* : Die Entwicklung der Elastische Elemente der Arterienwand. *Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.* 85, 704 (1928).
27. *Krompecher, I.* : A rugalmas elemek fejlődése. *Magy. Orv. Arch.* 1928.
28. *Krompecher, St.* : Die Histologie der Absonderung des Smegma praeputii. *Verh. d. Anat. Ges. Lund*, S. 170 (1932).
29. *Krompecher, I.* : Az elzsírosodó többrétegű laphám. *Magy. Orv. Arch.* (1932).
30. *Krompecher, St.* : Die Entwicklung der Knochenzellen und die Bildung der Knochengrundsubstanz bei der knorpelig und bindegewebig vorgebildeten sowie der primären reinen Knochenbildung. *Verh. d. Anat. Ges. Würzburg*, S. 24 (1934).
31. *Krompecher St., K. Goertler* : Die Grundlagen einer experimentellen Gelenkbildung. *Verh. d. Anat. Ges. in Leipzig*, S. 43 (1938).
32. *Krompecher, J. Némai* : Epithelverfettung in den Tonsillenkrypten. *Monatschr. f. Ohrenheilkunde u. Laryngol-Rhin.* 68, 641 (1934).
33. *Krompecher, St.* : Experimentelle Beeinflussung der Art der Knochenbildung durch mechanische Einwirkungen. *Verh. d. Anat. Ges. Jena*, S. 138 (1935).
34. *Krompecher St.* : Die Entstehungsbedingungen des Faserknorpels. *Verh. d. Anat. Ges. Königsberg*, S. 229 (1937).
35. *Krompecher, St.* : Die Knochenbildung. G. Fischer, Jena (1937).
36. *Krompecher, St.* : Über die Bedeutung der direkten Kern- bzw. Zellteilung (Amitose), ausgehend von einer Betrachtung der histogenetischen Stammesgeschichte der betroffenen Zelle. *Z. Anat.* 107, 235 (1937).
37. *Krompecher, St.* : La formation experimentale de cellules granuleuses en differents tissus par le traitement postoperatoire. *Ctes Rendus de l'Assoc. des Anat. Budapest* (1939).
38. *Krompecher, St.* : Die Gefässwandentwicklung in kausal-histogenetischer und vergleichend-funktioneller Darstellung. *Zeitschr. f. Anat. Entwickl.* 110, S. 423 (1940).
39. *Krompecher, St., Puky, P., Gündisch, M., Székely, K.* : Izületképzés, EME. Kolozsvár (1943).
40. *Krompecher, I.* : A sejt- és szövetegység. *EME. Orv. Ért.* 58, 40—44, 1945.
41. *Krompecher, St.* : The effect of adequate physical influences on celldifferentiation in Mammals and in Man during Regeneration. Proc. 6th Internat. Congres Exp. Cytology, p. 522—24 (1947).

42. *Krompecher, St.* : The activity of the periosteum and experimental influences on it. *Acta Morph. Hung. 1*, 434 (1951).
43. *Krompecher, I.—Dobi, S.—Cseppentő, I.* : A csonthártya működésének kísérletes befolyásolása és transplantatiojának várható eredményei. *Debr. Orvostud. Egyet. Tud. Ül. Évkönyve*, 49 (1954).
44. *Krompecher, St.* : Beeinflussbarkeit der Gewebsdifferenzierung der granulierenden Knochenoberflächen insbesondere die der Callusbildung. *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.* 281, 472, 1956.
45. *Krompecher, St.* : La regeneration et neoformation experimentale des articulations. VI. Congrès fed. internat. d. Anatomie, Paris, 1955. Résumés des Commun. Masson, Paris, 1955 et C. R. d'Assoc. des Anat. 1956. p. 813—821.
46. *Krompecher, St.* : Fonction et Forme. Nouveaux points de vue et résultats dans l'adaptation fonctionnelle, régénération et neodifférenciation des tissus. VI. Congr. fed. internat. d'Anatomie, Paris, 1955. Résumés des Commun. p. 122. Masson Paris, 1955 et C. R. d'Assoc. des Anat. 1956. p. 799—812.
47. *Krompecher, St.* : Development of the connective tissue and its capacity of transformation. *Acta Morph. 4*, 113, 1954.
48. *Krompecher, I. és Lelkes Gy.* : A transplantatio aktuális problémái, különös tekintettel a funkció szerepére. *Orv. Hetilap*, 97, 485 (1956).
49. *Lange, K. H.* : Experimentelle Untersuchungen über funktionelle Anpassung und Epithelmetaplasie an den Uterushörnern und dem Samenleiter der Weissen Ratte. *Morph. Jahrb.* 82, 235 (1928).
50. *Lelkes, G., Karmazsin, L.* : Development of elastic elements in tissue cultures. *Acta Morph. Hung. 5*, 149 (1955).
51. *Mangold, H.* : Über formative Reize in der Entwicklung der Amphibien. *Naturwissen.* 20, 974, 1932.
52. *Nauck, E. Th.—Ploetz, E.* : Umwandelbarkeit von «Gleitsehnen in Zugsehnen» (und umgekehrt). *Verh. d. Anat. Ges. Königsberg*, S. 266 (1937).
53. *Needham, J.* : Biochemistry and Morphogenesis. Cambridge Univ. Press, 1950.
54. *Pap, K. és Krompecher, I.* : A kísérletes porcátültetés és jelentősége az ízületi plasztikában. *Debr. Orvostud. Egyet. Tud. Ül. Évkönyve*, 93 oldal (1954—55).
55. *Pauwels, Fr.* : Grundriss einer Biomechanik der Frakturheilung. *Z. Orthop.* 72, (Beil. H.) S. 62 (1940).
56. *Roux, W.* : Gesammelte Abhandlungen. Leipzig, 1895.
57. *Roux, W.* : Einleitung. Aufgaben der Entwicklungsmechanik. *Arch. f. Entw. der Org.* 1, 1895.
58. *Russel, E. S.* : Form and Function. A contribution to the History of Animal Morphology. From Aristotle to W. Roux. London, John Murray, 1916.
59. *Schwarz, W.* : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Aufbau der Sklera und der Cornea des Menschen. *Z. Zellforsch.* 38, 26 (1953); 38, 78 (1953).
60. *Schwarz, W. und N. Dettmer* : Elektronenmikroskopische Untersuchung des elastischen Gewebes in der Media der menschlichen Aorta. *Virchows Arch.* 323, 243 (1953).
61. *Spemann, H.* : Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung, Berlin, Springer, 1936.
62. *Sylvén, B.* : Über das Vorkommen von hochmolekularen Esterschwefelsäuren im Granulationsgewebe und bei der Epithelregeneration. *Acta chir. scand.* (Stockholm) 86, Suppl. 66 (1941).
63. *Vogt, W.* : Gestaltungsanalyse am Amphibienkeim mit örtlicher Vitalfärbung. I. und II. Teil. *Festschr. H. Spemann. Roux Arch.* 120. (1929).
64. *Waddington, G. H.* : Organizers and Genes. Cambridge Univ. press (1947).
65. *Weiss, P.* : Some introductory Remarks on the Cellular Basis of Differentiation. *J. Embryol. exp. Morph.* 1, 181 (1953).
66. *Wolff, J.* : Lehre von der funktionellen Knochengestalt. *Virchows Arch.* 155, 256 (1899).
67. *Zakariás, Z.* : Modificarile invelisului epitelial al rectului sub influenta mediului extern. (A rectumot bélelő hám módosulása külső tényezők behatására.) *Studii si Cere. Stiintifice. Acad. Rep. Pop. Rom. Filiala Cluj.* III, 305 old. (1952).