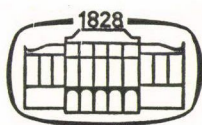


SZERKESZTI: KNOLL JÓZSEF

32.

KÖTET

A MAGYAR
TUDOMÁNYOS
AKADÉMIA
V. ORVOSI
TUDOMÁNYOK
OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI



AKADÉMIAI KIADÓ, 1981

1-2.

SZÁM

ORVOSTUDOMÁNY

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztályának
Közleményei

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

BABICS ANTAL, DONHOFFER SZILÁRD, GEGESI KISS PÁL,
KERPEL-FRONIUS ÖDÖN, LAPIS KÁROLY, NÁSZ ISTVÁN, PETRÁNYI GYULA,
PETRI GÁBOR, RADNÓT MAGDA

FŐSZERKESZTŐ

KNOLL JÓZSEF

SZERKESZTŐ

KNOLL BERTA

SZERKESZTŐSÉG: 1445 BUDAPEST, NAGYVÁRAD TÉR 4. SOTE GYÓGYSZERTANI INTÉZET
KIADÓHIVATAL: 1363 BUDAPEST, ALKOTMÁNY UTCA 21.

Az *Orvostudomány* változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Négy füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

Az *Orvostudományban* az Osztály rendezvényein elhangzott előadások, az Osztály tagjainak eredeti vagy összefoglaló közleményei, továbbá az MTA saját intézeteinek közleményei jelennek meg. Kéziratok a következő címre küldendők:

Orvostudomány

1445 Budapest, Nagyvárad tér 4.

A közlésre el nem fogadott kéziratokat a szerkesztőség lehetőleg visszajuttatja a szerzőhöz, de felelősséget a beküldött kéziratok megőrzéséért vagy továbbításáért nem vállal.

Az *Orvostudomány* előfizetési ára kötetenként 100 forint. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (1363 Budapest, Alkotmány u. 21. Pénzforgalmi jelzőszámunk 215-11488), külföldre a KULTURA Külkereskedelmi Vállalatnál (1389 Budapest Postafiók 149. Pénzforgalmi jelzőszám: 218-10 990 sz.) vagy annak külföldi képviselőinél és bizományosainál.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztálya a következő idegen nyelvű folyóiratokat adja ki:

1. *Acta Chirurgica*,
2. *Acta Medica*,
3. *Acta Microbiologica*,
4. *Acta Morphologica*,
5. *Acta Paediatrica*,
6. *Acta Physiologica*.

E lapok hivatottak a magyar orvostudomány eredményeinek legjavát a külfölddel megismertetni.

A cikkek orosz, német, angol vagy francia nyelven jelennek meg a szerző kívánsága szerint, összefoglaló pedig további egy, ill. két nyelven. A dolgozatot magyar vagy a megfelelő idegen nyelven a következő címre kell beküldeni:

Acta Chirurgica szerkesztősége, 1082 Budapest, Üllői út 78/b.

Acta Medica szerkesztősége, 1083 Budapest, Szigony u. 43.

Acta Microbiologica szerkesztősége, Országos Közegészségügyi Intézet,
1097 Budapest, Gyáli út 4.

Acta Morphologica szerkesztősége, Szövet- és Fejlődéstani Intézet,
1091 Budapest, Üllői út 93.

Acta Paediatrica szerkesztősége, 1083 Budapest, Bókay J. u. 53.

Acta Physiologica szerkesztősége, 7642 Pécs, Rákóczi u. 80. Élettani Intézet.

ORVOSTUDOMÁNY

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok
Osztályának Közleményei

A Szerkesztő Bizottság tagjai:

Babics Antal, Donhoffer Szilárd, Gegesi Kiss Pál, Kerpel-Fronius Ödön,
Lapis Károly, Nász István, Petrányi Gyula, Petri Gábor, Radnót Magda

Főszerkesztő:

Knoll József

32. kötet



AKADÉMIAI KIADÓ

Budapest, 1981

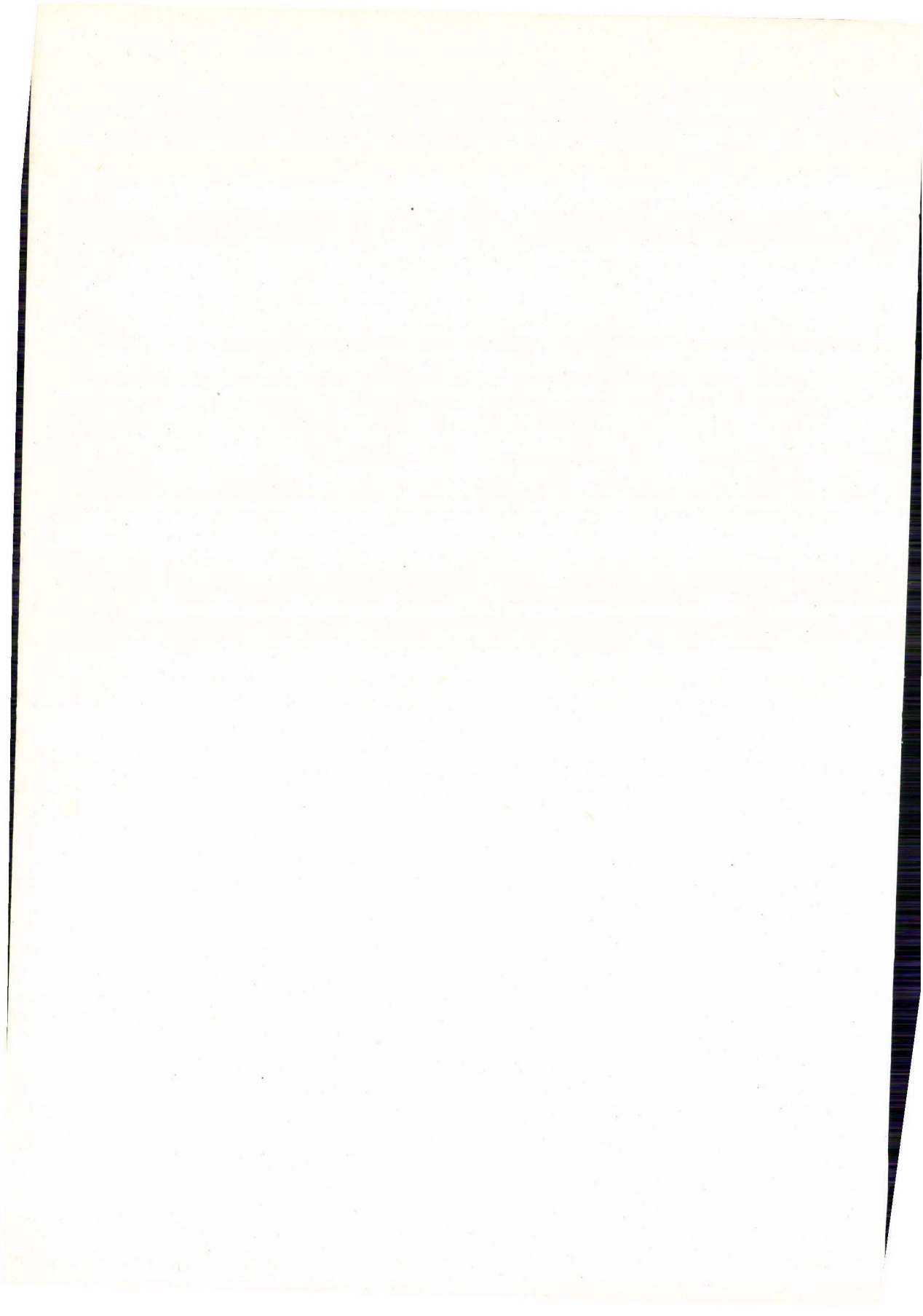


ORVOSTUDOMÁNY

32. kötet

Tartalomjegyzék

<i>Kulin László</i> : Az atrophias és dekomponált csecsemők optimális életfolyamatainak organizátora, bioregulátora a komfort klimamiliő	3
<i>Ralovich Béla</i> : A magyarországi emberi listeriosis esetek tanulságai	15
<i>Török Tamás, Vizi E. Szilveszter, Magyar Kálmán és Knoll József</i> : Az elektrogén Na ⁺ -pumpa szerepe az adrenálin elektrofiziológiai hatásaiban tengeri malac <i>Taenia Coli</i> simaizmon	33
<i>Antoni F. András, Makara B. Gábor és Rappay György</i> : Szomatotropin elválasztást serkentő anyag a mediobasalis hypothalamusban	49
<i>Bodó Miklós, Szentirmai Zoltán, Sugár János, Bak Mihály és Svastits Egon</i> : Biometriai adatok szerepe az emlőmegbetegedések aspirációs cytológiai vizsgálatában	65
<i>Bánóczy Jolán</i> : A caries etiopatogenezisének kérdései és a prevenció mai állása	81
<i>Nász István és Nász Ildikó</i> : A mikrobák szerepe a caries etiológiájában és a mikrobiológiai védekezés lehetőségei	115
<i>Mester Endre</i> : A lézer biomedikális hatásaira vonatkozó vizsgálatok és eredmények	137
<i>Incze Ferenc</i> : Az intra- és postoperatív fájdalomcsillapítás kérdései	151
<i>Böszörményi Ernő</i> : Fájdalomcsillapítás acut myocardialis infarctusban	165
<i>Molnár Edit</i> : Regionális anaesthesiák a traumatológiai gyakorlatban	173
<i>Jávor Tibor</i> : A fájdalomcsillapítás problémái a belgyógyászatban	181



ORVOSTUDOMÁNY

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok
Osztályának Közleményei

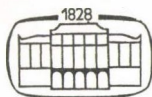
A Szerkesztő Bizottság tagjai:

Babics Antal, Donhoffer Szilárd, Gegesi Kiss Pál, Kerpel-Fronius Ödön,
Lapis Károly, Nász István, Petrányi Gyula, Petri Gábor, Radnót Magda

Főszerkesztő:

Knoll József

32. kötet



AKADÉMIAI KIADÓ
Budapest, 1981

AZ ATROPHIÁS ÉS DEKOMPONÁLT CSECSEMŐK OPTIMÁLIS ÉLETFOLYAMATAINAK ORGANIZÁTORA, BIOREGULÁTORA A KOMFORT KLÍMAMILIÓ

KULIN LÁSZLÓ, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1981. III. 19.

A csecsemőkori sorvadás problematikája egy évszázadon át foglalkoztatta a gyermekgyógyászat klasszikusait és a közelmúlt kutatóinak egész sorát. Ennek ellenére sem a pathomechanizmus, sem a pathogenesis, sem a terápia alapvető vonatkozásokban 1952-ig nem nyert megoldást. Ismerték a betegséget kiváltó alapokat és az erre szuperponálódó interkurrens betegségeket; mégis nyílt kérdés maradt, hogy a sorvadást előidéző kóros folyamatok következményeként az esetek többségében marad-e vissza a test fejlődését szolgáló parenchymás szervekben: az anyagcserében, a neuroendokrin, a keringésdinamikai rendszerekben, a működések korrelációjában mélyreható irreparábilis elváltozás.

Azok a törekvések, amelyek egyes szervek, szervrendszerek pathoanatómiai, vagy pathofiziológiai elváltozásában keresték a sorvadást, illetve a gyarapodásképtelenséget fenntartó tényezőket, nem vezettek eredményhez.

Messze vezetne még felsorolni is azokat a vizsgálatokat, amelyeket a kutatók időről időre bevezetett új technikai módszerek alkalmazásával a csecsemőkori sorvadás kérdéskomplexumának megoldása érdekében világszerte megkíséreltek.

Az utóbbi évtizedek pozitív vívmánya, hogy az antibiotikumok és chemotherapeuticumok segítségével atrophiasaink túlnyomó többségét az alaphetegségből és interkurrens betegségből meg tudtuk gyógyítani. A fejlett csecsemő-dietetika, a speciális és hatásos gyógyszerek korszakában is döbbenetes tapasztalat maradt, hogy az *aktuális betegségek gyógyulását követő belső reparáció után sem következett be a valódi sorvadatok nagy kategóriájában a fejlődés, gyarapodás*. A lehangelő eredmények, a súlyos klinikai aspektus feloldhatatlan volta ismételtén arra utalt, hogy mély sorvadásban nem csupán a testgyarapodás elérése kilátástalan, hanem az életben tartás is kétséges. — *Kerpel-Fronius és mtsai* 1951-ben 77 atrophias esetükkel kapcsolatban a következőket írják: „Az atrophias klinikai kezelésének súlyos problémája az, hogy még helyes táplálással is az esetleges fertőzéses góccok eltávolítása után a súlygörbét nehéz ismét emelkedésre bírni. Nagyon érdekes, hogy elhalt atrophiasaink tetemes ($\frac{3}{4}$) része nem közvetlen a fertőzésben pusztult el, hanem ennek gyógyulása után,

az eddig stagnáló súlygörbe kezdett a következő napokban vagy hetekben mind meredekebben süllyedni, végül halálos végű decompositio jött létre.” — Rominger (1950) tankönyvében így ír: „Czerny szerint sorvadásban feltartóztathatatlan kóros szövetleépítés indul meg: az intermediaer anyagcsere teljes fordulatot vesz, a szervezet a tápanyagok bekebelezése ellenére is *saját szöveteit emészt fel*.” — Czerny végső konklúziója ez: „Kóros disszimilatív funkció jellemzi az atrophias anyagcserét, amelyből kiút rendszerint nincs.” — Rominger tankönyvében saját véleménye: „Az atrophias szervezet szövetei a tápanyagokat nem használják fel — úgy, mint az eutrophiasok — a test építésére, hanem azokat, mint felesleges anyagokat, elégetik.”

Ezen nézetekkel, és számos szerteágazó pathogenetikai teóriával szemben 1951-ben kifejtett munkahipotézisemnek a lényege, hogy sorvadásban a gyarapodásképtelenség nem szertelen, céltalan szövetépítés és tápanyagpazarlás következménye. *Az alap- és interkurrens betegségek kiküszöbölése után a testgyarapodás súlyos zavarának oka nem szövvényes intermediér anyagcsere-probléma.* A gyarapodásképtelenséget (veleszületett és szerzett rendszertbetegségek elenyésző csoportját nem tekintve) nem kvantitatív, vagy funkciós hormon-, illetve fermentelégtelenség, továbbá nem a szív sorvadása, a megromlott keringés, nem kóros sejt-, szervtevékenység, azaz nem endogén kór állapot tartja fenn, hanem egy eddig fel nem tárt kórélettani szituáció. E rendhagyó sajátosság mibenlétének felismeréséhez a pozitív impulzust azon számításaim szolgáltatták, amelyek során bizonyítást nyert, hogy a testtömegében leromlott nagy testfelületű sorvadtt számára, kóros testfelépítése folytán, a szokványos, 20—22 °C körüli körtermi hőmérséklet állandó hatása pathológiás hideg környezet. Ebben a miliőben atrophiasban a perifériás hővédelem csődje következtében a szabad bőrfelületekről és a légzőfelületről a hőleadás olyan mérvű, hogy az ebből származó energia-deficitet sem meleg ruházat, sem a táplálék emelt mennyisége együttesen sem szünteti meg. A nem gyarapodó csecsemő testfelszíne és testtömege között tetemes diszparitás alakul ki, amelynek következtében rá kell szánnia kémiai energiájának egy többletét testhőjének fenntartására. Az atrophias krónikusan éheznek. Ezért nem építhet be, nem asszimilál (Kulin 1953). — Számításaim szerint nagy testdiszparitású sorvadásban az optimális tápkalória-szükséglet a fiziológiás szükségletnek közel kétszerese: pro kg/ts. napi 180—210 cal (Kulin 1954a). Ezt a mennyiséget, amely még az eutrophias csecsemő maximális toleranciáját (150 cal/kg) is áthágja, a sorvadtt elfogyasztani nem képes. A kényszerített tápkalória-többlet túlterhelés elháríthatatlan katasztrófához vezethet. Az atrophiasal szemben a felület/súly diszparitáson kívül fokozza az energiavesztést, hogy a hőszabályozás perifériás berendezése igen rossz karban van. Eltűnt, vagy eltűnőben van a zsírszövet; a testtömeghez viszonyítva enormisan nagy a köztakaró; fokozott a sugárzási, vezetési és párolgási hővesztesség. A hőleadás intenzitását növeli a hőleadó test görbületi rádiusza is. A jól megválasztott védőöltözék

mérsékli a külső testfelület hőleadását, nem ellensúlyozhatja azonban azt a hőmennyiséget, amit a légzőrendszerén keresztül ad le az atrophias. A testfelület — térfogat quotiens érték a felnőtt, újszülött, koraszülött és atrophias sorrendjében a következő: 0,26—0,70—0,90 és 0,99 cm⁻¹; a súlyosan sorvadtnál nagyobb hőveszteségre kényszerül, mint az 1500 g-os koraszülött. Csecsemőknél a légzőfelület és külső testfelület aránya: egyhónapos korban 13,4 m², 6 hónapos korban 18,5 m², 12 hónapos korban 25 m² (Cooke 1968). A sorvadtpathológiában a hőleadás energetikai jelentőségét felismerve, nem tarthatjuk közömbösnek, hogy a külső levegővel állandóan érintkezésben levő respiratorikus rendszert milyen párateltségű és hőmérsékletű — 20, illetve 30 °C-ú — levegő éri folyamatosan.

Klinikai megfigyeléseink rendszeresen megerősítették, hogy az atrophias csecsemőt speciális gyógytáplálékokkal, tetemes energiaigényét megfelelően vélt táplálék emelt mennyiségével nem lehet fedezni. A beszűkült alimentáris toleranciával nem képes annyi tápkalóriát felvenni, hogy egyszerre fűtsön és apponáljon is, le kell venni, de legalábbis jelentősen csökkenteni a fűtés terhét fizikális milió-hatással, azáltal, hogy a környezet hőmérsékletét és páratartalmát tartósan megemeljük. Ezt az eljárást eredményes alkalmazása után a sorvadtnál klímaterápiájának neveztem el.

A gyakorlat bizonyította, hogy az atrophiasok és dekomponáltak számára a 28—30 °C, 60—70% relatív páratartalmú környezet soha nem tapasztalt fejlődést biztosít (Kulin 1953, 1954, 1954b, 1954c, 1957).

A Debreceni Gyermekklinika sorvadtnak számára klímaosztályunk 1951-ben létesült. A boxosított, felújított osztályokhoz két klímaszekrény épült. Az egyik boxrendszerünkben 22 °C-ú, a másikban 28—30 °C-ú, és mindkettőben komfortosan párasított légcserés a klíma. — Ha sok száz esetünket gyarapodás szempontjából csoportosítjuk, akkor több mint két évtizedes folyamatos megfigyelés alapján a következőket állapíthatjuk meg: az aktuális betegségből gyógyult ún. „intakt” sorvadtnak 11%-a a 22 °C-ú boxokban is gyarapodott; egyik-másik inkább vontatottan; több esetben azt találtuk, hogy ez az elhúzó — havi 200—300 g körüli — gyarapodás a magas hőmérsékletű boxokban, azaz az adekvát klímában megkétszereződött. A páras meleg klímában az intakt sorvadtnak gyarapodása az eutrophiasok kívánatos fejlődéséhez hasonlóan alakult. A magas hőmérsékletű klímában a sorvadtnak tekintélyes hányada — 56%-a — a fertőzés időszakában is folyamatosan gyarapodott; kizárólag azok a sorvadtnak nem gyarapodtak, akiknek alapbetegsége, vagy interkurrens betegsége eleve gyógyíthatatlannak bizonyult. Nem akadt egyetlen olyan interkurrens fertőzésben szenvedő gyógykezelt sorvadtnak, aki a szokványos szobahőmérsékletű boxokban gyarapodott volna. Opitz—Schmid Handbuch der Kinderheilkunde — 1965-ös kiadású — IV. kötetében Thureau többek között ezt írja: „A klímaterápia bevezetése előtt a sorvadtnak letalitása 30% volt. A Kulin által bevezetett milióterápia eredmé-

nyeként ez 4%-ra csökkent.” — Az a megfigyelésünk, hogy a szobahőmérsékleten nem gyarapodó sorvadtt csecsemő a meleg klímában számos esetben ugyanazon mennyiségű és minőségű táplálékon ideális gyarapodásnak indult, nemcsak gyakorlati, hanem szilárd logikai értelemben is pregnáns bizonyítéka annak, hogy a szokványos kórtermi hőmérséklet nem indifferens környezete az atrophiasnak, és hogy a környező levegő kondicionálása, a fizikai és kémiai hőreguláció, valamint az asszimiláció és disszimiláció fiziológias egyensúlyának kialakulására döntő módon kihat.

Az aktuális betegségből gyógyult, reparált valódi sorvadtt testgyarapodását gátló kizárólagos ok számos klinikai megfigyeléssel, majd ezt követő kísérlettel beigazolt tényező: a sorvadtt extrém testdiszparitásának és az inadekvát szobahőmérsékletű környezetnek kölcsönhatására kialakult „pathológiás” hőreguláció (Kulin 1953a, 1954, 1975). Minden más kórélettani történés már csak a pathológiás hőreguláció következménye, pl. a lassú keringés, a csökkent O_2 -fogyasztás, limitált felszívódás, hypoglykaemia, a „pseudohypophysectomizált” állapot, a beszűkült tolerancia, hypothermia.

Az MTA ankétján 1952. szeptember 20-án tartott előadásomhoz *Gegesi Kiss* hozzászólásában így nyilatkozott: „A kérdést nagy jelentőségűnek tartja, de éppen a minden szempontból való nagy horderejénél fogva véglegesen csak akkor lehet állást foglalni, ha az eredményeket más intézetek is utánvizsgálva megerősítik.” — „Az atrophia több összetett kóros folyamat eredménye, nem lehet annyira leegyszerűsíteni, mint az előadó tette” (Kulin 1953).

Betke (1955): „Kulin az atrophia pathogenesisében új szempontot vetett fel. Nézete szerint sorvadtt csecsemőknél a zsírpárnák elvesztése, és a testfelszín relatív növekedése miatt fokozott a hőleadás. Ez az energiavesztés a táplálékkal nem fedezhető, mivel az asszimiláció korlátozott; ezért kénytelen a szervezet a meglevő testállományát leépíteni. A szerző ennél fogva az atrophias csecsemőket következetesen klímakamrába helyezte 28–30 °C-ú környezeti hőmérsékletre, és 55–70% relatív páratartalom biztosítása mellett. Ezen eljárásával 24 sorvadtt esetében meglepő eredményeket látott.”

Az 1955. évi Gyermekgyógyász Nagygyűlésünk egyetlen témája a csecsemőkori sorvadás volt. A kongresszus anyaga: „A csecsemőkori sorvadás kérdései” cím alatt 1956-ban jelent meg. *Waltner*, a csecsemőkori sorvadás terápiájának referense a 90. oldalon így ír: „A kondicionált környezet jelentőségének tárgyalása nem tartozik ugyan referátumom keretébe, de örömmel említem meg, hogy kilenc kartárs a kondicionálás kedvező hatásáról számol be. A mi tapasztalataink hasonló jók voltak.”

A legszebb reményeket is messze felülmúló sorozatos gyógyeredményeink azt a korábbi feltevésemet erősítették meg, amit az MTA ankétján 1952-ben így fejeztem ki: „A klímamiliőben szerzett tapasztalat azt a következtetést engedi meg, hogy az atrophias alapanyagcsere-szintje a külső hőmérsékletnek jelentős függvénye.” — „A környezeti tényezők közül a hő és nedvesség meg-

emelésével helyreáll a sorvadtak megfelelő fiziológiás miliője; ennek eredményeképpen a táp- és testanyagok fokozott elfűtése elmarad, s az ily módon megkímélt anyagokat a szervezet asszimilációra fordítja.” (Kulin 1953). — Ezzel kapcsolatban idézem Kerpel-Fronius hozzászólását: „Kulin anyagából világosan kiderül: a magasabb hőmérséklet és nedvességtartalom jobban biztosítja a fejlődés gyors megindulását, mint ahogy az eddig lehetséges volt. Ez nemcsak új, gyorsabb és megbízhatóbb útja a gyógyításnak, hanem a sorvadás kórélettanába is mély bepillantást tesz majd lehetőségessé; a sorvadás energiaforgalmáról vallott ismereteinket részben át kell értékelnünk. — Kulin eljárásával a gyarapodáshoz szükséges táplálékmenyiség beállítható úgy, hogy az ne terhelje túl az alimentáris tűrőképességet, mivel a „klíma” helyes megválasztásával — a klinikai tapasztalat erre utal — csökkenthetőnek látszik a sorvadt energiaszükséglete.” — Felfogásom, amely ebben az időszakban még csak betegség melletti klinikai megfigyeléseim egyszerű elemzésére szorítkozott, merőben szemben állott nemzetközi tekintélyű alpanyagsere-kutatók kíséreltes vizsgálataiból leszűrt megállapításaival: Benedict, Talbot (1914, 1915), Fleming (1921, 1923), Levine és Wilson (1926), Levine, Marples (1931), Lucas (1933), McLeod, Rose (1926), Talbot (1921, 1938), Topper, Mulier (1929), Topper (1934), Wang és mtsai (1926), Wang (1939) — és még számos kutató ismételt közlésekben foglalt állást amellet, hogy a sorvadt csecsemők — súlykg-ra vonatkoztatott — alpanyagszeréje fokozott. — A tények logikáján alapult az a felismerésem, amelyről Ewerbeck *Der Säugling* c. tankönyvében (1962), az *Annales Paediatrici*-ben (Basel) megjelent közleményeimre (1954a, 1954c, 1957) hivatkozva, többek között azt írja: „Kulin megállapítása szerint nem az alpanyagszeréjük fokozott, hanem a relatíve megnagyobbodott testfelület miatt energiaszükségletük növekedett meg. A klímában az összes sorvadt csecsemők 91%-ában a kalóriaszükséglet 120—150 cal/kg között, 75%-ában 130—150 cal/kg között van.”

A 29 °C-ú, megfelelően párasított légcserés klímamiliőben azt tapasztaltam, hogy olykor pár óra múlva, általában azonban pár nap után a részvétlen, mozdulatlan, szinte élettelen test feléled; a bradycardia, bradypnoe, a fakó, ónszürke bőrszín, a végtagok hűvössége, acrocyanosis rendre eltűnik. A sorvadt testi- és lelkiállapotában egyaránt lebilincselő fordulat nyilvánvalóvá tette, hogy a szervek és szervrendszerek működésének kórélettani háttere komplex kísérletek analízisének segítségével biztosan megismerhető. E célból a vezetésem alatt állott klinikán tanítványaim éveken át sorozatosan vizsgálták, az egyedi szórások elkerülése végett önkontrollos kísérletekben, aktuális betegségektől mentes sorvadtakban, szokványos (22 °C-ú), illetve 28—30 °C-ú komfortosan párasított környezetben az endokrinrendszer, és pedig a hypophysis-, pajzsmirigy-, mellékvesekéreg-funkciót, a bazális anyagcserét, keringésdinamikát, plazmatérfogatot, szénhidrát-, zsír-, fehérje-anyagcserét, és pedig: N-bilanzot, össz-alfa-amino-N-t, húgysavürítést, továbbá a vérfehér-

jéket: keringő proteinek, plazmafehérje-frakciók, szérumb-lipoid, szabad és eszterifikált koleszterin, extracelluláris folyadékter, szérumb relatív viszkozitás alakulását. A vizsgálatok elemzése számomra új felismerésekkel szolgált (Kulin 1955, 1960, 1961, 1963, 1966, 1971, 1971a).

Szobahőn és 29 °C körüli kondicionált miliőben összehasonlító kísérleteink szerint az inadekvát klímában redukált élettevékenység fordulatszerűen feloldódik a komfort klíma hatására: — 17-ketosteroid, metopiron-teszt vizsgálataink bizonyítók tekintetben, hogy atrophíában a szobahőmérsékletű környezetben észlelt szubnormális ACTH-hormontermelést, mellékvesekéreg-működést a miliőterápia megemeli, majd normalizálja.

A radiojód-ürítési, és szérumbfehérjékhez kötött jód-vizsgálataink egyértelműen igazolják, hogy a szobahőmérsékletű környezetben észlelt redukált működés — hypofunkciós, hypothyreoid állapot — a legsúlyosabb sorvadásban sem irreverzibilis. Az emelt hőmérsékletű, adekvátan párák környezetben a hypotrophíások az eutrophíásokkal megegyezően csökkentik, ezzel szemben az atrophíások fokozzák, rendezik, majd fiziológiás szintre emelik pajzsmirigyműködésüket.

Ugyanazon atrophíás egyedekben az inadekvát környezetben csökkenő, viszont a komfort klíma hatására fokozódó mellékvesekéreg- és pajzsmirigytevékenység egyaránt a hypophysis-, ACTH- és TSH-termelés adekvát intenzitásváltozás következményének tekintendő. — A hypophysis-, pajzsmirigy-, mellékvesekéreg-működés fokozódó tevékenysége során: a sorvadat hosszának megfelelő eutrophíás súlyegységre számított szubnormális bazális anyagcsere felgyorsul, majd normalizálódik; érvényre jut az asszimilatív metabolizmus fiziológiás mértéke. A meleg klimatizált környezet 48 órás hatására az energiaforgalom a közép súlyos sorvadtak átlagában 12%-kal, súlyos sorvadtakban 25%-kal emelkedik. Az a megfigyelésünk, hogy az O₂-fogyasztás a 22 °C-ú, megfelelően páráított környezeti hőmérsékleten alacsony, viszont a 29 °C-ú komfortosan páráított környezetben emelkedik, arra utal, hogy a sorvadtak energiaforgalma paradox módon követi a felületi felszín-törvényt. A szokványos szobahőmérsékletű környezetben, minél nagyobb a testfelület és testszubsztancia közötti diszparitás, annál alacsonyabb az energiaforgalom. Ugyanakkor ugyanazon sorvadtaknál, azaz változatlan testfelszín mellett, a 29 °C-ú adekvátan páráított környezetben: minél mélyebb a sorvadás, annál inkább emelkedik 48 órás akut kísérletben az energiaforgalom. Az energiaforgalom felgyorsulása és fokozódása mély sorvadásban impresszionáló. Ez arra utal, hogy a legreménytelenebb kategóriában — súlyos atrophíában és dekompozícióban — is megnyílik az út az asszimilációs metabolizmushoz. A szövetek elérik a gyarapodáshoz, fejlődéshez szükséges energiatermelés intenzitást. — A komfort klímában rendeződik a keringés dinamikája. 24 órás kísérlet során szaporodik a pulzusszám, a légzésszám, javul az artériás és vénás vérnyomás; 36%-kal nő a perctérfogat; a keringési idő 31%-kal megrövidül, a keringő vér

menyisége az időegység alatt 30%-kal, az O_2 -kínálat 27%-kal, az O_2 -fogyasztás 12%-kal emelkedik; az arteriovenózus O_2 -differencia 27%-kal beszűkül, 30%-kal gyarapodik a szív munka teljesítménye. Elfogadhatónak véljük azt a nézetünket, hogy sorvadásban a keringés és felszívódás között a kapcsolat szoros, a közöttük fennálló egyensúly megbomlik. Mindennapos tapasztalat, hogy a tartós haemodinamikai zavar a testépítést, a gyarapodást gátolhatja. Gondoljunk csak a congenitalis vitiumra és a törpenövés különböző formáira krónikus hypoxaemiás állapotokban. A kedvezőtlen keringés eleve limitálja a táplálék felszívódását, arányos testfelépítés, méginkább mérsékelt testdiszparitás mellett is. A társuló betegségből gyógyult, azaz intakt sorvadtaknál a keringésdinamikai zavar miatt a felszívódás üteme és intenzitása nem elegendő. Atrophiában nem rossz eleve a felszívódás. A tápanyagok felszívódása a bélfalon át nemcsak a keringéstől függ. Az enzimműködések és fermentaktivitás mellett számításba jön pl. az, hogy magasabb hőmérsékleten fokozódik a bélfal permeabilitása, amivel együtt jár a jobb rezorpció. Az energiaszűkében szenvedő sorvadtt szervezet — a számára inadekvát hűvös környezetben — nem képes limitált keringés-intenzitással, redukált keringő vérmennyiséggel elegendő tápanyagot transzportálni. A fiziológiás irányba fordult keringési viszonyokkal karöltve javuló felszívódásnak, az emelkedett tápanyagtranszportnak, a gyarapodási képesség megindításában és folyamatos biztosításában, döntő szerepe van.

A hypophysis-, pajzsmirigy-, mellékvesekéreg-rendszer az energiagazdálkodás ökonómiáját, a szükségletnek megfelelő anyagcsere intenzitást szabályozó szisztéma. Ezen rendszer kísérletes ellenőrzése és klinikai megfigyeléseink alapján fel kell tételeznünk, hogy a környező levegővel érintkező felületekről, a szabadon fekvő bőrfelületekről és légzőfelületről érkező tartósan ható hűvös impulzusok a testanyag elvesztésének egy jól körülhatárolt kritikus szakaszában a hypothalamuson keresztül fékezőleg hatnak a fiziológiás energiaforgalmat szabályozó hormonális rendszerre (Kulin 1971a). A környezet hőmérsékletének változása a thermoreceptorok közvetítésével, mint perifériás impulzus hat, ezen impulzusok nyomán a vegetatív idegrendszer hormonális úton a végrehajtó szervek és rendszerek funkcióját mély sorvadásban is ökonomikusan szabályozza.

A létfontosságú funkciók paramétereivel kétséget kizáróan bizonyítom, hogy a szokványos körtermi hőmérsékleten a valódi atrophiás csecsemők életműködései szubnormálisak; ezzel szemben a 29 °C-ú meleg párás mikroklíma hatására felgyorsulnak, majd rendeződnek.

Az adekvát klímában fordulatszerűen megemelkedett energiaforgalom a valódi sorvadtak gyarapodásának létérdekű előfeltétele (Kulin 1963).

A sorvadtak racionális táplálásának nélkülözhetetlen követelménye a komfort miliő (Kulin 1961), amelyben

— az alimentáris tolerancia gyors tempóban tetemesen kiszélesedik;

- feljavul az étvágy;
- optimálisan nő a bekebelezhető táplálék mennyisége;
- haladéktalanul alábbhagy a fenyegető hypoglykaemia;
- a komfort meleg klímában a sorvadtt extrém testdiszparitásának, és az inadekvát környezetnek a kölcsönhatására kialakult megbomlott hőreguláció megszűnik. Ezt követően nem kell a sorvadtnak a felszívódott tápanyagból, a normális viszonyoktól eltérően, egy bizonyos többletet a kórosan fokozott perifériás hővesztesség ellensúlyozására — a testhőmérséklet megőrzése érdekében — hőenergiává alakítania. A komfort környezetben lehetővé válik a fiziológiás fejlődéshez szükséges megfelelő tápmennyiség felvétele, a tápenergia reális megoszlása és előnyös felhasználása.

A meleg klíma-tartózkodás 10-14. napja között a sorvadtt hosszának megfelelő eutrophiás súlyegységre vonatkoztatott plazmatérfogát 25%-kal, a keringő össz-protein 34%-kal, ezen belül az albumin 75%-kal, az össz-globulin 50%-kal, az alfa-2-51%-kal, a gammaglobulin tetemes, és pedig 74%-kal emelkedett. A manifeszt keringő hypalbuminaemia jelentősen mérséklődött, a véréhéjék szaporulata meghaladta a plazmavolumen növekedését, ami amúgyis felér egy szokványos plazma-infúzióval.

- Csökkent a fokozott viszkozitás;

- Fehérje-bilansz vizsgálataink rámutattak, hogy közel azonos N-felvétel mellett, 4—6 heti adekvát meleg klíma-tartózkodás, és mintegy 1000 g-os súlygyarapodás után, az esetek átlagában a széklettel ürített N mennyisége 42%-kal, a vizelettel ürített N 23%-kal csökkent. Ezek az adatok javuló felszívódás, illetve kedvező asszimiláció mellett szólnak. A protoplazma-állomány gyarapodására utal, hogy 1000 g-os súlynövekedés idején a táplálékkal bevitt N retenciója 160%-kal emelkedett, és hogy ebben az időszakban 20%-kal csökken az extracelluláris térnek a súlyegységhez viszonyított aránya.

- Az alfa-amino-N és a húgysav értékek is magas értékű tápalkatrész-beépítés mellett szólnak.

- A sejtek és rendszerek belső reparációját követi az aktív protoplazma fiziológiás gyarapodása.

A tartós testgyarapodási zavar megszűnésének sorrendje:

1. adekvát klíma,
2. a metabolias inverzió reverziója,
3. javuló keringés,
4. fokozódó felszívódás; gyakorlati eredménye pedig:
5. a biológiai fejlődés, fiziológiás súlygyarapodás és növekedés.

Az inadekvát és adekvát környezetben az összehasonlító klinikai megfigyeléseink és kísérletes vizsgálataink egyértelműen arra utalnak, hogy az aktuális betegségből gyógyult atrophiasok szervezetében az ép testfelépítésű, egészséges csecsemők endogén miliójétől eltérő valenciák oka nem nehezen reparálható szerv-eltváltozásokban és kóros működésbeli zavarokban keresendő.

Ha a működésekben, élettani konstansokban észlelt eltérések ilyen vagy hasonló jellegű pathológiás történések következményei volnának, akkor aligha észlelnénk, hogy az esetek túlnyomó többségében befolyásolhatatlan fejlődés-képtelenség pusztán az adekvát klíma hatására számos esetben fordulatszerűen helyt adjon a folyamatos fejlődésnek.

Ha az alap- és interkurrens betegségeiből gyógyult, reparált, gyarapodásképtelenségben szenvedő sorvadt csecsemők életműködései nem pathológiás elváltozásokban keresendők, akkor szükségszerűen adaptációs mechanizmus következményei.

Az atrophias a hőszabályozásban nem a fiziológia alaptörvényét követi. A hőreguláció alapszabálya azt tanítja, hogy az indifferens hőmérséklet a környezet hőmérsékletének olyan zónája, amelyen belül az energiaforgalom nem változik, hanem megmarad a fiziológiás bazális szinten. Ezzel ellentétben azt találtam, hogy az atrophiasok semleges hőmérséklete a környezeti hőmérsékletnek olyan magasabb zónája, amelyben a szubnormális energiaforgalom fordulatszerűen megemelkedik. Az emelkedés intenzitása annál kifejezettebb, minél mélyebb a sorvadás. A tartós meleg klimatizálás alatt az energiaforgalom megközelíti, majd eléri az eutrophias csecsemő normális értékhatárát és ezen a szinten állandósul (Kulin 1971). — A kémiai hőregulációnak a fiziológiással ellentétes irányú tevékenysége — hideg hatására csökken, megre emelkedik az energiaforgalom — arra mutat, hogy a sorvadt feladja a hőreguláció ontogenetikai stabilitását. Ez a felismerés egyik markáns bizonyíték amellet, hogy az atrophias szervezet alkalmazkodó képességének birtokában van, ha ezt a fiziológiással ellentétes sajátos regulációt huzamosabb ideig — minden általunk vizsgált esetben, addig, ameddig súlyvesztését jelentősen le nem küzdötte — következetesen fenntartja.

Opitz—Schmid Handbuch der Kinderheilkunde, 1965-ös kiadású IV. kötetében Thureau ezt írja: „Kulin szerint az alacsony metabolias anyagcsere az éhezö sorvadt számára az adott viszonyokhoz való alkalmazkodást jelenti.” — Az atrophias szervezet a szokványos szobahőmérsékletű környezetben feladja a hőreguláció ontogenetikai stabilitását; vita minima-ra redukálja a működéseket, az élettani konstansok egész sorát. A párás meleg komfort klímában helyreállítja azokat. A 22 °C-ú, inadekvát klímában lefékezett életfunkciók kizárólag a létfenntartás érdekeit szolgálják; ugyanakkor a gyarapodást, a fiziológiás fejlődést szükségképpen gátolják. Ez a redukált működés táp- és testanyagszűkében szükségszerű *kényszer-adaptáció*. Az adekvát párás milióban az életműködések felgyorsulása, a táplálék megfelelő mennyisége, a tápenergia reális megoszlása, kíváncsatos felhasználása megszünteti a testgyarapodási zavar okát és következményeit; megteremti a biológiai fejlődés és gyarapodás élettani feltételeit. A szervezetnek ez a fiziológiás irányba fordult tevékenysége *célszerű adaptáció*. Ezen széles amplitúdójú alkalmazkodás bizonyítja, hogy a súlyosan sorvadt — atrophias és dekomponált — szervezet az életfolya-

matok szabályozásában, a bioregulációban képes imponáló hatásfokkal működni.

A milióterápia atrophíában az életműködések organizátora, bioregulátora; olyannyira döntő tényező, hogy a reménytelen esetek, mély sorvadásban szenvedők: valódi atrophíások és dekomponáltak életkilátása, fejlődési esélye soha nem remélt mértékben megnő.

Újabban alátámasztotta *Brooke, Harris és Salvosa* 1973-ban, *Brooke és Salvosa* 1974-ben, hogy az atrophíások élettani miliője a magasan temperált (29 °C körüli) komfort klíma. Mi 1953-tól rendszeres kísérletekkel bizonyítottuk, hogy az életfunkciók — neuroendokrin működés, energiaforgalom, vérkeringés, anyagcsere, felszívódás, utilizáció, asszimiláció, tolerancia stb. — ebben a miliőben közelítik meg a fiziológiás értékszintet (*Kulin* 1971). Az aktuális betegségből gyógyult atrophíásoknak az irodalomban, szakkönyvekben eddig lefektetett életkórtani paraméterei nem ebben a környezetben, hanem szokványos kórtermi hőmérsékleten, azaz inadekvát viszonyok között voltak felmérve. — Ilyen feltételek mellett nyert eredmények pedig nem reálisak; nem a valós értékeket, hanem az afiziológiás környezet tartósan megterhelő hatására kialakult kényszer-adaptáció torzító adatait prezentálják. Az a tény, hogy tudományos elemzésre felhasználható értékek megkívánt kísérleti feltételek mellett nyerhetők, cáfolhatatlan bizonyíték tekintetben, hogy mindazok a kutatások, amelyek ez ideig világszerte folytak, nem vezethettek az atrophíások működésének reális felméréséhez, a belső miliő valós alapértékeinek megismeréséhez. Az inadekvát, majd a komfort környezetben nyert összehasonlító önkontrollos vizsgálataink alapján ma már nem vitatható, hogy a hibás kiindulás, az életműködések inadekvát klímán — azaz hibás alaphelyzetből — való felmérése messzemenően gátolja a csecsemőkori sorvadás problematikájának: a pathogenesisnek, a pathofiziológiának, a pathomechanizmusnak, a célszerű táplálásnak a felismerését (*Kulin* 1954, 1971, 1971a, 1975).

Összefoglalás

A 29 °C-ú, komfortosan párasított, folyamatosan alkalmazott légesérés komfort miliőben lehetővé vált a csecsemőkori sorvadás pathogenesisének, milióterápiájának a feltárása; a pathofiziológia, adaptáció, anyagcsere, energiaforgalom valós helyzetének, az egyedül célravezető racionális táplálás törvényszerűségének felismerése. Az emelt hőmérsékletű mikroklímának, mint környezeti tényezőnek ilyen vagy ehhez hasonló, a szervek és szervrendszerek működésére gyakorolt lenyűgözően eredményes hatását nemcsak csecsemőkori sorvadásban, de egyetlen kórállapotban sem ismerte az orvostudomány.

IRODALOM

- Benedict, F. G. és Talbot, F. B.: The gaseous metabolism of infants; with special reference to its relation to pulse rate and muscular activity. — Carnegie Inst. Publ.;168, Washington, D. C. 1914.
- Benedict, F. G. és Talbot, F. B.: The pathology of the newborn infant. Character and amount of the catabolism. — Carnegie Inst. Publ. 233, Washington, D. C. 1915.
- Betke, K.: Mschr. Kinderheilk. **103**, 33 (1955).
- Brooke, O. G., Harris, M. és Salvosa, C. B.: J. Physiol. **233**, 75 (1973).
- Brooke, O. G. és Salvosa, C. B.: Arch. Dis. Childh. **49**, 123 (1974).
- Cooke, R. E.: The biologic basis of pediatric practice. McGraw-Hill, New York—Toronto—London, 295. (1968).
- Everbeck, H.: Der Säugling. Physiologie, Pathologie und Therapie. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 332. (1962).
- Fleming, G. B.: Quart. J. Med. **14**, 171 (1921).
- Fleming, G. B.: Amer. J. Dis. Child. **25**, 85 (1923).
- Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F., Kun, K. és Vönöcky, J.: Acta med. Acad. Sci. hung. **2**, 59 (1951).
- Kulin, L.: Magy Tud. Akad. V. Oszt. Közl. **4**, 37 (1953).
- Kulin, L.: Ann. paediat. **181**, 320 (1953a).
- Kulin, L.: Acta med. Acad. Sci. hung. **5**, 1. (1954).
- Kulin, L.: Ann. paediat. **183**, 162 (1954a).
- Kulin, L.: Acta med. Acad. Sci. hung. Suppl. **6**, 131 (1954b).
- Kulin, L.: Ann. paediat. **183**, 270 (1954c).
- Kulin, L.: Z. Kinderheilk. **77**, 201 (1955).
- Kulin, L.: Ann. paediat. **189**, 79 (1957).
- Kulin, L.: Acta med. Acad. Sci. hung. **15**, 221 (1960).
- Kulin, L.: Mschr. Kinderheilk. **109**, 397 (1961).
- Kulin, L.: Mschr. Kinderheilk. **111**, 167 (1963).
- Kulin, L.: Paediat. u. Paedol. **2**, 305 (1966).
- Kulin, L.: Arch. Kinderheilk. **182**, 137 (1971).
- Kulin, L.: Acta paediat. Acad. Sci. hung. **12**, 19 (1971a).
- Kulin, L.: Orvostudomány **25**, 249 (1974).
- Kulin, L.: Acta paediat. Acad. Sci. hung. **16**, 67 (1975).
- Levine, S. Z. és Wilson, J. R.: Amer. J. Dis. Child. **31**, 323 (1926).
- Levine, S. Z. és Marples, E.: Amer. J. Dis. Child. **41**, 1332 (1931).
- Lucas, W. P. és Pryor, H. B.: Amer. J. Dis. Child. **46**, 941 (1933).
- McLeod, G. és Rose, M.: J. biol. Chem **67**, 19 (1926).
- Opitz, H., Schmid, F.: Handbuch der Kinderheilkunde IV. (Stoffwechsel, Ernährung, Verdauung) — Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 638, (1965).
- Rominger, E.: Lehrbuch der Kinderheilkunde. V. Aufl. — Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—Göttingen (1950).
- Talbot, F. B.: Amer. J. Dis. Child. **22**, 358 (1921).
- Talbot, F. B.: Amer. J. Dis. Child. **56**, 61 (1938).
- Thurau, R.: Chronische Ernährungsstörungen. In: Handbuch der Kinderheilkunde. (Herausg. Opitz, H., Schmid, F. S.) Bd. IV — Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York pp. 665—667. (1965)
- Topper, A. és Mulier, H.: Amer. J. Dis. Child. **38**, 299 (1929).
- Waltner, K.: A csecsemőkori sorvadás terápiája. A csecsemőkori sorvadás kérdései. Művelt Nép, Budapest 90. (1956).
- Wang, C. C., Frank, M., Hays, B. B. és Kern, R.: Amer. J. Dis. Child. **32**, 63 (1926).
- Wang, C. C.: Amer. J. Dis. Child. **57**, 838 (1939).

A MAGYARORSZÁGI EMBERI LISTERIOSIS ESETEK TANULSÁGAI

RALOVICH BÉLA, a biológiai tudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1981. IV. 1.

Minden máshol tapasztalt és leírt jelenség akkor válik reális valósággá egy adott környezetben, amikor felismerik előfordulását, és kellő adatok, vizsgálatok segítségével tisztázzák tényleges súlyát, szerepét. Ez a megállapítás érvényes a *L. monocytogenes* okozta emberi fertőzések vonatkozásában is.

Bár a hazai szakirodalom már az 50-es években is foglalkozott a kérdéssel, főleg külföldi megfigyelések és közlések alapján, az emberi listeriosis hazai előfordulása de facto tényné 1965-ben vált, amikor Rodler és Szemes (1966) igazolta az első esetet. Ebben a dolgozatban az elmúlt 16 év adatait elemezzük, hogy végre módunk legyen először megítélni e fertőzés magyarországi jelentőségét.

Anyagok és módszerek

A fertőzöttekre vonatkozó adatokat a kezelő orvosok, valamint a területileg illetékes Köjál-ok járványügyi és laboratóriumi főorvosai segítségével gyűjtöttük össze. A betegekből izolált törzsek nagy részét az OKI Bakteriológiai Osztályáról dr. Svidró Anna főorvosnő küldte. A bakteriológiai vizsgálatoknál használatos táptalajokat Oxoid alapanyagokból és a.l.t. minőségű REANAL vegyszerekből állítottuk össze. A vizsgálatok végzésénél a *Listeria Subcommittee* ajánlásai és az egyes kézikönyvek (Lányi, 1980; Cowan és Steel, 1966) előírásai szerint jártunk el. Az egyes törzsek antibiotikum érzékenységét véres agar táptalajon határoztuk meg a HUMÁN Oltóanyagtermelő és Kutató Intézet (Gödöllő—Budapest) által forgalmazott „Resistest” korongok segítségével.

Eredmények

Az első táblázatban mutatjuk be, az elmúlt 16 év alatt (1965—1980) észlelt 36 bakteriológiailag igazolt fertőzéssel kapcsolatos legfontosabb adatokat.

1. táblázat

Bakteriológiailag igazolt emberi listeriosis esetek Magyarországon 1965–1980. években

Év	A fertőzött személyek			Klinikai diagnózis	A fertőzés lefolyása	A kórokozó sero-typusa
	száma	neme	kora			
1965	1	f	22 év	meningitis	meggyógyult	1/2a
1968	2	f	71 év	meningitis	meggyógyult	1/2
	3	f	újszülött	asphixia livida, meconiumos magzatvíz	eseménytelen	1/2
	4	n	a No. 3 anyja 30 év	2. normál szülés	normál gyermekágy	1/2
	5	f	koraszülött	sepsis, meningitis	meghalt	1/2
	6	n	koraszülött, 4 nap	légúti fertőzés	meggyógyult	n. v.
1969	7	f	koraszülött, 2 nap	légúti fertőzés	meghalt	n. v.
	8	n	koraszülött, 3 nap	bőr és száj fertőzés, abcessus	meghalt	n. v.
	9	n	20 év	fertőzés és koraszülés utáni gyermekágyas	meggyógyult	n. v.
	10	f	38 év	meningitis, vitium cordis	meghalt	1/2
1970	11	n	5,5 hó	meningitis, abscessus cerebri	hydrocephalus	1/2
	12	n	84 év	meningoencephalitis, keringési rendszer betegsége	meghalt	4
	13	f	56 év	meningitis	meghalt	4b
1971	14	n	koraszülött	icterus, haematoma, dysp. coli infectio	meggyógyult	n. v.
	15	n	koraszülött, 1 nap	sepsis	meghalt	4
1973	16	n	a No. 15 anyja 25 év	koraszülés, láz	meggyógyult	4
	17	f	koraszülött, 4 nap	légúti fertőzés	meggyógyult	n. v.
	18	f	újszülött, 1 nap	meningitis	meggyógyult	4c
	19	n	a No. 18 anyja 27 év	2. normál szülés	normál gyermekágy	4c
	20	n	54 év	meningitis	meggyógyult	4
1975	21	.	6 hó	meningitis	meggyógyult	1/2a
	22	n	40 év felett	hasi fájdalom, a Douglas-üreg gyulladása	meggyógyult	n. v.
	23	f	.	meningitis	meggyógyult	1/2
1976	24	f	59 év	meningitis, chronicus hepatitis	meggyógyult	n. v.

1. táblázat folyt.

Év	A fertőzött személy			Klinikai diagnózis	A fertőzés lefolyása	A kórokozó sero-typusa
	száma	neme	kora			
1978	25	f	koraszülött, 1 nap	granulomatosis infantiseptica	meghalt	4b
	26	n	22 év	pancreasectomia (insulinoma), malabsorptio, sepsis	meghalt	4b
	27	f	újszülött, 1 nap	meningoencephalitis	meghalt	4d
	28	n	a No. 27 anyja 25 év	első egészséges terhesség, sectio cesarea	normál gyermekágy	4d
1979	29	f	koraszülött, 1 nap	granulomatosis infantiseptica	meghalt	4b
	30	n	a No. 29 anyja 33 év	3. terhesség, láz, koraszülés	meggyógyult	4b
	31	n	koraszülött, 3 nap	meningitis, sepsis	hydrocephalus	4b
	32	n	koraszülött, 9 óra	intra uterin infection, sepsis	meghalt	1/2
	33	f	69 év	meningitis, sepsis, tumor hepatis	meghalt	4b
	34	f	48 év	meningoencephalitis, alkoholos cirrh.	meghalt	4b
	35	f	67 év	sepsis, chronicus lymphoid leukaemia	meggyógyult	1/2a
	36	f	51 év	meningoencephalitis, sinusitis front.	meggyógyult	4b

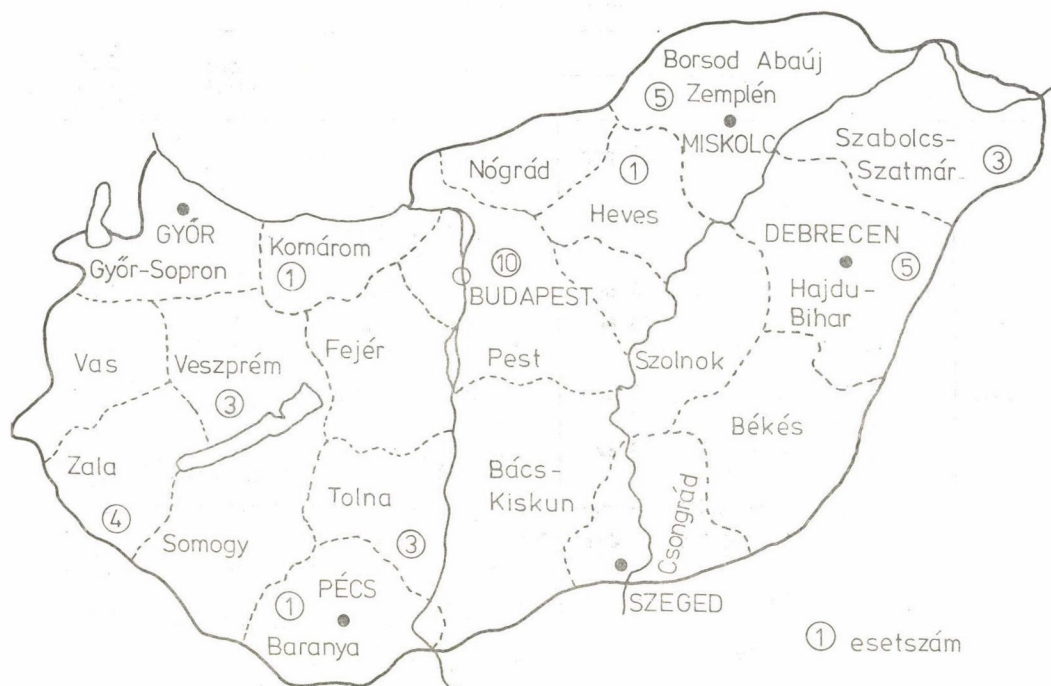
Rövidítés: f = férfi; n = nő; n. v. = nem vizsgálva

Az egyes években a fertőzések száma 1 és 7 között változott. Öt évben — 1966, 1967, 1972, 1974 és 1977 — egyetlen fertőzést sem igazoltak. A fertőzés gyakoriságát illetően sem emelkedő, sem pedig csökkenő tendenciát nem állapíthatunk meg. Már itt meg kell jegyeznünk, hogy ezek a számok nem tükrözik a tényleges valóságot, annál alacsonyabbak. A táblázatban látható még a meghaltak száma is. Az évenkénti letalitás 0 és 75% között mozgott.

Az első ábra segítségével a fertőzések területi eloszlását demonstráljuk.

Megállapítható, hogy a fővárosban és 9 megyében bizonyították eddig ezt a fertőzést. Arra nem tudunk választ adni, mi az oka az észlelt területi eloszlásnak. Talán feltételezhető a problémára való jobb odafigyelés szerepe is.

Ha az egyes eseteket járványügyi szempontok szerint csoportosítjuk, akkor kitűnik, hogy a 36 fertőzött személy közül 16 egyedi eset volt. Ezek mellett 5 családi megbetegedés is előfordult, melyek során 10 személy fertőződött. A maradék 10 személy esete nem tisztázott. Feltehetően ezek is családi



1. ábra. Bakteriológiailag igazolt emberi listeriosis esetek megyénkénti megoszlása

2. táblázat

Listeria fertőzések járványügyi jellemzése

Esetek		Fertőzöttek száma
megnevezése	száma	
Egyedi eset	16	16
Családi megbetegedés	5	10
Csoportos megbetegedés	—	—
Nem tisztázott eset (feltehetően családi megbetegedés)	10	10 (20)*
Összesen:	31	36 (46)

* A zárójelben feltüntetett számok a fertőzöttek valószínű számát mutatják.

járvány során fertőződtek, de a partnerek (kilenc esetben az anya és egy esetben a koraszülött) nem lettek kivizsgálva és így nem is vehetők számításba. Ebből a táblázatból nagy valószínűséggel megállapítható, hogy miért nem tükrözi a való helyzetet az összegyűjtött 36 személy. Azt is meg kell említeni, hogy olyan esetek is előfordulhattak, melyeket egyáltalán nem ismertek fel.

3. táblázat

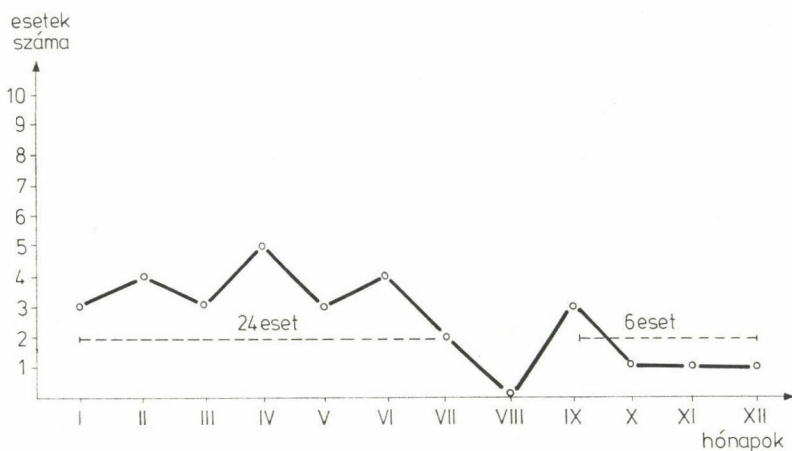
Listeria fertőzésben szenvedők életkor, nem és állapot szerinti megoszlása

Életkor	Esetek száma	Megoszlási arányszám	Nem			Gyermeke- ágyas
			férfi	nő	ismeretlen	
0—6 nap	14	44,4	8	6	1	—
7—30 nap	—					
31 nap — 12 hónap	2					
13 hónap — 20 év	1	2,7	—	1	—	1
21—40 év	8	22,2	2	6	—	5
41—60 év	5	13,8	4	1	—	—
61 év felett	4	11,1	3	1	—	—
Ismeretlen	2	5,5	1	1	—	—
Összesen:	36	99,7	18	16	1	6

A harmadik táblázatban a fertőzöttek életkor, nem és állapot szerinti csoportosítása található meg. A férfi és a nő aránya csaknem azonos. A legnagyobb számú eset a 0—1 éves korcsoporton belül fordult elő. Közöttük is a 0—6 napos kora- és újszülött volt a legtöbb. Ez a tény a kérdés *neonatologiai* jelentőségét hangsúlyozza. A másik legnagyobb esetszámot a 21—40 évesek között figyeltük meg, ami az előbb említettek fényében nem meglepő, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy 8 személy közül 5 gyermekágyas anya volt. A 13 hónaptól 20 éves korig terjedő csoportban csak 1 eset fordult elő. A 41—60 és a 61 év felettiek között lényeges számbeli különbséget nem észleltünk.

A második ábrán a *Listeria* fertőzések észlelésének szezonális megoszlását szemléltetjük.

Az esetek nagy részét, 24-et, az év első hét hónapjában diagnosztizálták és csak egy töredék, 6 eset, fordult elő szeptembertől decemberig terjedő időszakban. Ezen megfigyelésből messzebbmenő következtetés egyenlőre nem vonható le, mert nem tudni, hogy esetenként a fertőzés akutan a külvilágból



2. ábra. A listeria fertőzés észlelésének szezonális megoszlása

következett-e be, vagy a szenvedő fél már hosszabb vagy rövidebb ideje tünetmentesen hordozta a kórokozót és valamilyen hatásra ebből a békés állapotból lett manifeszt beteg.

4. táblázat

A kórképek és a listeria törzsek serotypusa közötti kapcsolat

Kórkép	és száma	A törzs serotypusa		
		1/2	4	nem ismert
Meningitis	10	6	3	1
Meningoencephalitis	4	—	4	—
Sepsis	9*	3	6	—
Koraszülés, láz	3	—	2	1
Légúti fertőzés	3	—	—	3
Egyéb	3	—	—	3
Tünetmentes gyermek- ágyas	3	1	2	—
Tünetmentes újszülött	1	1	—	—
Összesen:	36	11	17	8

* A 9 közül 3 személynek meningitise is volt.

Az előfordult kórképek összesítve találhatók meg a következő táblázatban.

Leggyakrabban meningitist okozott a *L. monocytogenes*, összesen 10 esetben. Ezután következnek a sepsis esetek 9 alkalommal. Közülük 3 személynek még meningitise is volt. A többi kórkép csaknem azonos számban került felismerésre. Kiemelésre kívánczik, hogy 3 gyermekágyas és 1 újszülött tünetmentesen hordozta a kórokozót. Ez a tény a *L. monocytogenes* kismértékű emberi virulenciája mellett szól. De ezt látszik igazolni az a tény is, hogy a 36 fertőzött közül 24 esetben találtunk olyan predisponáló faktort, mely elősegíthette a fertőzés manifesztációját. Így 11 esetben koraszülöttség, 3—3 esetben terhesség, illetve daganatos betegség, 2—2 személynél cardiovascularis betegség, illetve újszülöttséggel járó nagyobb esendőség és végül 1—1 esetben chronicus hepatitist, sinusitist, illetve alkoholos cirrhosist gyeyeltünk meg.

5. táblázat

Listeria fertőzésben szenvedők gyógyulási aránya

Életkor	Esetek száma	Gyógyultak száma	Hydrocephalus	Meghaltak száma	Tünetmentes	
					gyermekágyas	újszülött
0—6 nap	14	4	1	8	—	1
7—30 nap	—	—	—	—	—	—
31 nap — 12 hónap	2	1	1	—	—	—
13 hónap — 20 év	1	1	—	—	—	—
21—40 év	8	3	—	2	3	—
41—60 év	5	3	—	2	—	—
61 év felett	4	2	—	2	—	—
Ismeretlen	2	2	—	—	—	—
Összesen:	36	16	2	14	3	1

Érdemes foglalkozni a megbetegedések kimenetelével is. A 36 fertőzött közül, mint már említettük 4 személy tünetmentes volt és csak harmincketten voltak manifest betegek. A betegek közül 16 teljesen meggyógyult. Két személy esetében maradandó károsodások alakultak ki, melyeknek követ-

6. táblázat

Listeria fertőzésben szenvedők kezelése (gyógyult esetek)

A beteg jele	Therápia
1	Penicillin, streptomycin, ultraseptyl, majd erythromycin
2	Erythromycin, tetrán
14	Ceporin, vércsere
17	Ceporin, vancomycin, meticillin
18	Ampicillin
20	Penicillin, streptomycin, majd ampicillin
21	Penicillin, chlorocid, ampicillin
24	Celosporin, tetrán és superseptyl, streptomycin, majd erythromycin
36	Penicillin, ampicillin, majd chlorocid, semicillin, nystatin

7. táblázat

Listeria fertőzésben szenvedők kezelése (meghaltak)

A beteg jele	Therápia
7	Ceporin, penicillin, tetrán, vitamin
8	Ceporin, penicillin, vitamin, infúzió
10	Penicillin, steroid
12	Tetrán, szulfonamid, penicillin, meticillin, végül erythromycin és ampicillin
13	Chlorocid, bayrena, tetraolean és erythromycin
27	Erythromycin
29	Keflin, gentamycin, pyopen
33	Penicillin, meticillin, ampicillin, gentamycin

keztében az egyik néhány hónappal később exitált. 14 személy betegsége halálos lefolyású volt, ami a fertőzöttek 38,8%-át teszi ki. Ha viszont a betegek számához viszonyítunk, akkor az érintettek 43,7%-át vesztettük el. Figyelemre méltó, hogy a tizennégy 0—6 napos kora- és újszülött közül 8 meghalt. A többi korcsoportban szerencsésebb volt a fertőzés kimenetele.

A következőkben a gyógyult és a meghalt betegek kezelésének a tapasztalatait részletezzük. A 16 gyógyult közül 6 esetben semmilyen adatot sem sikerült kapnunk, további egy esettel kapcsolatban pedig annyit tudtunk meg, hogy az antibiotikum kezelés mellett még ACTH-t is kapott. A maradék 9 személy adatai láthatók a 6. táblázatban.

Csak 3 beteg részesült azonnal a betegség kezdetén a legmegfelelőbb medikációban, az ampicillin kezelésben. Az egyik esetben (18) csak ezt a szert adták; a másik beteg (21) pedig rutinszerűen penicillin, chlorocid és ampicillin beavatkozásban részesült, ugyanis abban a kórházban a meningitist ezen szerekekkel gyógyítják. A 3. személynél (36) penicillin és ampicillin kezelést kezdtek el, majd nem tudni miért, chlorocid és semicillin kezelésre váltottak. Ezek mellett a betegnek adtak még nystatint és vitaminokat is. Volt egy beteg (20) akit ampicillinnel csak akkor kezdtek el kezelni, amikor a penicillin és a streptomycin beavatkozás hatástalan volt. Három személy részesült erythromycin kezelésben. Az egyik (2) azonnal a betegség elején, igaz hogy tetránt is adtak neki. A másik esetben (1) akkor, amikor a kezdeti penicillin, streptomycin és ultraseptyl kezelés hatástalannak bizonyult, a 3. esetben (24) is csak a celosporin, tetrán és superseptyl, majd streptomycin medikációk eredménytelensége után adták az erythromycint. Egy koraszülöttet (14) ceporin kezelésben részesítettek és Rh problémák miatt vércserét is végrehajtottak. A 17-es számú esetben a ceporin mellett vancomycint és meticillint is adagoltak.

Ha a halálos lefolyású esetek kezelését tekintjük át, akkor a következőket állapíthatjuk meg. Egy esetben nem tudtunk adatokat kapni. Három beteg semmilyen kezelést sem kapott a betegség hirtelen jelentkezése és rapid lefolyása miatt; kora és újszülöttkori sepsis esetek voltak. Két személlyel kapcsolatban pedig csak annyit tudunk, hogy antibiotikumot adtak nekik. A maradék 8 személy kezeléséről az alábbiakban számolunk be részletesebben.

A három koraszülött közül az egyik (7) ceporint, penicillint, tetránt és vitaminokat; a másik (8) ceporin, penicillin, vitamin és infúziós kezelést kapott; a harmadik (27) erythromycin terápiában részesült. Egy újszülöttnak (29) pedig keflint (cefalosporint), gentamycint és pyopent adagoltak. Egy középkorú vitiumos személy (10) meningitisének a gyógyítására penicillint és steroidot használtak és a beteg rapid módon meghalt. Egy 56 éves meningitisben szenvedő (13), aki 6 napos anamnézissel került a kórházba, előbb chlorocid és bayrena kezelést kapott penicillin túlérzékenység miatt. Ezt a medikációt később tetraolean és erythromycin kezeléssel váltották fel. Bár ekkor a beteg

8. táblázat

Bejelentett heveny fertőző megbetegedések Magyarországon 1974–1979

Betegség	1974	1975	1976	1977	1978	1979
Typhus abdominalis	175	63	43	44	28	21
Paratyphus	11	9	5	6	4	3
Salmonellosis	4 539	5 661	5 319	4 817	4 852	5 361
Dysenteria	6 842	10 478	7 303	4 726	6 449	9 475
Dyspepia coli	1 375	2 007	1 383	1 090	777	616
Diphtheria	10	6	17	2	3	2
Pertussis	50	59	55	27	67	46
Meningitis epidemica	55	60	75	55	95	74
Scarlatina	14 817	10 159	7 867	6 359	12 076	14 882
Staphylococcosis	512	395	479	353	306	224
Tetanus	64	69	56	48	54	57
Anthrax	4	—	4	—	—	—
Brucellosis	132	119	67	77	48	35
Leptospirosis	65	45	42	64	61	31
Tularemia	99	107	66	10	20	13
Összesen:	28 750	29 237	22 781	17 678	24 840	30 640
Listeriosis	—	3	2	—	4	7

állapota javult, a gépi lélegeztetés következtében kialakult pneumonia miatti keringési elégtelenségben mégis meghalt. A következő (12), egy 84 éves cardiovascularis alapbetegségben szenvedő betegnek először tetránt és szulfonamidot adtak i. v., majd penicillin és meticillin kezelésre váltottak és végül erythromycint és ampicillint adtak, melyek hatására a beteg állapotában javulás

9. táblázat

Bejelentett heveny fertőző betegségek okozta halálozás Magyarországon 1974–1979

Betegség	1974	1975	1976	1977	1978	1979
Typhus abdominalis	1	2	—	4	1	—
Paratyphus	—	—	—	—	—	—
Salmonellosis	15	12	5	12	7	8
Dysenteria	11	4	2	5	2	6
Dyspepsia coli	9	44	12	9	4	—
Diphtheria	—	1	1	—	—	2
Pertussis	1	—	3	—	1	1
Meningitis epidemica	6	7	6	7	11	7
Scarlatina	2	1	—	—	—	1
Staphylococcosis	4	1	4	1	—	1
Tetanus	44	49	36	36	38	41
Anthrax	—	—	1	—	—	—
Brucellosis	2	—	—	—	1	—
Leptospirosis	1	2	2	—	—	—
Tularemia	1	—	—	—	—	—
Összesen:	97	123	72	74	65	67
Listeriosis	—	—	—	—	3	4

mutatkozott, de a szíve már nem bírta a terhelést. Végül egy 69 éves személy (33) esetét mutatjuk be, akinél a boncoláskor daganatot és cirrhosist is találtak. Az illetőnek sepsise és meningitise is volt, penicillin, meticillin, ampicillin és gentamycin kezelésben részesült, de keringése összeomlott.

A két maradandó elváltozással gyógyult eset ismertetése is szolgáltat hat tanulságokat. Az egyik csecsemő (11) egy hetes anamnézissel került a kór-

10. táblázat

Bejelentett heveny fertőző betegségek letalitása Magyarországon 1974–1979

Betegség	1974	1975	1976	1977	1978	1979
Typhus abdominalis	0,6	3,2	—	9,1	3,6	—
Salmonellosis	0,3	0,2	0,1	0,3	0,1	0,1
Dysenteria	0,2	0,04	0,03	0,1	0,03	0,06
Dyspepsia coli	0,7	2,2	0,9	0,8	0,9	—
Diphtheria	—	16,7	5,9	—	—	100,0
Pertussis	2,0	—	5,5	—	1,5	2,2
Meningitis epidemica	10,9	11,7	8,0	12,7	11,6	9,5
Scarlatina	0,01	0,01	—	—	—	0,01
Staphylococcosis	0,8	0,3	0,8	0,3	—	0,4
Tetanus	68,8	71,0	64,3	75,0	70,4	71,9
Anthrax	—	—	25,0	—	—	—
Brucellosis	1,5	—	—	—	2,1	—
Listeriosis	—	—	—	—	75,0	57,1

házba, ahol a legkülönbözőbb antibiotikumokat, majd chlorocid terápiát alkalmaztak, de teljes gyógyulást már nem tudtak elérni. A másik egy koraszülött (31), akit ugyan keflin, gentamycin, polymyxin B, ampicillin, oxacillin és penicillin kezeléssel sikerült életben tartani, de hydrocephalus fejlődött ki nála.

A tanulságokat összegezve megállapítható, hogy a legmegfelelőbb szereket, az ampicillint és az erythromycint, illetve kombinációikat — ampicillin és gentamycin, vagy béta-laktám antibiotikum és aminoglikozid — viszonylag ritkán vagy későn alkalmazták. Viszont ezeken kívül sokféle szert használtak a legkülönbözőbb kombinációkban és ideig. A baj az, hogy ezek egy része, az irodalmi adatok fényében, kifejezetten antagonistá hatású.

Két személy (6, 10) ACTH, illetve steroid kezelést is kapott, melynek hátrányos voltát ma már senki sem vitatja.

A következő megválaszolásra váró kérdés, milyen a listeriosis jelentősége a többi bakteriális fertőző betegséghez viszonyítva. Ennek szemléltetésére mutatjuk be a 8., a 9. és a 10. táblázatot. E táblázatokban az elmúlt hat év néhány járványügyi adata található meg Rudnai (1979) közleménye és az OKI jelentése (1980) alapján.

A 8. táblázatban a bejelentett heveny bakteriális fertőző betegségek számát lehet megtekinteni. A listeriosis esetek száma a paratyphus, a diphtheria és az anthrax esetekkel azonos nagyságrendű, és a felsorolás végén foglal helyet.

Ha a halálozások abszolút számát hasonlítjuk össze, akkor már előbbre rukkol a listeriosis.

A bakteriális fertőzések közül csak a salmonellosis, a dysenteria, a dyspepsia coli infectio, a meningitis epidemica és a tetanus áll egyértelműen a listeria fertőzés előtt.

Végül ha a letalitásra vonatkozó adatokat vetjük össze, akkor csak a tetanus esetén tapasztalható rosszabb gyógyulási arány.

Bakteriológiai vizsgálatok

Az izolált törzsek közül 11 az $1/2$ -es serotypusba tartozott, 17 pedig a 4-es serotypusba. Nyolc törzs antigénszerkezetét nem tudtuk meghatározni. Míg a 60-as években csak $1/2$ -es serotypusú törzseket izoláltak, addig 1970-től kezdve a 4-es serotypusba tartozó törzsek dominanciája figyelhető meg. A bekövetkezett változás okát és jelentőségét nem ismerjük.

Az izolált törzsek serotypusa és az okozott kórképek fajtája között értékelhető összefüggés nem állapítható meg az esetek kis száma miatt.

Ugyancsak meghatároztuk a törzsek antibiotikumokkal és chemotherapeutikumokkal szembeni érzékenységet. Eredményeink a következő táblázatban találhatók meg.

A megvizsgált törzsek mind érzékenyek voltak ampicillinre, erythromycinre, gentamycinre, penicillinre, kanamycinre, streptomycinre és neomycinre. Ugyancsak minden törzs rezisztens volt nalidixsavra, polymyxin B-re és nystatinra. (Az utóbbi időben a Listeria törzsek bacitracinnal szembeni érzékenységét is vizsgáljuk és minden megvizsgált törzs rezisztensnek bizonyult ezzel a szerrel szemben.) A chloromycetin, az oxytetracyclin és a nitrofurantoin vonatkozásában néhány mérsékelten érzékeny törzset is megfigyeltünk. A meticillinnel szemben nemcsak mérsékelten érzékeny, hanem rezisztens törzs is előfordult. Ezért ez a szer kezelésre egyáltalán nem javasolható.

11. táblázat

L. monocytogenes törzsek antibiotikumokkal
és chemotherapeutikumokkal szembeni érzékenysége

A szerek megnevezése	A törzsek száma és megoszlása			
	Összes	É	MÉ	R
Ampicillin	16	16	—	—
Erythromycin	16	16	—	—
Penicillin	16	16	—	—
Meticillin	16	4	10	2
Gentamycin	16	16	—	—
Chloromycetin	16	14	2	—
Kanamycin	16	16	—	—
Streptomycin	16	16	—	—
Oxytetracycline	16	13	3	—
Nitrofurantoin	16	15	1	—
Neomycin	16	16	—	—
Nalidixsav	16	—	—	16
Nystatin	15	—	—	15
Polymyxin-B	15	—	—	15

Megbeszélés

Magyarországon az elmúlt 16 év alatt 36 bakteriológiailag igazolt emberi listeria fertőzés előfordulásáról szereztünk tudomást. Annak megítélése céljából, hogy milyen helyet foglalunk el e fertőzés gyakoriságát illetően a különböző országok között, összehasonlítottuk adatainkat két észak-amerikai és hét európai ország adataival. Az eredmények a 12. táblázatban szerepelnek.

Anélkül, hogy túlértékelnénk a kapott gyakorisági értékek jelentőségét (ismerjük számításaink pontatlanságát, ami részben abból fakad, hogy nem

12. táblázat

Az emberi listeriosis gyakorisága a különböző országokban 1951–1980. évek folyamán

Országok	Időszak	Esetek száma		Lakosság száma (millióban 1973-ban)	Gyakoriság ‰
		összes	évi átlagos		
Franciaország	1970–1975	1021	170,16	52	0,327
Hollandia	1957–1976	769	38,45	13,5	0,284
NDK	1970–1975	173	28,83	17,0	0,169
Svédország	1958–1977	155	7,75	8,1	0,095
Szlovákia	1961–1973	47	3,61	4,7	0,076
USA	1970–1977	1118	139,75	211,7**	0,066
Anglia	1967–1976	277	27,7	55,9	0,049
Kanada	1951–1977	184	6,92	18,0***	0,038
Magyarország	1965–1980	36	2,25	10,5*	0,021
Jugoszlávia	1960–1977	35	1,94	21	0,009

Megjegyzés: *1975-ben; **1974-ben; ***1960-ba

azonos időszakokat hasonlítottunk össze, másrészt nem az egyes időszakok átlagos lakosságszámához történt a viszonyítás) megállapíthatjuk, hogy a vizsgált országok három csoportba oszthatók. Az elsőbe tartoznak azok, amelyekben a listeria fertőzés viszonylag gyakori — 0,1 százezrelék vagy annál nagyobb —, a második csoportba azok, amelyekben a gyakoriság közepes — 0,03 — 0,099 százezrelék közötti érték —, míg a harmadik csoportba tartozó országokban viszonylag ritka — a gyakoriság kevesebb mint 0,03 százezrelék. — A 12. táblázat adatai szerint hazánkban, a többi országhoz viszonyítva is, viszonylag ritka fertőzés a listeriosis. Ez a megállapítás még akkor is érvényes, ha feltételezzük, hogy az esetek reális száma nem 36, hanem annak a kétszerese.

Ugyanezt lehet megállapítani, ha a Magyarországon előfordult heveny bakteriális fertőző betegségek számához viszonyítva vizsgáljuk a listeriosis esetek számát. Ugyanis, ha a 15 legfontosabb bejelentésre kötelezett heveny bakteriális fertőző betegséget a gyakoriság alapján rangsoroljuk, akkor a három utolsóval nagyjából azonos gyakorisággal szerepel a listeriosis, és ha rangsorolnánk, akkor az utolsó előtti helyre kerülne. Vagyis pillanatnyilag egy ritka fertőzés, de soha nem lehet előre tudni, hogy a jövőben milyen változások következnek be. Néhány országban (Franciaország, Svédország, Spanyolország és USA) az utóbbi időben emelkedett a fertőzöttek száma (Ralovich, 1979). A problémát mindenképpen elevenen kell tartani, mert a neonatologiai jelentősége nem vitatható. Emellett a halálozást és a letalitást tekintve a többi bakteriális fertőző betegséghez viszonyítva, aránytalanul „előkelő” helyen áll. Az előző vonatkozásában a hetedik, az utóbbi vonatkozásban a második helyet foglalja el. Ha az abszolút számokat nézzük, akkor az összes fertőzött

közül 14 személy halt meg, ami 38,8%-nak felel meg. Ami a nemzetközi statisztikákat illeti, ennek a fertőzésnek a neonatológiai jelentősége miatt és mert előszeretettel fordul elő az ún. predisponáló faktorok által károsított személyek között, elég rossz a halálozási statisztikája. Így Svédországban 98 személy közül 36 (36,7%) halt meg (Larson, 1979), Franciaországban 630 közül 167 (26,5%) (Humbert és mtsai 1977), NDK-ban 1800 közül kb. 40% (Ortel, 1976), Kanadában 85 közül 29 (34%) (Bowmer és mtsai, 1973) és az USA-ban 117 közül 33 (28,2%) (Busch, 1971) beteg vesztette életét. Kétségtelen tény, hogy mióta az ampicillin kezelést alkalmazzák, valamint a kora- és az újszülöttek respirációs kezelését is bevezették, javultak az eredmények.

Ami a törzsek antibiotikum érzékenységét illeti, a következőket mondhatjuk. A két leghatásosabb szerrel — ampicillin és erythromycin —, illetve kombinációval — ampicillin és gentamycin, illetve béta-laktám antibiotikum és aminoglikozid antibiotikum — szembeni rezisztencia kialakulásáról eddig még nem olvastunk.

Annak ellenére, hogy a törzsek nagy része a penicillinnel szemben érzékeny, a csak e szerrel végzett kezelések eredményei nem kielégítőek. A tetracyclinnel, a chloramphenicolal, a streptomycinnel, a gentamycinnel, a kanamycinnel, a meticillinnel és az oxacillinnel szemben rezisztens és mérsékelten érzékeny törzseket is megfigyeltek (Füzi és Csukás, 1968; Nelson és mtsai, 1968; Espaze és mtsai, 1978; Wiggins és mtsai, 1978). Ezért ezen szerek egyedüli alkalmazását nem javasoljuk. Az óvatosság azért is indokolt, mert a tetracyclin kezelés foetopathogén hatású (terhes anya kezelése esetén strabismus lehet az újszülöttnél), valamint a kora- és újszülött korban végzett medikáció a csontosadást károsíthatja; a chloramphenicol különböző jellegű toxikus hatást eredményezhet; a streptomycin csoport tagjai a hallást és a veseműködést károsíthatják. Ugyancsak mellőzendő a nitrofurantoin, mert, egyéb vizsgálataink szerint is, e szerrel szemben rezisztens és mérsékelten érzékeny törzsek is előfordulnak (Nyström és Karlsson, 1961).

A polymyxin B, a colimycin, a bacitracin, a viomycin, a nalidixsav, az oxolinsav és a nystatin számításba sem jöhet, mert e szerekkel szemben a listeriák rezisztensek (Bojsen—Møller, 1972; Forray és Angyal, 1978; Füzi és Csukás, 1968; Nyström és Karlsson, 1961). Az irodalmat áttekintve megállapítható, hogy egyes antibiotikum-kombinációk alkalmazása, a szerek együttadásával járó antagonista hatás miatt kifejezetten káros; ezeket célszerű mellőzni. A 13. táblázatban néhány nemkívánatos kombinációt mutatunk be Espaze és mtsai (1978) adatai alapján.

Ha a magyarországi esetek kezelése során alkalmazott szereket elemezzük a 13. táblázatban feltüntetett kombinációk szempontjai alapján, akkor megállapítható, hogy a 9 gyógyult esetből kettőnek nem a legjobb kombinációban adták az antibiotikumokat. Ha az elhaltak kezelését tekintjük át, akkor pedig a 8 esetből fordult elő két alkalommal, hogy jobb kezelést is lehet-

13. táblázat

Nemkívánatos antibiotikum kombinációk

Penicillin		Tetracyclin
Ampicillin	vagy	Chloramphenicol
Cefalothin		Erythromycin
		Rifampicin
		Lincomycin
Cefalothin	és	Pristinamycin
Streptomycin		
	és	Rifampicin
Gentamycin		

14. táblázat

Listeriosisban szenvedők kezelésénél alkalmazott nemkívánatos kombinációk

A beteg jele	Alkalmazott terapia	A betegség lefolyása
21	Penicillin, chlorocid, ampicillin	meggyógyult
36	Penicillin, ampicillin, majd chlorocid, semicillin	meggyógyult
7	Ceporin, penicillin, tetrán	meghalt
12	Tetrán, szulfonamid, penicillin, meticillin, erythromycin, ampicillin	meghalt

tett volna alkalmazni. (A részleteket lásd a 14. táblázatban.) Egyébként a hazai esetekkel kapcsolatban megállapíthatjuk, hogy a legmegfelelőbb szereket ritkán alkalmazták azonnal a betegség elején, nagyon sokféle szert használtak a legkülönbözőbb kombinációkban. Óhatatlanul felmerül az emberben, milyen lehet a beteg kezelése akkor, amikor nem áll az orvosok rendelkezésére ennyire nyilvánvalóan az alkalmazható legjobb terapia sémája . . .

Az emberi esetek szezonálisására vonatkozó adatok ellentmondóak. A magyarországi esetek száma kevés ahhoz, hogy végérvényes következtetéseket tehesünk. Az nem vitatható, hogy az év első felére esik az esetek nagy többsége. Az is tény, hogy a születések gyakorisága is ebben az időszakban a legnagyobb. A 17 perinatalis esetből 15 az év első hat hónapjában fordult elő és csak 2 az év második felében. A 13 felnőttkori eset megoszlása egyenletesebb; az első félévben 7, a másodikban pedig 6 fertőzést diagnosztizáltak. Azt nem lehet eldönteni, hogy mi a kapcsolat az emberi és az állati listeriosis esetek között. Remélhetőleg a törzsek fágtipizálásával közelebb jutunk a kérdéshez. Ilyen irányú vizsgálataink folyamatban vannak.

Célszerűnek tartjuk felhívni a figyelmet arra, hogy a 36 igazolt fertőzött közül 10 személy esetében megnyugtató módon nem tisztázódtak a fertőzés körülményei. Ez feltehetően annak a következménye, hogy az adott pillanatban nem gondoltak a listeriosis vagy egyéb fertőzés lehetőségére, és így vizsgálatokat sem végeztek megfelelő formában. Szeretnénk hangsúlyozni, hogy szülés előtti vagy alatti lázas állapot az anyánál, vagy indokolatlannak tűnő koraszülés jelentkezése, vagy infekcióra utaló jelek az újszülöttnél vagy koraszülöttnél (légzési distressz, elesettség stb.) feltétlen fel kell hogy vessék a listeria fertőzés gyanúját is, és törekedni kellene megfelelő vizsgálati anyagoknak (az anyától és az újszülöttről egyaránt) vételével lehetőséget teremteni az aetiológiai diagnózis felállítására. Ez annál is indokoltabb lenne, mert az időben elkezdett, megfelelő, komplex therápia alkalmazásával még a koraszülöttek is gyógyíthatók eredményesen.

IRODALOM

- Bojsen-Møller, J.: Acta path. microbiol. scand. Section B, Suppl. No. 229, (1972).
 Bowmer, E. J., McKiel, J. A., Cockcroft, W. H., Schmitt, N. és Rappay, D. E.: Can. M. A. Journal **109**, 125 (1973).
 Busch, L. A.: J. infect. Dis. **123**, 328 (1971).
 Cowan, S. T. és Steel, K. J.: Manual for the Identification of Medical Bacteria, Cambridge University Press, London, 1966.
 Espaze, E. P., Roubéix, Y. G., le Berre, J. Y. és Courtieu, A. L.: Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A. **246**, 76 (1978).
 Forray, A. és Angyal, T.: Magyar Állatorv. Lapja **33**, 409 (1978).
 Füzi, M. és Csukás, Zs.: Orv. Hetil. **109**, 1854 (1968).
 Larsson, S.: Scand. J. Infect. Dis. **11**, 47 (1979).
 Lányi, B.: Járványtani és klinikai bakteriológia. Módszertani útmutató. OKI, Budapest, 1980.
 Listeria Subcommittee's manuscript, Leicester, 1975.
 Nelson, J. D., Shelton, S. és Parks, D.: Acta paediat. scand. **56**, 151 (1967).
 Nystrom, K. G. és Karlsson, K. A.: Acta paediat. scand. **50**, 113 (1961).
 Országos Közegészségügyi Intézet Járványügyi Osztályának jelentése az 1979. évben bejelentett fertőző betegségekről, OKI, Budapest, 1980.
 Ortel, S.: 2te Internat. Arbeitskolloquium über „Naturherde von Infektionskrankheiten in Zentraleuropa“, Graz, 261 (1976).
 Ralovich, B.: Az orvostudomány aktuális problémái, Szerk.: Fischer, A., Medicina Könyvkiadó, Budapest, **33**, 143 (1979).
 Rodler, M. és Szemes, F.: Orv. Hetil. **107**, 2041 (1966).
 Rudnai, O.: Egészségtudomány **23**, 313 (1979).
 Wiggins, G. L., Albritton, W. L. és Feeley, J. C.: Antimicrob. Agents Chemother. **13**, 854 (1978).

AZ ELEKTROGÉN Na^+ -PUMPA SZEREPE AZ ADRENALIN ELEKTROFIZIOLÓGIAI HATÁSAIBAN TENGERIMALAC TAENIA COLI SIMAIZMON

TÖRÖK TAMÁS*, VIZI E. SZILVESZTER**, az orvostudományok doktora,
MAGYAR KÁLMÁN*, az orvostudományok doktora és
KNOLL JÓZSEF**, az MTA rendes tagja

Közlésre érkezett: 1981. IV. 6.

A katecholaminok hatásai α és β receptorokon keresztül valósulnak meg (Ahlquist, 1948). Ezek a hatások a legtöbb sima-izmon ellentétesek. Az α hatás általában kontrakciót, a β hatás pedig relaxációt eredményez (Bülbring és Kuriyama, 1973). A gastrointesztinális traktus sima-izomzatán azonban mindkét hatás relaxációt okoz. A katecholaminok egyik legegyszerűbb képviselőjének, az adrenalinnek elektrofiziológiai hatásai tengerimalac taenia coli simaizmon (hiperpolarizáció, tüske aktivitás gátlás, relaxáció) ugyancsak α és β preceptorokon keresztül jönnek létre (Bülbring és Tomita, 1969a, b; 1977a, b; Török és mtsai, 1977). Phentolamin (α -blokkoló) jelenlétében a hiperpolarizáció elmarad, a tüske aktivitás gátlása viszont létrejön (β -hatás). Az α -hatás külső Ca^{++} -függő (Bülbring és Tomita, 1969c; 1977b; Török és mtsai, 1977).

Elsőként Born és Bülbring (1956) vetik fel, hogy az α -hatás kapcsolatos a Na-pumpa aktiválásával, ugyanis kísérleteikben az adrenalin fokozta a rádióaktív jelzett K^+ belépését. Axelsson és mtsai (1961) kimutatták, hogy az adrenalin hatására a Na^+ -kiáramlás (efflux) nő, a Na^+ -belépés (influx) pedig csökken. Bülbring és mtsai (1966) megerősítették Axelsson és mtsai eredményét, kísérleteikben ugyanis az adrenalin fokozta a ^{24}Na -effluxot. Az α -hatást később Bülbring és iskolája (Bülbring és Tomita, 1969b, c; 1977b), valamint Shuba (1961) a K^+ és részben a Cl^- vezetőképesség növekedésével magyarázták.

Kísérleteinkben az adrenalin posztzinaptikus α -receptort (ún. α_1 -receptor: Starke és mtsai, 1974, 1975) izgató hatását tanulmányoztuk az elektrogén Na^+ -pumpa gátlása és reaktiválása során.

Vizsgálati módszerek

Kísérleteinkhez mindkét nemű tengerimalacot (350—500 g) használtunk. Az állatokat tarkóra mért ütéssel elbódítottuk, majd dekapitáltuk.

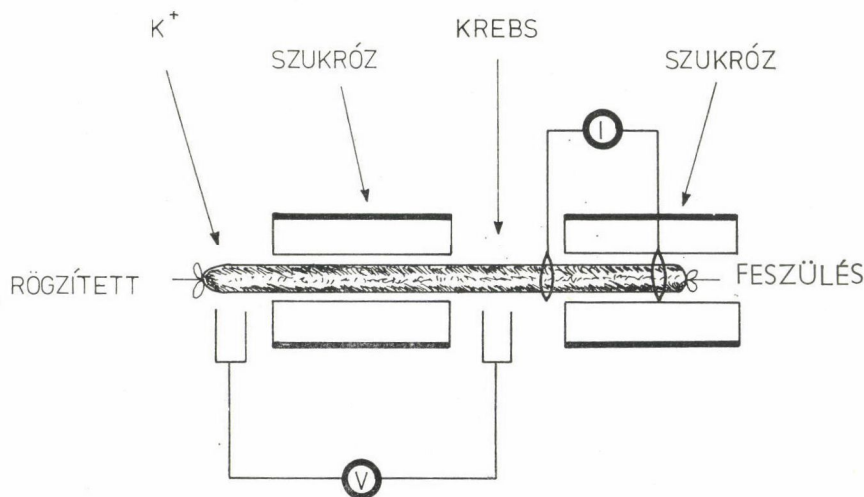
A caecumon hosszanti irányba futó taenia colit kipreparáltuk, és további felhasználásig karbogenizált ($95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$) Krebs-oldatba helyeztük.

A Krebs-oldat összetétele mmol-ban: Na^+ : 138; K^+ : 5,9; Ca^{2+} : 2,5; Mg^{2+} : 1,2; Cl^- : 120,2; HCO_3^- : 25; SO_4^{2-} : 1,2; H_2PO_4^- : 1,2; glukóz: 11,5. K^+ -mentes oldatból a KCl -ot elhagytuk, a KH_2PO_4 -ot NaH_2PO_4 -al helyettesítettük, így az oldat 139,2 mM Na^+ -ot és 115,5 mM Cl^- -ot tartalmazott. Ca^{2+} -mentes oldat a CaCl_2 elhagyásával (Cl^- : 117,7 mM) és 10^{-4} M EGTA (Ethylen-glycol-bis/beta-aminoethyl-ether/ N,N' -tetraacetic acid: Fluka) hozzáadásával készült.

Az oldatok hőmérsékletét termosztáttal 35°C -on tartottuk. Vegyületek: 1-adrenalin (Fluka); ouabain (Calbiochem); phentolamin (Ciba); propranolol (ICI). Az adrenalin fiziológias oldatban 35°C -on instabil (*Bülbring és mtsai*, 1966), ezért az ionkoncentrációk mérésénél a preparátumokat 10 percenként frissen készített oldatba helyeztük.

1. Mechanikus aktivitás mérése

A szövet mechanikus aktivitását izometriás körülmények között mértük. A preparátumot kettős falú szervtartó edényben függesztettük fel (kap.: 3,5 ml), egyik végét rögzítettük, másik végét „strain gauge” fejhez csatlakoztattuk. A kontrakciókat előerősítőn keresztül direktíróval regisztráltuk. Az oldatok cseréjét „overflow” technikával oldottuk meg.



1. ábra. „Sucrose-gap” technika. A módszer lehetővé teszi a szövet elektromos és mechanikus aktivitásának párhuzamos mérését. A jobb oldali elektódpárral ingerelt (C) preparátum elektromos válaszait a bal oldali elektódpárral (V) mértük („double-gap”). Ha nem ingereljük az izmot („single-gap”) a szövet spontán aktivitása mérhető. A szövet mechanikus aktivitását „strain gauge” fejjel regisztráltuk

2. Sucrose-gap technika („Single” és „double sucrosa-gap” módszer). Bülbring és Tomita (1969a) módszerét alkalmaztuk

A módszer lehetővé teszi az izom spontán elektromos és mechanikus aktivitásának mérésén túlmenően az elektrotónusos potenciál mérését is, mely felvilágosítást ad a membránellenállásra (R), illetve vezetőképességre (G).

Az egyik sucrose „gap” (1. ábra jobb oldalán) segítségével a preparátumot ingereljük, a másik „sucrose-gap” az elektromos válaszok regisztrálására szolgál. Az ingerlő elektródok 90% Pt és 10% Ir ötvöztetésével készültek.

Ha a regisztráló gap-hez közel eső ingerlő elektród a katód, a membrán depolarizálódik és tüske (spike) aktivitás jelentkezik, melyet kontrakció kísér. Ha a polaritást megfordítjuk hiperpolarizáció (elektrotónusos potenciál), spike aktivitás gátlás és relaxáció jön létre.

Az elektrotónusos potenciál nagysága lineárisan aránylik az áramerősséghez, azaz lehetőség nyílik az ún. áramerősség-feszültség kapcsolat („current-voltage relationship” meghatározására.)

3. Intracelluláris ionkoncentrációk mérése. Emissziós spektrofotometria

A preparátumokat 250 ml térfogatú 35 °C-ra melegített, carbogénnel telített Krebs-oldatot tartalmazó szervtartó edényekbe helyeztük. Az oldatok cseréjét a preparátumok egyik szervtartó edényből másikba való áthelyezésével oldottuk meg. A kísérletek végén az extracelluláris tér (ECS) ionmentesítését izotóniás cholin-Cl (0,8—2,5 °C) oldattal végeztük. A szövet nedves súlyának (n. s.) meghatározását követően a preparátumokat 1% Co³⁺ vonatkoztató fémét és 10% pro anal. H₂SO₄-t tartalmazó 2× deszt. H₂O-be helyeztük és 12—24 órán át equilibrálódni hagytuk. A preparátumok színképeinek felvételét PGS II (Zeiss) spektrográfon végeztük. Az atomokat (Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺) nagyfeszültséggel (15—20 000 V) és áramerősséggel (1,6—1,8 A) gerjesztettük, majd az általuk kisugárzott fényt spektrográffal (PGS II) felbontottuk és 9×24 cm-es „Agfa-Gevaert” 31 D 65 típusú lemezekkel lefényképeztük. Az atomok karakterisztikus sugárzásának intenzitása és koncentrációja között összefüggés áll fenn (Török és mtsai, 1978). A meghatározásra került fémek analitikai vonalpárjainak hullámhossza (λ) nm egységekben a következők:

Na ⁺	589,6	Na ⁺ (háttér int.)	
Ca ²⁺	422,7	Co ³⁺	399,5
Mg ²⁺	279,6	Co ³⁺	304,4

A színvonalképek feketedéseinek intenzitását fotométeren mértük ki, majd kiértékelő készülék (Spektrátor) segítségével az analitikai vonalpárok intenzitásvizonyainak logaritmusát ((ΔY) kiszámítottuk.

A ΔY értékek és az ezekhez tartozó koncentrációk logaritmusai között lineáris összefüggés áll fenn. Az így elkészített kalibrációs görbékből egy ismeretlen fémkoncentráció a ΔY ismeretében interpolálással meghatározható.

Az intracelluláris ionkoncentrációkat az extracelluláris tér (ECS) és a száraz/nedves súly hányados (Casteels, 1966; Casteels és Kuriyama, 1966; Bülbring és mtsai, 1966) figyelembevételével Wespi (1969) formulájával $\text{mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ nedves súly (n. s.)-ban számítottuk ki.

4. „Rate constant” számítás

A Na^+ intracelluláris térből való kiáramlásának sebességi állandóját (k) Kao és Nishiyama (1969) szerint elsőrendű kinetikájú egyenlet alapján számítottuk:

$$\text{Na}_t = (\text{Na}_0 - \text{Na}_\infty) \cdot (e^{-kt} + X_\infty)$$

ahol:

Na_t = intracelluláris Na^+ koncentráció a kiáramlás során egy adott „t” időpontban.

Na_0 = intracelluláris Na^+ koncentráció a kiáramlás kezdetén.

Na_∞ = intracelluláris Na^+ koncentráció a kiáramlás végén.

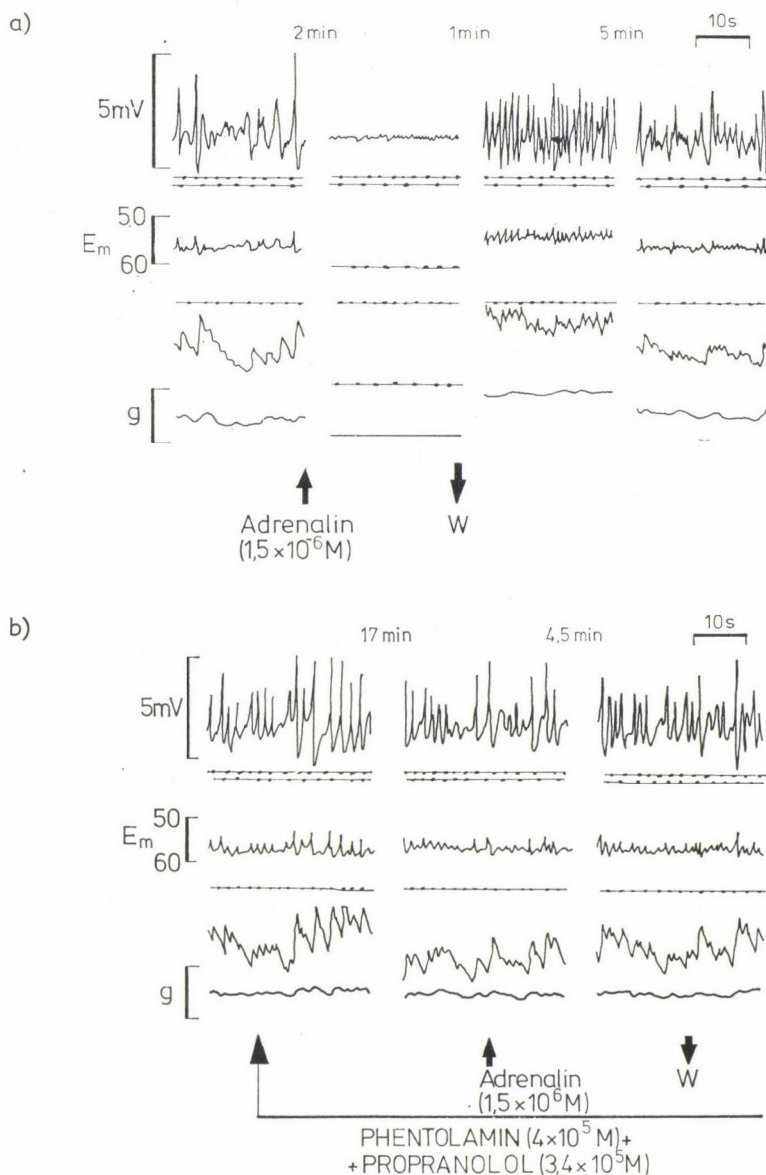
t = idő (percekben)

k = sebességi állandó

Eredmények és azok megbeszélése

Adrenalin elektrofiziológiai hatásai

Adrenalin $1,5 \times 10^{-7}$ – $3,5 \times 10^{-5}$ M koncentráció tartományban hiperpolarizációt (1,5–6,8 mV), tüske (spike) aktivitás gátlást és relaxációt hozott létre (2a. ábra). A csúcshyperpolarizáció ($6,8 \pm 0,3$ mV; $n = 5$) 6×10^{-6} M adrenalin hatására jött létre. Kimosás után ún. „utódepolarizáció” jelentkezett (2a. ábra), melynek során a membrán potenciál (E_m) a kontroll érték alá csökkent és kontrakció „utókontrakció” kíséretében a tüske tevékenység fokozódott „rebound excitation”. Bülbring és Tomita (1977a) hasonló utódepolarizációt észlelt noradrenalin (NA) kimosás után. 4×10^{-5} M phentolamin és $3,4 \times 10^{-5}$ M propranolol együttes alkalmazása a fenti hatásokat felfüggesztették (2b. ábra). Az elektrogén Na^+ -transzport gátlása 2×10^{-5} M ouabainnal az adrenalin ($1,5 \times 10^{-6}$ M) hiperpolarizációt $5,6 \pm 1,2$ mV-ról $3,6 \pm 0,2$ mV-ra: ($n = 5$) csökkentette. Ha viszont az adrenalint ouabainnal mostuk ki az utódepolarizáló $4,8 \pm 0,4$ ($n = 5$) mV-ról $8,2$ ($n = 2$) mV-ra nőtt. A NA hiperpolarizáció hatását az ouabain ugyancsak gátolta agykéreg neuronon (Phillis és mtsai, 1968; Phillis, 1976) és harántcsíkolt izmon (Kozachuk és Phillis, 1978).

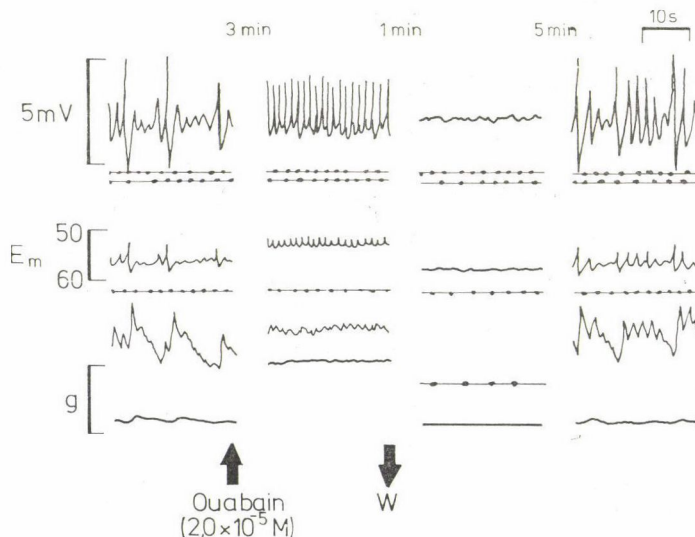


2. ábra. Adrenalin ($1,5 \times 10^{-6} \text{M}$) hatása taenia coli spontán elektromos és mechanikus aktivitására. „single sucrose-gap” módszer. 1. csatorna (fentről lefele): tüske (spike) aktivitás AC erősítéssel regisztrálva; 2. csatorna: membrán potenciál (E_m), 3. csatorna: spike integrál, 4. csatorna: mechanikus aktivitás DC erősítéssel mérve. (a) Adrenalin hatására az E_m nő (hiperpolarizáció), melynek során a spike aktivitás megszűnik és az izom elernyed. Kimosás (W) után ún. „utódepolarizáció” jön létre, melyet a tüske aktivitás frekvenciájának fokozódása és kontrakció kísér. (b) Phentolamin ($4 \times 10^{-5} \text{M}$) propranolol ($3,4 \times 10^{-5} \text{M}$) jelenlétében (előfolytatás: 18 perc) a fenti hatások elmaradnak

A membrán ATPáz gátló ouabainról *Casteels* (1966) kimutatta, hogy 10^{-6} g/ml koncentrációban az általa létrehozott depolarizáció időben megelőzi a K^+ -egyensúlyi potenciálváltozását. Közvetlenül az ouabain kimosása után (5 min) az intracelluláris K^+ és Na^+ koncentráció nem változott, az E_m ugyanakkor jelentősen nőtt (elektrogén hiperpolarizáció).

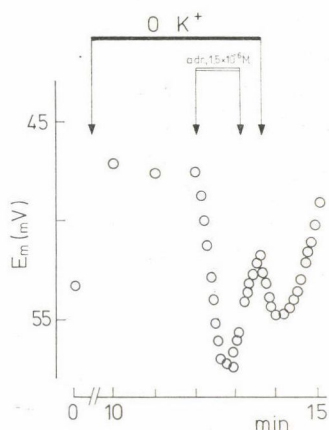
Kísérleteinkben 2×10^{-5} ouabain hatására (3. ábra) jelentkező depolarizáció 3 percen belül maximumot ért el ($-56,9$ mV, kontroll; $-48,3$ mV, ouabain; $-48,6$ mV). Ezen idő alatt az intracelluláris K^+ koncentráció $112,7 \pm \pm 2,3$ ($n = 5$) mmol $\cdot$ kg $^{-1}$ n. s.-ról $110,5 \pm 2,0$ ($n = 5$) mmol $\cdot$ kg $^{-1}$ n. s.-ra csökkent. A számított E_K $-78,3$ mV-ról $-77,8$ mV-ra csökkent csupán ouabain hatására. A módosított „Goldman—Hodgkin—Katz” egyenlet (*Mullins és Noda*, 1963; *Gorman és Marmor*, 1974) alapján számított E_m ($-55,4$ mV) jól egyezik a mért értékkel ($P_{Na}/P_K : 0,09$; Na^+ -pumpa kuplung aránya: 1,5). Ouabain (2×10^{-5} M; 3 perc) jelenlétében számított membránpotenciál $-54,9$ mV, alig különbözik a kontroll értéktől, jóllehet ouabain hatására az E_m $-48,3$ mV-ra csökkent. Ezen adatok arra utalnak, hogy sem az E_K , sem az E_{diff} potenciál nem ad felvilágosítást az E_m változására a membrán ATPáz ouabainnal való gátlása esetén.

Az elektrogén Na^+ -pumpa K^+ -mentes közeggel való gátlása során az adrenalin hiperpolarizáló hatása fokozódott (4a. ábra). K^+ -megvonására a membránpotenciál csökkent (-45 — -7 mV). A depolarizáció nem magyarázható

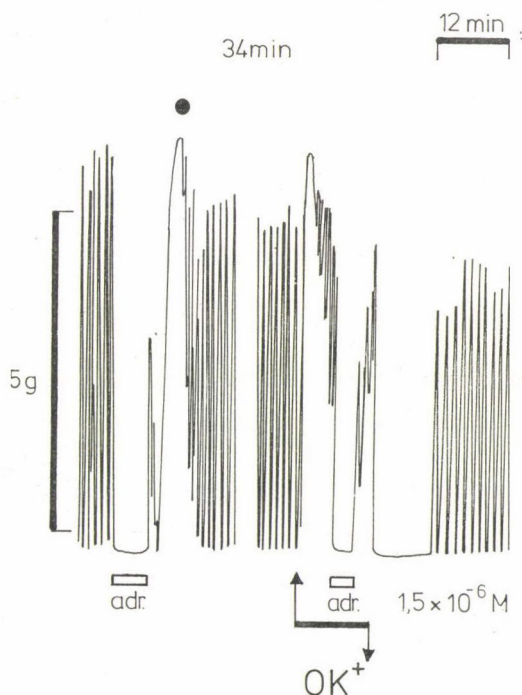


3. ábra. 2×10^{-5} M ouabain depolarizáló hatása spontán aktív taenia colin ($35^\circ C$). „Single sucrose-gap”. A csatornák megegyeznek a 2. ábra szövegében ismertetettekkel. Az ouabain depolarizációt, spike frekvencia fokozódást és kontrakciót hozott létre. A depolarizáció 3 percen belül maximumot ért el. Kimosás (W) után elektrogén hiperpolarizáció, a tüske aktivitás teljes gátlása és relaxáció jött létre

a)



b)



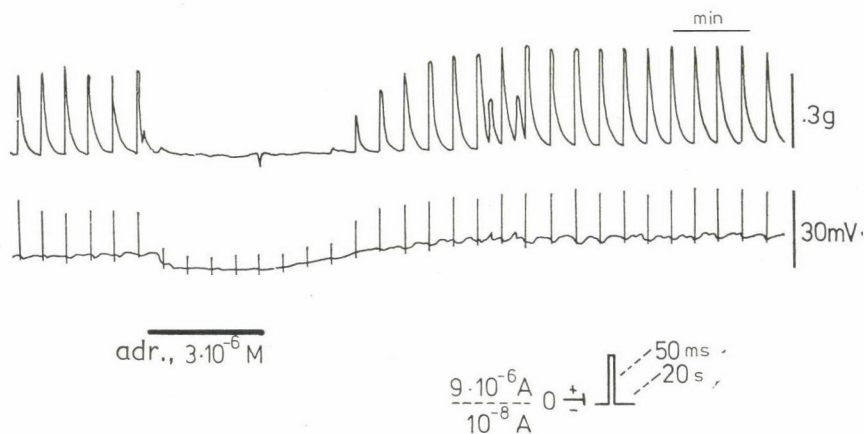
4. ábra. Az elektrogén Na^+ -pumpa gátlásának (OK^+) és reaktiválásának ($5,9 \text{ mM K}^+$ -visszaadása) hatásai taenia coli simaizom spontán elektromos (a) és mechanikus (b) aktivitására. (a) K^+ -mentes Krebs-oldatban depolarizáció alakult ki, melyet $1,5 \times 10^{-6} \text{ M}$ adrenalin felfüggesztett. Az adrenalin kimosása utáni pompa reaktiváció során „utódepolarizáció” nem jött létre, sőt az E_m átmenetileg nőtt. (b) Mechanikusan spontán aktív taenia colit az adrenalin elernyeszti. Kimosás után ún. „utókontrakció” (●) fejlődött ki, melyet a spontán aktivitás visszatérése követett. OK^+ hatására az izom összehúzódott, melyet az adrenalin felfüggesztett. Az adrenalin kimosása után az izom alaptónusa nőtt, „utókontrakció” azonban nem jött létre, ha a Na^+ -pumpát K^+ -mal reaktiváltuk

meg a „Nernst”-összefüggéssel, mivel K^+ -mentes közegben a K^+ belső/külső hányados értéke növekszik. Ez a tény, továbbá, hogy K^+ -mentes közeg után visszaadott K^+ hatására jelentkező hiperpolarizációt a membrán ATPáz gátló ouabain felfüggeszti egyértelműen arra utal, hogy az elektrogén Na^+ -pumpa felelős teljes egészében az ilyen körülmények között mért E_m változásért.

A membrán ATPáz gátlása után alkalmazva az adrenalin ($1,5 \times 10^{-6}$ M) a hiperpolarizáció 5,9 mV-ról $10,2 \pm 2,4$ ($n = 4$) mV-ra nőtt. Az adrenalin kimosása után a E_m csökkent (repolarizáció). A repolarizáció során reaktiválva a Na^+ -pumpát (5,9 mM K^+ -visszaadásával a külső közegbe) „utódepolarizáció” nem jött létre (4a. ábra), sőt a E_m átmenetileg nőtt. Na^+ -terhelés (OK^+) után a külső közegbe visszaadott K^+ az „utókontrakciót” is felfüggesztette (4b. ábra) mechanikusan spontán aktív taenia colin.

Adrenalin hatása az intracelluláris Na^+ -koncentrációra és a Na^+ -pumpa „turnover rate”-jére:

Kísérleteink során választ kívántunk kapni arra a kérdésre, hogy mi lehet az oka az adrenalin kimosása után következetesen jelentkező utódepolarizációnak, mely ingerelt preparátumon is létrejött (5. ábra).



5. ábra. 20 sec.-onként alkalmazott 9×10^{-6} A erősségű 50 msec. időtartamú „outward current” akciós potenciál (AP)-t és kontrakciót hoz létre. A spontán aktivitás gátlását 10^{-8} A erősségű „inward current” segítségével biztosítottuk. 3×10^{-6} M adrenalin hatására hiperpolarizáció, AP-gátlás és relaxáció jelentkezik. Kimosás után utódepolarizáció jött létre, mely spontán AP-t generált kontrakció kísérletében

Adrenalin hatására a szövet intracelluláris Na^+ -koncentrációja $30,1$ mmol $\cdot$ kg $^{-1}$ nedves súly (n. s.)-ról $21,6$ mmol $\cdot$ kg $^{-1}$ n. s.-ra csökkent a terhelés első 10 perce során (1. táblázat).

Az ezt követő 50 perc alatt viszont a Na^+ csak $2,2$ mmol $\cdot$ kg $^{-1}$ n. s.-al csökkent. Az Na^+ -vesztés sebességi állandója — Kao és Nishiyama (1969) szerint számolva — $0,26$ min $^{-1}$ volt a terhelés első fázisában (10 perc), mely $0,05$

min⁻¹-re csökkent a terhelés második fázisában (50 perc). Az irodalomból jól ismert, hogy a Na⁺-pumpa aktivitása intracelluláris Na⁺-koncentráció (Na⁺)_b függő (Kerkut és Thomas, 1965; Adrian és Slayman, 1966; Rang és Ritchie, 1968; Thomas, 1969; 1972; Tomita és Yamamoto, 1971; Baker és mtsai, 1969). A (Na⁺)_b csökkenése a Na⁺-pumpa (membrán ATPáz) gátlását vonja maga után. A Na⁺-efflux K⁺-belépéssel kapcsolatos, mely egy további, bár kismérvű pompa gátlást eredményez. Ez megmagyarázhatja az adrenalin Na⁺-koncentrációt csökkentő hatásában tapasztalt különbözőséget a terhelés két fázisa során. Az adrenalin kimosása után a már lecsökkent intracelluláris Na⁺-koncentráció következtében az ATPáz részleges gátlás alatt áll, melynek következményeként a Na⁺-influx megnő. Az adrenalin kimosása után a (Na⁺)_b valóban emelkedik (1. táblázat).

1. táblázat

3 × 10⁻⁵M adrenalin és 2 × 10⁻⁵M ouabain hatása taenia coli intracelluláris Na⁺ és Ca⁺⁺ koncentrációira. Az extracelluláris ionok kimosására cholin Cl-ot használtunk

	mmol.kg ⁻¹ n. s.		Na ⁺ -vesztés sebess. áll. (min) ⁻¹
	(Na ⁺) _b	(Ca ⁺⁺) _b	
Kontroll (3 perc, n = 2)	30,1	1,5	
Kontroll (60 perc, n = 5)	35,1 ± 1,5	1,7 ± 0,3	
Adrenalin (3 perc, n = 4)	30,9 ± 3,9	1,5 ± 0,4	
Adrenalin (10 perc, n = 3)	21,6 ± 3,3	1,4 ± 0,5	0,26
Adrenalin (60 perc, n = 4)	19,4 ± 2,5	1,5 ± 0,2	0,05
Adrenalin (60 perc), kimosás (10 perc, n = 4)	45,3 ± 3,7	1,7 ± 0,4	
OCa ⁺⁺ + 0,1 mM EGTA (90 perc, n = 5)	9,9 ± 1,5	0,6 ± 0,1	
OCa ⁺⁺ + 0,1 mM EGTA (30 perc) + adrenalin (60 perc, n = 5)	6,0 ± 2,1	0,15 ± 0,05	
Adrenalin + ouabain (60 perc, n = 4)	79,1 ± 8,8	3,4 ± 0,9	
Ouabain (60 perc, n = 7)	90,9 ± 4,7	2,8 ± 0,3	

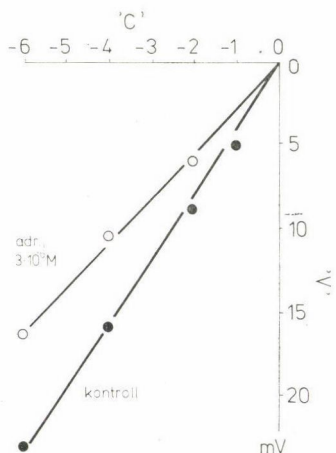
n = kísérletek száma

Adrenalin hatására (10 perc) 3,54 p-mol · cm⁻² · sec⁻¹ a transzportált Na⁺-mennyisége 1,5 μm (Freeman—Narrod és Goodford, 1962) sejttér fogat/felszín hányadost véve alapul. Ha a Na⁺-pumpa kuplung aránya 3 : 2 (Droogmans és Casteels, 1976; Brading és Widdicombe, 1974; Török és mtsai, 1979), akkor a Na⁺-efflux 1/3-a nem áll kapcsolatban K⁺-belépéssel. Így az adrenalin által létrehozott áramerősség 1,18 × 10⁻⁷ A · cm⁻².

A számított hiperpolarizáció 5,9—9,4 mV ($50\text{--}80\text{ k}\Omega\text{cm}^{-2}$ membrán ellenállás mellett; Tomita, 1970). Ha figyelembe vesszük, hogy az adrenalin fokozza a membrán vezetőképességét (6. ábra), a számított értékek viszonylag jól egyeznek a mért értékkel (6,8 mV). Az 1 perc alatt 1 pumpa helyen transzportált Na^+ -ionok száma 4680 ($1\text{ }\mu\text{m}^2$ membránfelület 275 pumpahelyet tartalmaz; Brading és Widdicombe, 1974), feltételezve, hogy az adrenalin hatására a pumpahelyek száma nem változik. Soleus izmon a ^3H -ouabain membránhoz való kötődése adrenalin jelenlétében nem változik (Clausen és Hansen, 1977). Az első 10 percet követő 50 perc során az adrenalin hatására $0,74\text{ pmol} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$ a transzportált Na^+ -mennyisége, mely megfelel 960 Na^+ ion percenkénti kilépésének az intracelluláris térből.

Gabella (1973, 1976) morfológiai kísérletekben taenia colin kimutatta, hogy minden egyes sejtmembrán felszíne kb. 168 000 caveolát tartalmaz, melyek a sejtfelszín 29%-át teszik ki és 73%-kal növelik a sejtmembrán felületét. A caveolák révén az intracelluláris tér minden része rendkívül közel kerül a plazma membránhoz és így az extracelluláris térhez (Brading, 1978).

A caveolák révén megnövekedett sejtfelszín a sejttérfogat/felszín hányadosát $0,39\text{ }\mu\text{m}$ -re csökkenti (Gabella, 1976). Az ennek alapján számított hiperpolarizáció messze elmarad a mért értéktől, ugyanis az adrenalinnal való terhelés első tíz perce során a transzportált Na^+ -mennyisége $0,77\text{ pmol} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$ és percenként csak 2160 Na^+ ion lép ki egy pumpahelyen. A megnövekedett sejtfelszín következtében a membránellenállás $50\text{--}80\text{ k}\Omega\text{cm}^{-2}$ -ről $13\text{--}21\text{ k}\Omega\text{cm}^{-2}$ -re csökken és $1\text{ }\mu\text{m}^2$ membránfelület 130 pumpahelyet tar-



6. ábra Áramerősség-feszültség kapcsolat taenia coli simaizmon kontroll (●—●) körülmények között és $3 \times 10^{-6}\text{M}$ adrenalin (○—○) hatására. Abszcissza: áramerősség (C) önkényesen választott egységekben; ordináta: elektrotónusos potenciál (V) mV-okban. Adrenalin hatására az elektrotónusos potenciál csökken, mely az $U = I \cdot R$ összefüggés alapján a membránellenállás csökkenését jelenti

talmaz csupán (*Brading*, közlés alatt). A számított hiperpolarizáció 0,3–0,5 mV ($I = 2,57 \times 10^{-8} \text{ A} \cdot \text{cm}^{-2}$), mely érték valószínűleg még alacsonyabb, mivel az adrenalin csökkenti a membránellenállást (6. ábra). A terhelés második fázisában (50 perc) $0,039 \text{ pmol} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$ a pumpa által transzportált Na⁺-mennyisége, a pumpa „turnover rate”-je pedig 108/perc.

A fentiekén túlmenően jöllehet az adrenalinál létrehozott hiperpolarizáció 20–40 sec.-on belül maximumot ér el, az intracelluláris Na⁺-koncentráció azonban a terhelést követő 3 percen belül nem változik (1. táblázat). Ezek alapján teoretikusan felvetődik az a lehetőség, hogy az adrenalin hiperpolarizációért közvetlenül a membrán ATPáz aktiváció felelős. $2 \times 10^{-5} \text{ M}$ ouabain felfüggesztette az adrenalin intracelluláris Na⁺-koncentrációt csökkentő hatását (1. táblázat).

Az adrenalin hatása és a szövet Ca⁺⁺ koncentrációja közötti kapcsolat

Extracelluláris Ca⁺⁺ szükséges az adrenalin α_1 -receptort izgató hatásához (*Bülbring és Tomita*, 1969c, 1977; *Török és mtsai*, 1977; *Török és Vizi*, 1980). Ca⁺⁺-mentes közegben 0,1 mM EGTA jelenlétében depolarizáció ($5,6 \pm 0,5 \text{ mV}$, $n = 5$), átmeneti frekvencia-fokozódás után tüske aktivitás gátlás és relaxáció jött létre. Az intracelluláris Ca⁺⁺ koncentráció 1,5 ($n = 2$) mmol $\cdot \text{kg}^{-1}$ n. s.-ról $0,6 \pm 0,1 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$; ($n = 9$) n. s.-ra, a (Na⁺)_b pedig 30,1 ($n = 2$) mmol $\cdot \text{kg}^{-1}$ n. s.-ról $13,4 \pm 1,9$ ($n = 9$) mmol $\cdot \text{kg}^{-1}$ n. s.-ra csökkent (1. táblázat). Ismeretes, hogy a Ca⁺⁺ gátolja a membrán ATPázt, mely hatás a membrán belső felszínére lokalizálódik (*Skou*, 1957, 1960; *Somogyi*, 1964; *Schwartz és Matsui*, 1967; *Tobin és mtsai*, 1973). *Augustus* (1976) szerint az alacsony (Na⁺)_b az igen alacsony intracelluláris Ca⁺⁺ koncentrációra vezethető vissza. Így tehát az intracelluláris Na⁺-koncentráció csökkenés oka Ca⁺⁺-mentes közegben a pumpa aktivációjával magyarázható. Ca⁺⁺-mentes közegben adrenalin hatására mind a (Ca⁺⁺)_b, mind a (Na⁺)_b tovább csökkent (1. táblázat), hiperpolarizáció azonban nem jött létre. Ennek valódi okát nem ismerjük. Harántcsikolt izmon a NA E_m-re gyakorolt hatása szintén Ca⁺⁺-függőnek bizonyult (*Kozachuk és Phillis*, 1978).

Godfraind és mtsai (1974) kimutatták, hogy a katecholaminok izgatják a membrán ATPázt, mely hatáshoz Ca⁺⁺ jelenléte szükséges. A katecholaminok membrán ATPázt izgató hatását más szerzők is igazolták (*Schaefer és mtsai*, 1972; *Yoshimura*, 1973; *Logan és O'Donovan*, 1975; *Ádám—Vizi és mtsai*, 1979), mely hatás alfa-receptoron keresztül valósul meg (*Gilbert és mtsai*, 1975).

Így feltételezhető, hogy az adrenalin posztzinaptikus α_1 -receptoron keresztül megvalósuló hiperpolarizáció hatása a Ca⁺⁺ membrán ATPázra (elektrogén Na-transzportra) gyakorolt gátló effektusának felfüggesztésében áll.

Az eddigiekben már utaltunk arra, hogy az elektrogén Na^+ -pumpa reaktiválása a külső közegbe visszaadott K^+ -mal felfüggesztette az adrenalin kimosását követő „rebound excitation”-t (utódepolarizációt).

Na^+ -terhelés (K^+ -mentes Krebs) során az intracelluláris Ca^{++} -koncentráció nem változik szignifikánsan (2. táblázat), jóllehet a Na^+ -grádiens lecsök-

2. táblázat

Na^+ -terhelés után visszaadott K^+ hatása a szövet Na^+ , Ca^{++} és Mg^{++} koncentrációira, adrenalin jelenlétében és hiányában

	mmol.kg ⁻¹ n. s.		
	Na^+	Ca^{++}	Mg^{++}
Kontroll (180 perc, n = 5)	42,2 ± 1,7	1,8 ± 0,1	14,3 ± 1,0
K^+ -mentes (180 perc, n = 5)	91,9 ± 6,8	1,9 ± 0,1	14,6 ± 0,7
5,9 mM K^+ visszaadása (3,5 perc, n = 4)	60,8 ± 2,8	4,1 ± 0,5	10,9 ± 0,3
5,9 mM K^+ visszaadása (15 perc, n = 5)	48,8 ± 7,1	1,2 ± 0,2	12,8 ± 0,5
5,9 mM K^+ visszaadása * (15 perc, n = 4)	70,5 ± 7,6	11,9 ± 6,8	7,6 ± 0,6
5,9 mM K^+ visszaadása (30 perc, n = 4)	24,9 ± 8,1	1,0 ± 0,3	9,7 ± 0,9
5,9 mM K^+ visszaadása * (30 perc, n = 5)	55,6 ± 2,1	10,2 ± 4,3	8,3 ± 0,8

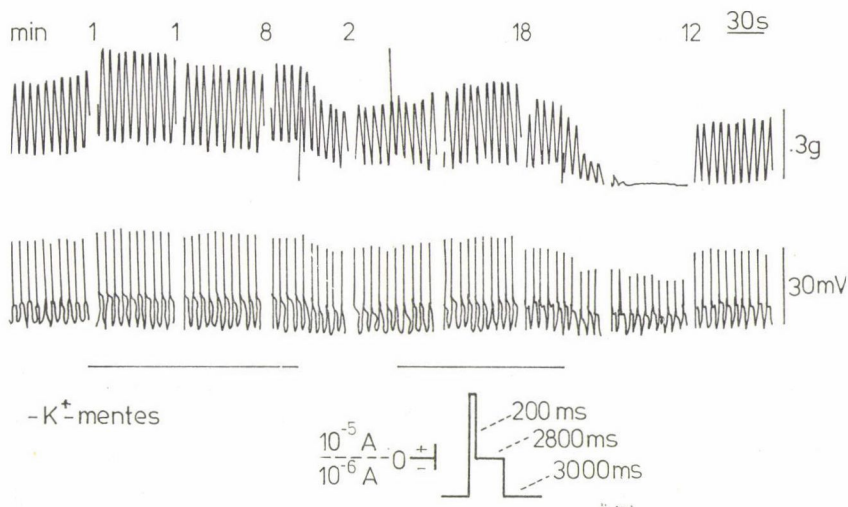
* + $3,10^{-5}$ M adrenalin
n = kísérletek száma

kenése következtében a belépő Ca^{++} -mennyisége nő (Baker és Blaustein, 1968; Baker és Manil, 1968; Baker és mtsai, 1969; Dietmer és Ellis, 1978). Ennek feltehetően az az oka, hogy a plazma membrán ATP-függő Ca^{++} pumpája (Schatzmann, 1966; Schatzmann és Vincenzi, 1969; Casteels és mtsai, 1973) — amely nyugalmi körülmények között nem működik teljes kapacitással — kompenzálni képes a Na^+ -gradiens lecsökkenéséből származó fokozott Ca^{++} -belépést.

A K^+ -visszaadása pillanatában az intracelluláris Na^+ -koncentráció magas, mely teljes ATPáz aktivációt okoz.

A hiperpolarizáció egyértelműen a membrán ATPáz aktiváció következménye. Ugyanis ouabain jelenlétében visszaadott K^+ hatására az E_m nem változik (Taylor és mtsai, 1970; Casteels és mtsai, 1971; Török és Vizi, 1979), annak ellenére, hogy a passzív ouabainnal nem gátolható K -influx és Na -efflux a membrán-potenciált negatív irányba tolná el. Az ouabain specifikus hatású, csak a membrán ATPázt gátolja.

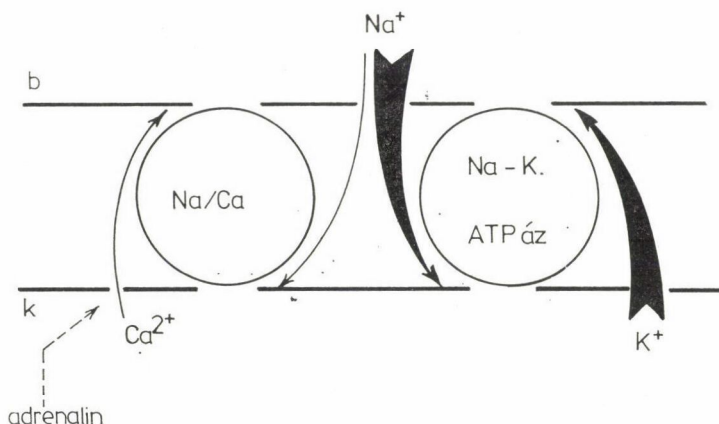
Az intracelluláris Na^+ -vesztéssel és K^+ -belépéssel párhuzamosan a szövet a Ca^{++} -koncentrációja emelkedik (2. táblázat); $1,9 \pm 0,1 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ n. s.}$ -ről $4,1 \pm 0,5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ n. s.}$ -ra (3,5 perc). A belépő Ca^{++} mennyisége nagyságrendekkel nagyobb mint amennyi a szövet teljes aktivációjához szükséges. Ennek ellenére hiperpolarizáció, tüskeaktivitás gátlás és relaxáció jön létre (7. ábra). Järnefelt (1962) kimutatta, hogy a Ca^{++} csak abban az esetben gátolja a membrán ATPázt, ha az enzim Na^+ és K^+ aktiváció alatt áll. Az intracelluláris Na^+ -koncentráció 3,5 perccel a K^+ visszaadása után $91,9 \pm 6,8 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ n. s.}$ -ről $60,8 \pm 2,8 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ n. s.}$ -ra csökkent.



7. ábra. 10^{-5} A erősségű 200 msec. időtartamú depolarizáló áram (outward current) akciós potenciál (AP)-t és kontrakciót, 10^{-6} A erősségű 3 sec. időtartamú hiperpolarizáló áram (inward current) elektrotónusos potenciált hoz létre. K^+ -mentes közegben (OK^+) depolarizáció, kontrakció és a membrán vezetőképességének csökkenése (elektrotónusos potenciál növekedése) jelentkezik. K^+ (5,9 mM) visszaadására elektrogén hiperpolarizáció, relaxáció és a membrán ellenállásának csökkenése jön létre, melynek mértéke a kezdeti Na^+ -terhelés függvénye

A pumpa reaktiválása után 30 perccel a $(\text{Na}^+)_b$ a kontroll érték alá csökkent ($417,3 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ n. s.}$).

Adrenalin ($3 \times 10^{-5} \text{ M}$) jelenlétében visszaadott K^+ hatására az intracelluláris Na^+ -koncentráció csökkenése jóval lassúbb volt; 15 perc: $70,5 \pm 7,6 \text{ mmol}$, 30 perc: $55,6 \pm 2,1 \text{ mmol}$. Adrenalin hiányában ezek az értékek $48,8 \pm 7,1 \text{ mmol}$ (15 perc), illetve $24,9 \pm 8,1 \text{ mmol}$ (30 perc) voltak. A szövet Ca^{++} -koncentrációja magas maradt; 15 perc: $11,9 \pm 6,8$, 30 perc: $10,2 \pm 4,3 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ n. s.}$, a Mg^{++} -koncentráció gyakorlatilag nem változott (2. táblázat). Az intracelluláris Na^+ -koncentráció csökkenésének időbeli késését adrenalin hatására megmagyarázhatjuk az ún. „ouabain insensitive” Na^+ -efflux Ca^{++} -függő komponensével (8. ábra).



8. ábra. Az adrenalin hatásának hipotetikus modellje, a membrán ATPáz K^+ -mal való reaktivációja során. Az intracelluláris Na^+ ún. „ouabain insensitive” komponense részben extracelluláris Ca^{++} -mal cserélődik (Baker és mtsai., 1969; Dietmer és Ellis, 1978). Ez esetben a Na/Ca csere fordított előjellel működik. Az intracelluláris Na^+ -koncentráció csökkenésének időbeni késése valószínűleg az adrenalin Ca^{++} -influx-ot gátló hatásának a következménye.

b: membrán belső; k: külső-felzíne; --> gátlás

Az intracelluláris Na^+ azon mennyisége, amely extracelluláris Ca^{++} -mal cserélődik (Baker és mtsai, 1969) az adrenalin Ca^{++} influxra gyakorolt gátló hatása folytán nem jön létre, így a $(\text{Na}^+)_b$ csökkenése időben késik. A megemelkedett szöveti Ca^{++} -koncentráció magyarázata már jóval nehezebb, mivel a Ca^{++} -influx gátlás alatt áll. Mivel az extracelluláris tér ionmentesítését Cholin-Cl-dal végeztük, elképzelhető, hogy a Ca^{++} egy része membránhoz kötött. A Cholin-Cl — szemben a La^{3+} -nal — a membrán negatív töltésű kötődési helyeit nem foglalja el.

Összefoglalás

Kimutattuk, hogy az adrenalin aktiválja az elektrogén Na^+ -transzportot, melyet az ouabain gátol. Ez megnyilvánul mind a membránpotenciál, mind az intracelluláris Na^+ -koncentráció változásában. Az adrenalin kimosását követő „utódepolarizációt” szintén a Na^+ -pumpa aktivitásának változásával magyarázzuk. Az utódepolarizációt a pompa gátlása (ouabain) fokozta, a pompa reaktiválása (K^+ -visszaadása) pedig gátolta.

Harántcsíkolt izmon Kozachuk és Phillis (1978) kimutatták, hogy a NA hiperpolarizáció ouabainnal gátolható. Soleus izom ^{22}Na -kiáramlását és ^{42}K -belépését az adrenalin és a NA fokozta, melyet az ouabain felfüggesztett. Adrenalin hatására az intracelluláris K/Na arány megháromszorozódott (Clausen és Flatmen, 1977). Kísérleteinkben a Na^+ -pumpa „turnover rate”-je adrenalin hatására a sejt térfogat/felzín arányától függően $4680 \cdot \text{min}^{-1}$, illetve $2160 \cdot$

$\cdot \text{min}^{-1}$. Ezek az értékek magasabbak mint a nyugalmi körülmények között mért „turnover rate” (1320/perc; *Brading és Widdicombe*, 1974). A számított hiperpolarizáció *Gabella* (1973, 1976) morfológiai kutatásait véve alapul nem egyezik a mért értékkel, mely két okra vezethető vissza: 1. közvetlen membrán ATPáz aktiváció; 2. a pumpától független K^+ -permeabilitás fokozódása (*Bülbring és iskolája*). A membrán ATPáz oki szerepére utal az a tény, hogy az adrenalin hatására a $(\text{Na}^+)_b$ nem változik azonnal (3 perc).

A külső K^+ -függő elektrogén hiperpolarizáló áram (Na^+ -pumpa) közvetlenül közreműködik a membránpotenciál fenntartásában (*Casteels és mtsai*, 1971; *Tomita és Yamamoto*, 1971; *Bolton*, 1973; *Török és Vizi*, 1980). A Na^+ -pumpa aktiválása adrenalinral további hiperlokalizációban nyilvánul meg.

Az irodalmi adatokkal megegyezően az α_1 -hatás Ca^{++} -függő. *Godfraind és mtsai* (1974) kimutatták, hogy a membrán ATPáz csak az esetben aktiválható catecholaminokkal, ha az Ca^{++} -gátlás alatt áll. Ca^{++} -mentes közegben a hiperpolarizáció elmarad, de a $(\text{Na}^+)_b$ tovább csökken.

Na^+ -terhelés után az adrenalin gátolja a K^+ visszaadására létrejövő elektrogén Na^+ -transzportot, melynek oka valószínűleg az intracelluláris Na^+ extracelluláris Ca^{++} -mal való cseréjének gátlásában keresendő, jöllehet egyes preparátumokon (pl. szimpatikus ganglion sejteken; *Akasu és Koketsu*, 1976) a K^+ visszaadásával létrehozott hiperpolarizációt az adrenalin fokozza. További elektrofiziológiai kísérletek szükségesek annak eldöntésére, hogy taenia colin az E_m és az intracelluláris ionkoncentrációk változása korrelációban állnak-e, vagy sem.

IRODALOM

- Ádám-Vizi, V., Vizi, E. S. és Horváth, L.*: J. Neural. Transm. **46**, 59 (1979).
Adrian, R. H. és Slayman, C. L.: J. Physiol. **184**, 970 (1966).
Ahlquist, R. P.: J. Physiol. **153**, 586 (1948).
Akasu, T. és Koketsu, K.: Experientia **32**/1, 57 (1976).
Augustus, J.: Biochim. Biophys. Acta **419**, 63 (1976).
Axelsson, J., Bueding, E. és Bülbring, E.: J. Physiol. **156**, 357 (1961).
Baker, P. F. és Blaustein, M. P.: Biochim. Biophys. Acta, **150**, 167 (1968).
Baker, P. F., Blaustein, M. P., Hodgkin, A. L. és Steinhardt, R. A.: J. Physiol. **200**, 431 (1969).
Baker, P. F. és Manil, J.: Biochim. Biophys. Acta **150**, 328 (1968).
Bolton, T. B.: J. Physiol., **228**, 693 (1973).
Born, G. V. R. és Bülbring, E.: J. Physiol. **131**, 690 (1956).
Brading, A. F.: J. Physiol. **275**, 65 (1978).
Brading, A. F. és Widdicombe, J. H.: J. Physiol. **238**, 235 (1974).
Bülbring, E., Goodford, P. J. és Seteklev, J.: Br. J. Pharmacol. **28**, 296 (1966).
Bülbring, E. és Kuriyama, H.: Phil. Trans. Roy. Soc. B. **265**, 115 (1973).
Bülbring, E. és Tomita, T.: Proc. Roy. Soc. B. **172**, 89 (1969a).
Bülbring, E. és Tomita, T.: Proc. Roy. Soc. B. **172**, 103 (1969b).
Bülbring, E. és Tomita, T.: Proc. Roy. Soc. B. **172**, 121 (1969c).
Bülbring, E. és Tomita, T.: Proc. Roy. Soc. B. **197**, 255 (1977a).
Bülbring, E. és Tomita, T.: Proc. Roy. Soc. B. **197**, 271 (1977b).
Casteels, R.: J. Physiol. **184**, 131 (1966).
Casteels, R., Droogmans, G. és Hendrickx, H.: J. Physiol. **217**, 297 (1971).
Casteels, R., Droogmans, G. és Hendrickx, H.: Phil. Trans. R. Soc. B. **265**, 47 (1973).

- Casteels, R. és Kuriyama, H.: *J. Physiol.* **184**, 120 (1966).
- Clausen, T. és Flatman, J. A.: *J. Physiol.* **270**, 383 (1977).
- Clausen, T. és Hansen, O.: *J. Physiol.* **270**, 415 (1977).
- Dietmer, J. W. és Ellis, D.: *J. Physiol.* **284**, 241 (1978).
- Droogmans, G. és Casteels, R.: In: *Physiology of Smooth Muscle* ed. by E. Bülbring and M. Shuba, Raven Press, New York, 11 (1976).
- Freeman-Narrod, M. és Goodford, P. J.: *J. Physiol.* **163**, 399 (1962).
- Gabella, G.: *Phil. Trans. R. Soc. B.* **265**, 7 (1973).
- Gabella, G.: *Cell. Tiss. Res.* **170**, 161 (1976).
- Gilbert, I. C., Wyllie, M. G. és Davison, D. V.: *Nature* **255**, 237 (1975).
- Godfraind, R., Koch, M. C. és Verbeke, N.: *Biochem. Pharmacol.* Vol. **23**, 3505 (1974).
- Gorman, A. L. F. és Marmor, M. F.: *J. Physiol.* **242**, 49 (1974).
- Järnefelt, J.: *Biochim. Biophys. Acta* **59**, 643 (1962).
- Kao, C. Y. és Nishiyama, A.: *Am. J. Physiol.* **217**, 525 (1969).
- Kerkut, G. A. és Thomas, R. C.: *Comp. Biochem. Physiol.* **14**, 167 (1965).
- Kozachuk, W. E. és Phillis, J. W.: *Gen. Pharmac.* **9**, 235 (1978).
- Logan, J. G. és O'Donovan, D. J.: *J. Physiol.* **250**, 47 (1975).
- Mullins, L. J. és Noda, K.: *J. gen. Physiol.* **47**, 117 (1963).
- Phillis, J. W.: In: *Taurine*, ed. by R. Huxtable and A. Barbeau. Raven Press, New York, 209 (1976).
- Phillis, J. W., Tebecis, A. K. és York, D. H.: *Eu. J. Pharmacol.* **4**, 471 (1968).
- Rang, H. P. és Ritchie, J. M.: *J. Physiol.* **196**, 183 (1968).
- Schaefer, A., Seregi, A. és Komlos, M.: *Biochem. Pharmacol.* Vol. **23**, 2257 (1972).
- Schatzmann, H. J.: *Experientia* **22**, 364 (1966).
- Schatzmann, H. J. és Vincenzi, F. F.: *J. Physiol.* **201**, 369 (1969).
- Schwartz, A. és Matsui, H.: In: *Secretory Mechanisms of Salivary Glands*, p. 75, Academic Press, New York (1967).
- Shuba, M. F.: *Sechenov. Physiol. J.* **47**, 109 (1961).
- Skou, J. C.: *Biochem. Biophys. Acta*, **23**, 394 (1957).
- Skou, J. C.: *Biochim. Biophys. Acta*, **42**, 6 (1960).
- Somogyi, J.: *Experientia*, **20**, 28 (1964).
- Starke, K., Endo, T. és Taube, H. D.: *Nature* **254**, 440 (1975).
- Starke, K., Montel, H., Gayk, W. és Merker, R.: *Arch. Pharmacol.* **285**, 133 (1974).
- Taylor, G. S., Paton, D. M. és Daniel, E. E.: *J. gen. Physiol.* **56**, 360 (1970).
- Thomas, R. C.: *J. Physiol.* **201**, 495 (1969).
- Thomas, R. C.: *Physiol. Rev.* **52**, 563 (1972).
- Tobin, R., Akera, T., Baskin, S. I. és Brody, T. M.: *Mol. Pharmacol.* **9**, 336 (1973).
- Tomita, T.: In: *Smooth Muscle*, [Ed. E. Bülbring,] London: E. Arnold (1970).
- Tomita, T. és Yamamoto, T.: *J. Physiol.* **212**, 857 (1971).
- Török, T., Mika, J. és Gegus, E.: *Akadémiai Kiadó*, Budapest; Adam Hilger Ltd, Bristol and Crane Russak and Comp., Inc., New York (1978).
- Török, T. L., Victor-Eric, R., Vizi, E. S. és Knoll, J.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **53**, 130 (1979).
- Török, T. L. és Vizi, E. S.: In: *Progress in Brain Research*. Vol. 49., [Ed. S. Tucke] Elsevier Sci. Publ. Comp. Amsterdam, p. 495 (1979).
- Török, T. L. és Vizi, E. S.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **55**, 233 (1980).
- Török, T. L., Vizi, E. S. és Knoll, J.: In: *Physiology and Pharmacology of Smooth Muscle*. [Ed. M. Papasova és E. Atanassova,] Bulgarian Academy of Sci. publ., Sofia, 75 (1977).
- Wespi, H. H.: *Pflügers Arch.* **306**, 262 (1969).
- Yoshimura, K.: *Biochem. J.* **74**, 389 (1973).

SZOMATOTROPIN ELVÁLASZTÁST SERKENTŐ ANYAG A MEDIO-BASALIS HYPOTHALAMUSBAN

ANTONI FERENC ANDRÁS, MAKARA B. GÁBOR, az orvostudományok kandidátusa
és RAPPAY GYÖRGY, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1981. V. 4.

A hypophysis elülső lebenyének hormon-elválasztását elsősorban a hypophysis nyél-eminencia mediana (SME) neurosecretorios idegvégződése által elválasztott ún. hypothalamikus releasing és inhibiting hormonok szabályozzák. (Flerkó, 1980). Ezen hormonok közül három peptid, a thyreotropin releasing hormon, a luteinizáló hormon releasing hormon, valamint a szomatotropin inhibiting hormon (szomatosztatin) szerkezetét tisztázták, és kémiai szintézis útján előállították, ami lehetővé tette hatásaik széles körű vizsgálatát.

A szomatosztatin valamennyi eddig vizsgált rendszerben gátolja a szomatotropin (STH) elválasztását (Martin és mtsai, 1978; Vale és mtsai, 1975), sőt megalapozottnak tűnik az az állítás, miszerint a szomatosztatin az STH elválasztás fiziológiás szabályozó tényezője (Martin és mtsai, 1978). Az STH elválasztás pontos dinamikáját azonban csupán a hypothalamikus szomatosztatin rendszer aktivitásának változásával nem tudjuk kielégítően megmagyarázni. Ha például patkányok agykamrájába noradrenalin juttatunk, a plazma STH szint emelkedik, a hypophysealis portalis vér szomatosztatin tartalmának egyidejű fokozódása ellenére (Weiner, Ganong 1978; Chihara és mtsai, 1979a). Neuropeptidek, így szubsztansz P és az endogén opiátok fokozzák az STH elválasztást anélkül, hogy befolyásolnák a hypophysealis portalis vérszomatosztatin koncentrációját (Abe és mtsai, 1980; Chihara és mtsai, 1978).

Ezen ellentmondásoknak részben kétségtelenül oka lehet az alkalmazott kísérleti rendszerek különbözősége (Vijayan és McCann, 1980); felvetődik azonban egy STH elválasztást serkentő hypothalamikus faktor (SRH) létezésének lehetősége. Ezt a feltételezést különböző módon előállított hypothalamikus szövet-kivonatokkal végzett számos kísérlet valószínűsíti (Boyd és mtsai, 1978; Collu és mtsai, 1976; Krulich és mtsai, 1968; Sandow és mtsai, 1972; Worthington és mtsai, 1972). Legutóbbi időben Lowry és mtsai (1980) számoltak be az eminencia medianából kivonható peptid természetű anyagról, amely specifikus SRH aktivitással rendelkezik.

Míg a szomatosztatin agyi megoszlása, illetve a szomatosztatint tartalmazó neuronok anatómiája eléggé jól ismert (Bennett—Clarke és mtsai, 1980;

Dierickx és Vandesande, 1979; Elde és Hökfelt, 1978; Palkovits és mtsai, 1980) a köztiagyban, addig a SRH aktivitás agyi megoszlásáról szegényes ismeretekkel rendelkezünk (*Krulich és mtsai, 1977*). Kísérleteinkben arra próbáltunk választ keresni, hogy a hypophysis nyél-eminencia medianában kimutatható SRH aktivitás hogyan alakul a mediobasalis hypothalamus (*Palkovits, 1978*) (MBH) neurális összeköttetéseinek átmetszése után.

Módszer

Állat: Hím, 200—400 g súlyú CFY patkányokat 24 °C hőmérsékletű 55—75% páratartalmú, ciklikus megvilágítású (fény 7⁰⁰—19⁰⁰ között) helyiségben tartottuk. Táplálékot és csapvizet ad libitum kaptak.

Műtétek: Az MBH teljes deafferentálását (TD) nembutal altatásban (35—40 mg/kg) hajtottuk végre, 1,6—1,8 mm sugarú és 1,8 mm magasságú Halász-késsel *Makara és mtsai (1970)* szerint. Antero-lateralis deafferentálást (ALD) ugyanilyen méretű késsel az alábbiak szerint végeztünk: a kést a középvonalban 1,5 mm-rel a bregma varrat mögött a koponyaalapig vezettük le, majd 90 °-kal jobbra forgattuk. Ezután vízszintes síkban 0,5—1,2 mm-t caudal felé mozdítottuk, majd ugyanezen az úton visszavittük az eredeti helyzetbe, és a túloldalon megismételtük a műveletet. A kést kiindulási pozícióba érkezése után húztuk vissza az agyból. Álműtét esetén a kést a középvonalban 5 mm-rel az agyfelszín alá süllyesztettük, majd visszahúztuk. A teljes MBH léziók rosszul sikerült TD műtétek nyomán keletkeztek. A műtét után 1,5 mg Tetrán-t s. c. kaptak az állatok, amelyeket a műtétet követő 6., illetve 7. napon használtunk fel.

Elektromos ingerlés

Nullás méretű rovartüből (Imperial, Karlsbad) készült elektródpárt használtunk. A tűket InsIX (InsIX Co, USA) gyantával szigeteltük 0,5 mm-nél nem nagyobb csúcsokat hagyva, amelyek 1,45 mm-re voltak egymástól. Uretánnal (1,0—1,2 g/t. súly kg) vagy pentobarbitállal altatott állatok v. femoralisába vérvétel céljára szilikon gumicsövet vezettünk, majd az állatot sztereotaxikus készülékbe helyeztük. Az elektródpárt coronalis síkban, a középvonalra szimmetrikusan, a bregma mögött 1800—4000 μ m távolságra a csontos koponya-alapig vezettük, majd onnan 0,5 mm-t emeltük. Ilyen módon mindkét hypothalamus-felet ingereltük. Az elektródokat EMG gyártmányú ingerlő egységhez csatlakoztattuk, amelyet Digitimer D4030 típusú (DEVICES Ltd) programozóval vezéreltünk. Az ingerparaméterek a következők voltak: 5 másodpercig váltóáramú négyszög impulzusok (egy impulzus időtartama 2 msec, amplitúdó $\pm 200 \mu$ A, frekvencia 50 ciklus/sec) sorozatát vezettük az

elektródokra, amelyeket 10 másodperces szünet követett a következő sorozatig. Az állatok összesen 40 ingersorozatot kaptak. Az ingerlés időtartama alatt (10 perc) az elektródokon átfolyó áramot oszcilloszkóppal folyamatosan ellenőriztük. „Álingerlés” esetén az elektródokat bevezettük az agyba, de az áramot nem kapcsoltuk be.

Az első vérmintát (0,5 ml) az elektródok bevezetésétől számított 20. percben vettük le (0 időpont), majd ezt követően további mintákat gyűjtöttünk 5, 10, 15, 20, illetve néhány kísérletben 25 perc múlva is. Az elektromos áramot közvetlenül a 0 perces vagy 15. perces vérvétel után kapcsoltuk az elektródokra. Minden egyes vérvétel után a kanülön át 0,5 ml, 0,15 mol/l NaCl oldatot fecskendeztünk be az állatoknak. A kísérlet befejezésekor kb. 1 mA erősségű anódáramot vezettünk az elektródokra, amelyeket ezután eltávolítottunk az agyból. Az állatokat dekapitáltuk, az agyat 10%-os formalinba helyeztük, amely 3% kálium ferri, illetve ferrocianidot tartalmazott. Ilyen módon az elektródhegyekről levált vasat a berlini kék reakcióval tettük láthatóvá.

Szövetteni feldolgozás

Négy-hat napi fixálás után az agyakat paraffinba ágyasztuk és frontális síkban 10 μ m-es sorozatmetszeteket készítettünk belőlük. Minden 5. metszetet tárgylemezre vittük, és haematoxylin-eosinnal vagy Brinkman és Bock (1970) szerint megfestettük. A műteti metszések alakját, elhelyezkedését, valamint az elektródhegyek helyét két, egymástól független vizsgáló rögzítette a hormonmeghatározások eredményének ismerete nélkül. Az elektromos ingerlést elfogadtuk, ha annak helye a frontális síkban legalább 500 μ m-el az eminentia mediana zóna externájának megjelenése mögött, de a hypophysisnyél leválás szintje előtt volt; oldalt és fölfelé pedig nem haladta meg a nucl. ventromedialis határait.

Szövetkivonatok készítése

Álműtött, TD és ALD állatokat dekapitáltunk. Az agyat óvatosan kiemeltük a koponyából, majd az eminentia medianat a rajta függő hypophysisnyél darabbal együtt (SME) gyorsan kimetszettük (Kárteszi és mtsai, 1978). A szövetdarabkát azonnal üveghomogenizátorba helyeztük, amelyben 30 μ l 4 °C hőmérsékletű 0,1 mol/l HCl, vagy 0,2 mol/l HCl és acetone 1 : 1 arányú keveréke volt. A szövetet homogenizáltuk, majd 2500 $\times$ -g-vel 30 percig 4 °C-on centrifugáltuk. A felülúszót leszívtuk és az üledéket újabb 15 μ l extraháló folyadékban ismét homogenizáltuk, és centrifugáltuk. A két felülúszót összeöntöttük és liofilizáltuk. A nyert szárazkivonatot 0,1%-os bovin szérumban

mint tartalmazó, Dulbecco által módosított Eagle-féle minimal essential mediumban (DMEM) oldottuk fel. Minden egyes SME kivonatból három hígítást készítettünk, és az egyes hígítások SRH aktivitását három vagy négy párhuzamos mérésben, patkány hypophysis elülső lebeny sejtek primér tenyészetén vizsgáltuk. Mivel a két kivonási módszer (sósav, illetve acetone: sósav) között nem találtunk különbséget SRH aktivitás szempontjából, az eredményeket együtt értékeltük. Hypophysis mikroinjekcióhoz az SME szárazanyagot 10 μ l 0,1% albumint tartalmazó 0,15 mol/l-os, pH 7,4 konyhasóban oldottuk. Patkány frontális kéregből a fentiekhez teljesen hasonló módon készítettünk kivonatokat.

SRH bioassay szövettényészetén

Nőstény patkányok hypophysiseinek elülső lebenyeiből tripszines emésztéssel sejtszuspenziót készítettünk (Rappay és mtsai, 1979; Kárteszi és mtsai, 1978), majd a sejteket 96 lyukú tenyésztőtálcába (Corning, USA) 10⁵ sejt/lyuk sűrűségben kiültettük. A tenyésztőfolyadék lyukanként 100 μ l DMEM volt, amely 2,5% foetalis borjúsavót, 10% lósavót és 0,1% nem esszenciális aminosav keveréket (Flow Lab., Skócia) tartalmazott. Négy nap múlva a sejteket kétszer mostuk 100 μ l 0,1% bovin szérum albumint (BSA) tartalmazó DMEM-mel, majd ugyanebben a médiumban 120 percig előinkubáltuk a tenyészeteket. Ezután a megfelelő hatóanyagokat tartalmazó 0,1% BSA DMEM-re cseréltük a tenyésztőfolyadékot és a sejteket újabb 120 percig inkubáltuk. Az inkubálás végén a médiumot leszívtuk és centrifugáltuk. A felülúszóból hormonmeghatározás céljára mintákat vettünk, amelyeket feldolgozásig —20 °C-on tároltunk. A SME kivonatokon kívül a következő anyagokat használtuk: Szintetikus alfa melanotropin (Reanal Lot N° 7909603), ⁸Arg-vazopressin (Calbiochem, Lot N° 170004), oxytocin, Dr. Kisfaludy Lajos (Kőbányai Gyógyszerárugyár) ajándéka.

Hypophysis mikroinjekció

Hypophysis mikroinjekciókat Hedge és mtsai (1966) módszere alapján végeztünk. Uretánnal altatott hím patkányok v. femorálisát kanüláltuk, majd az állatokat sztereotaxikus készülékbe fogtuk be. A koponyatetőn mintegy 2 mm átmérőjű lyukat fúrtunk. Ezután (0 perc) vérmintát vettünk, majd a koponyán fúrt nyíláson át 200 μ m átmérőjű hegygel rendelkező kapillárist vezetünk a hypophysisbe. A vizsgált hatóanyagot 0,5 μ l térfogatban adtuk be, és a beadás kezdetétől számított 3., 10. és 20. perc elteltével további vérmintákat gyűjtöttünk. A kísérlet végén az injekció helyét a kapillárison át beadott 0,3 μ l 2% Pontamine Sky Blue (Gurr, Anglia)-val jelöltük meg.

Hormon-meghatározások

A vérplazma és az inkubáló médium STH tartalmát radio-immunoassay-el Dr. A. F. Parlow által küldött NIAMDD anyagokkal, GH-RP₁ standardhoz viszonyítva határoztuk meg. A kötött és szabad hormonfrakciót hővel és formaldehid kezeléssel inaktivált staphylococcus aureus 20%-os szuszpenziójával választottuk szét. (Bact-A-Sorb, Humán, Budapest). Az intra-, illetve interassay-variációs koefficiens 5%, illetve 10% volt. Az inkubáló folyadék ACTH tartalmát radio-immunoassay-el határoztuk meg (*Makara és mtsai*, 1979).

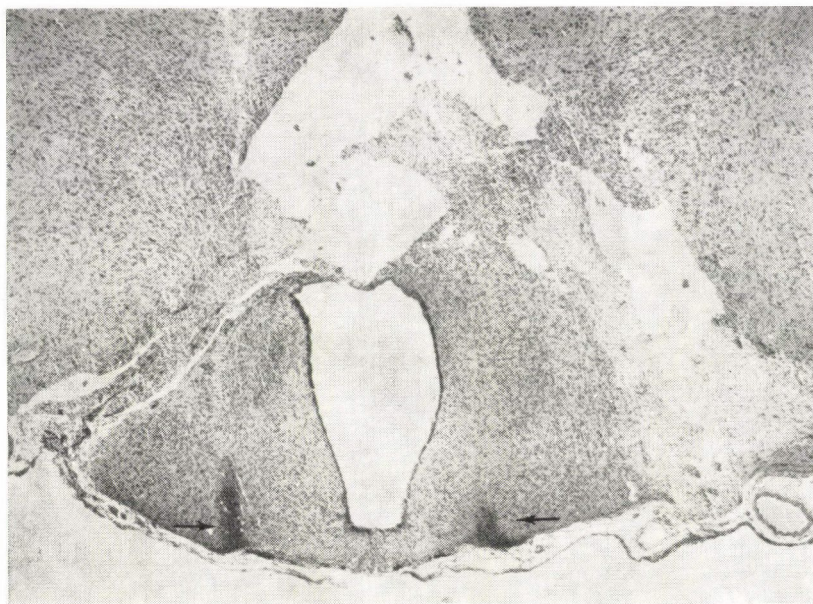
Statisztika

A plazma STH adatokat logaritmikus transzformáció után analizáltuk (*Krulich és mtsai*, 1974). Két szempontos variancia analízist és Dunnett-féle próbát, illetve két-mintás t-próbát alkalmaztunk. Az adatok geometriai átlagait közöljük. Az átlag hibáját $\times$ RSEM-el adjuk meg, ahol RSEM a plazma hormon-szintek logaritmus transzformációja után kapott átlag standard hibájának retranszformált értéke.

Eredmények

Műtétek: Különös figyelmet fordítottunk a TD metszések ellenőrzésére. A hypothalamus sziget tartalmazta eminentia medianat, a nucl. arcuatust és a nucl. ventromedialis jelentős részét. Néhány esetben a nucl. ventromedialis teljesen elpusztult, de mivel ilyen állatokban nem tapasztaltuk az SRH aktivitás jelentős változását a „teljes” szigettel rendelkező állatokhoz képest, ezeket az állatokat nem soroltuk külön kísérleti csoportba. A TD állatok elektromos ingerlését akkor fogadtuk el, ha mindkét elektródhegy a szigetben volt (1A ábra), vagy ha az egyik a szigetben, a másik a környező necrotikus hegyszövetben helyezkedett el (1B ábra). Az anterolateralis deafferentálás értékelésekor az első kísérlet-sorozatban két csoportot különítettünk el a hormon-meghatározás eredményei alapján (lásd lentebb).

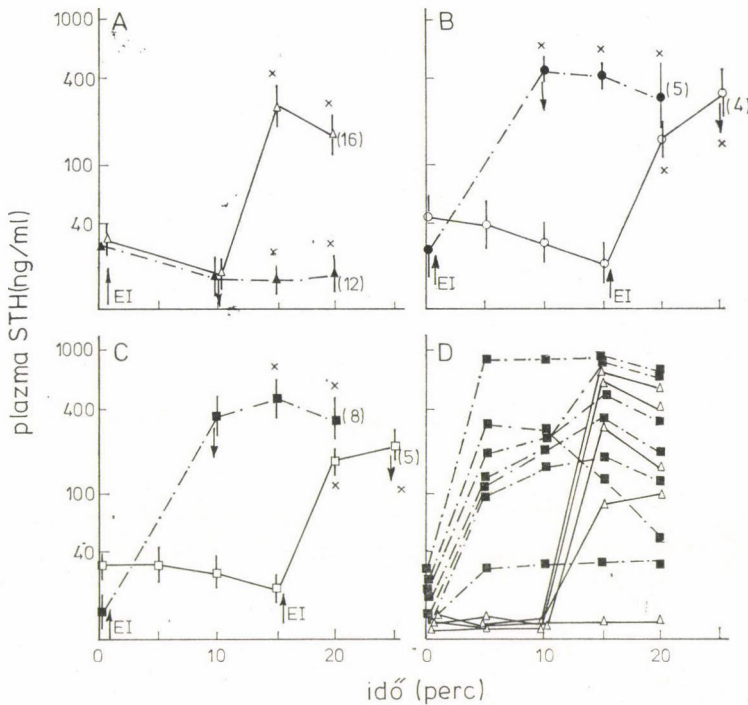
Az ún. 1. típusú ALD csoportban a műtéti metszést frontális sorozatmetszetekben az eminentia mediana zona externájának megjelenésétől legalább 400 μ m-ig mindkét oldalon követni tudtuk, és az agyalaptól számított 300 μ m-nél nagyobb szövetfolytonosságot nem találtunk. A fenti kritériumoknak nem megfelelő metszés esetén az állatokat az ún. „2. típusú ALD” csoportba soroltuk. További kísérletekben (mintegy 60 db ALD műtött és ingerelt patkány) ez az osztályozás kielégítőnek bizonyult a hormonválasz szempontjából eltérőnek mutatókzó két csoport szövettani vizsgálat alapján történő előzetes elkülönítésére.



1. ábra. A hypothalamus frontalis metszete teljes deafferentálás után. Haematoxylin-eosin, 40-szeres nagyítás. — A. Fent: Tipikus sziget, a nyilak az elektródhegyek helyét mutatják. — B. Lent: Kis sziget, amely gyakorlatilag csak a nucleus arcuatus-t és az eminentia medianát tartalmazza. Az egyik elektródhegy a szigetben látható, míg a másik a szomszédos nekrotikus területben helyezkedik el

Elektromos ingerlés

Összesen 16 álműtött állatban 13 esetben az MBH elektromos ingerlése a plazma STH szintet jelentősen emelte, 15 perccel az ingerlés megkezdése után (2A. ábra). A hormonszint a 20. percben is magasabb a 0 perces értéknél, de már csökkenő tendenciát mutat. A megfelelő „álingerelt” csoportban hasonló mérvű hormonszint növekedést nem találtunk, sőt kismértékű, de statisztikailag szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a 15. és 20. percben. Az álműtött csoporttal szemben TD állatokban a plazma STH koncentráció már az elektromos ingerlés időszaka alatt fokozódik, a 20. percben is lényegesen magasabb



2. ábra. A plazma STH szint alakulása nembutállal, illetve uretánnal altatott patkányokban az MBH elektromos ingerlés (EI) kapcsán; sorozat vérmintákat a vena femoralisba ültetett kanulból vettünk. Az elektromos ingerlést a 0. perces vagy a 15. perces vérminta levétele után kezdtük; összesen tíz percig ingereltünk. A kísérletek elemszámát a zárójelbe tett számok adják meg. A plazma STH szintek kiértékelése log transzformáció után két szempontos variancia analízissel és Dunnett-próbával történt. Geometriai átlagok: $R. S. E. M. x = p < 0,01$ a megfelelő ingerlés kezdete előtti értékhez viszonyítva. — A. Plazma STH válasz „álmgűtött-ingerelt” (—) és álműtött-álingerelt állatokban. (---). B. TD műtött állatok plazma STH koncentrációjának változása elektromos ingerlés kapcsán (---). A folyamatos vonallal jelzett csoport mutatja a hormonszintet abban az esetben, amikor az ingerlést nem kezdtük meg 0. percben; a 15. percnél kezdett stimuláció a hypothalamus sziget válaszkésztségét bizonyítja. — C. Ua. mint (B.) 1. típusú ALD műtött állatokkal. — D. Uretánnal altatott álműtött és 1. típusú ALD-műtött (---) állatok plazma STH szintje MBH ingerlés kapcsán. Egyedi értékek

a kiindulási értéknél, de már szintén csökkenőben van (2B. ábra). Teljes MBH lézió esetén a hormonszint alacsony és elektromos inger hatására nem változik ($11 \pm 1,4$ ng/ml, 15. percnél; geo átlag $\pm$ RSEM, $n = 3$).

Az 1. típusú ALD csoportban az STH szint a TD csoporthoz hasonlóan alakult, azaz már az ingerlés során emelkedett (2C. ábra). A 2. típusú ALD csoport STH válasza az álműtött csoporthoz hasonlított a vizsgált időtartam alatt. Egyes esetekben az ingerlés során is tapasztaltunk kismértékű emelkedést (20–40 ng/ml), de az ingerlés befejezése utáni növekmény (100–500 ng/ml) ezt jelentősen meghaladta. Uretán altatásban a fentiekkel teljes mértékben egybevágó eredményeket kaptunk (2D. ábra).

Hypophysis mikroinjekció

Uretánnal altatott patkányban 0,05 SME-nek megfelelő, TD állatból származó kivonat beadása után a plazma STH szint 3 percen belül emelkedik. A válasz maximuma 10 percnél van. Kéregkivonat hatására kismértékű hormonszint-emelkedést találtunk, míg az oldószer önmagában hatástalan volt (1. táblázat).

1. táblázat

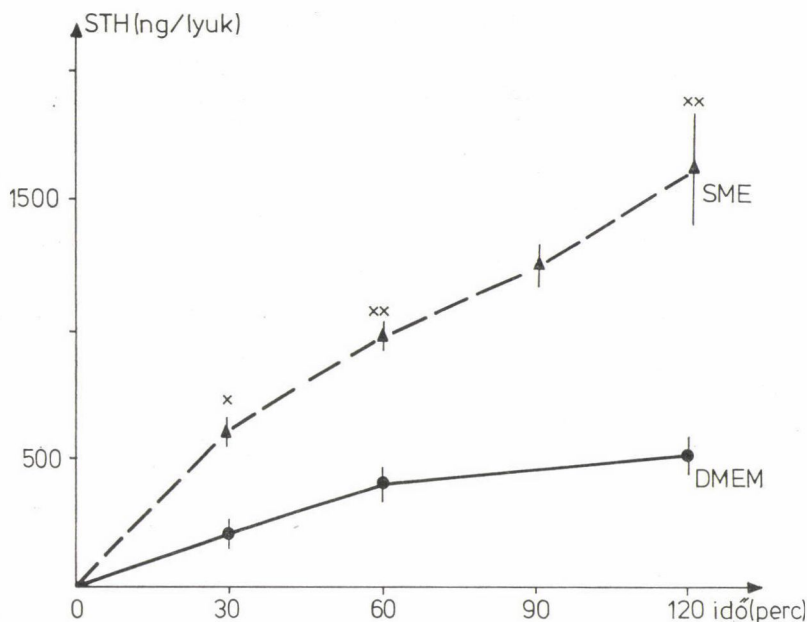
Mikroinjekció uretánnal altatott hím patkányok hypophysisének elülső lebenyébe. A kéregkivonat és TD műtött donorok SME kivonatának hatását vizsgáltuk. 0,05 SME-nek megfelelő szárazanyagot adtunk be 0,5 μ l, 0,1% bovin albumint tartalmazó, pH 7,4-es 0,15 mol/L NaCl oldatban. Sorozatvérmintákat a vena femoralisba vezetett kanülön keresztül vettünk. A plazma STH szinteket logaritmikus transzformáció után kétszemponos variancia-analízissel értékeltük, melyet Dunnett-próba követett. $\$ = p < 0,01$ a megfelelő 0 perces értékhez viszonyítva. Geometriai átlagok $\bar{x}$.

R. S. E. M.

Kezelés	plazma STH ng/ml			20 perccel a beadás után
	0	3	10	
Agykéreg kivonat n = 10	2,5 $\bar{x}$ 1,2	13,9 $\bar{x}$ 1,5 §	16,5 $\bar{x}$ 1,5 §	15,9 $\bar{x}$ 1,6 §
TD SME kivonat n = 11	10,1 $\bar{x}$ 1,6	69,8 $\bar{x}$ 1,2 §	124 $\bar{x}$ 1,4 §	70 $\bar{x}$ 1,6 §

SRF aktivitás mérése sejtenyészeten

Az inkubálási periódus alatt a tenyésztőfolyadék immunreaktív STH tartalma az idő függvényében nőtt (3. ábra). A hormonleadás 1. típusú ALD műtött állatokból származó 2 SME kivonat/ml hatására valamennyi vizsgált időpontban szignifikánsan meghaladta a megfelelő kontroll értéket. A TD és 1. típusú ALD állatokból készült SME kivonatok dózistól függően fokozták a tenyészetek STH leadását.



3. ábra. Hypophysis elülső lebeny sejtek primér tenyészetének STH leadása az idő függvényében. 0,2 SME-nek megfelelő, 1. típusú ALD műtött állatokból származó SME kivonat jelenlétében az STH leadás szignifikánsan fokozódott. Átlag $\pm$ standard hiba. $n = 4$. Két szempon-
tos variancia-analízis. $x = p < 0,05$ $xx = p < 0,01$ a megfelelő DMEM értékhez képest

Ezek a kivonatok hatásosabbnak bizonyultak az álműtött állatokból készült kivonatnál (2. és 3. táblázat). A kéregextraktumnak nem volt következetesen kimutatható befolyása a médium hormontartalmára. Ugyanezekben a kísérletekben a TD-SME kivonatok nem fokozták a tenyészet ACTH leadását, míg az álműtött SME kivonatok emelték azt (2. táblázat). Az 1. típusú ALD állatokból származó SME kivonatok kismértékben fokozták az ACTH leadását (3. táblázat). Alfa melanotróp hormon (17—170 ng/ml) oxytocin, vazopresszin (2—200 ng/ml) nem befolyásolták sem az STH, sem az ACTH leadást.

Megbeszélés

Az MBH idegi struktúráinak ingerlése fokozta a plazma STH szintet pentobarbitallal altatott patkányban, megerősítve mások hasonló eredményeit (Martin, 1972; Frohman és mtsai, 1968; Bernardis és Frohman, 1971). Uretánnal altatott állatban Martin nem tudta megismételni nembutal altatásban kapott eredményeit — az elektromos inger nem fokozta az STH elválasztást (Martin és mtsai, 1978). Ezzel szemben jelen kísérletekben nem találtunk különbséget az uretán, illetve a pentobarbital altatás között az elektromos ingerlés plazma STH szintre gyakorolt hatását illetően.

2. táblázat

Patkány hypophysis elülső lebeny sejtek primér tenyészetének STH és ACTH leadása. A tenyészeteket 120 percig inkubáltuk a különböző hatóanyagok jelenlétében. Agykéreg kivonat, valamint álműtött és TD donor állatokból származó SME kivonatok hatását vizsgáltuk

Kezelés	STH ng/lyuk	ACTH fmol/lyuk
Sejtkultúra folyadék n = 6	407	183
Agykéreg kivonat 0,5 mg egyenérték/lyuk n = 3/dózis		
0,0125	635	204
0,05	428	179
0,2	530	244
Álműtött SME SME egyenérték/lyuk n = 9/dózis		
0,0125	645	336
0,05	746	379
0,2	841	764
TD SME SME egyenérték/lyuk n = 18/dózis		
0,0125	651	198
0,05	880	197
0,2	1216*	247

Az adatokat STH, illetve ACTH vonatkozásában külön értékeltük három- és két-szem-pontos variancia analízissel.

Az STH értékek hibavariáciája 136 ng/lyuk. Az agykéreg kivonat nem befolyásolta az STH leadást.

Mind a TD, mind az álműtött állatoktól nyert SME kivonat dóziszfüggően fokozta az inkubáló médium STH koncentrációját. ($p < 0,05$). * = $p < 0,01$ álműtött — 0,2 SME egyenérték/lyuk dózisához viszonyítva.

Az ACTH értékek hibavariáciája 84 fmol/lyuk. Agykéreg kivonat, és TD donorok SME kivonatának jelenlétében az ACTH leadás nem változott, míg az álműtött állatokból származó SME kivonat dóziszfüggően serkentette az ACTH leadást ($p < 0,01$).

A nucl. dorsomedialis, a retrochiasmaticus area, sőt az MBH elülső részének (z. externa megjelenésétől 400 μ m) ingerlése nem befolyásolta a plazma STH szintet a vizsgált időintervallumban, ami arra utal, hogy az áram depolarizáló hatása viszonylag korlátozott területen érvényesül.

Nem világos azonban, hogy álműtött állatokban a plazma STH szint miért csak az elektromos ingerlés befejezése után emelkedik, míg az ingerlés időtartama alatt inkább csökkenő tendenciát mutat (Martin, 1972). A jelenség valószínű magyarázata az, hogy az áram depolarizálja az eminentia medianába befutó szomatosztatinergiás rostokat (Ajika, 1980), és így az ingerlés időtartama alatt jelentős mennyiségű szomatosztatin kerül a hypophyseális portális

3. táblázat

Ua. mint a 2. táblázat, kivéve, hogy 1. típusú ALD-műtött állatok SME kivonatait teszteltük

Kezelés	STH ng/lyuk	ACTH fmol/lyuk
Sejtkultúra folyadék n = 5	937	246
Agykéreg kivonat 0,5 mg egyenérték/lyuk n = 3/dózis		
0,0125	768	289
0,05	702	355
0,2	657	348
Álműtött SME SME egyenérték/lyuk n = 9/dózis		
0,0125	724	411
0,05	640	429
0,2	795	769
1 típusú ALD SME SME egyenérték/lyuk n = 12/dózis		
0,0125	1423	262
0,05	2088	373
0,2	2266	433

Az adatokat a két hormonra külön-külön, két szempontos variancia analízissel értékeltük. A STH értékek hibavariáciája 301 ng/lyuk, az ACTH értékeké 101 fmol/lyuk. Agykéreg kivonatnak és álműtött állatból származó SME kivonatnak nincs szignifikáns hatása a STH leadásra, míg az 1. típusú ALD-műtét után nyert kivonat szignifikánsan serkenti azt. Mind az álműtött, mind az 1. típusú ALD SME-kivonat dózisfüggően emeli a tenyészetek ACTH leadását, ($p < 0,01$) az álműtött SME CRF tartalma azonban szignifikánsan magasabb, mint az 1. típusú ALD SME kivonaté ($p < 0,05$). Az agykéreg kivonatnak nincs statisztikailag szignifikáns dózisfüggő hatása az ACTH leadásra.

érrendszerbe. Ezt látszik alátámasztani Chihara és mtsai (1979b), akik azt találták, hogy ha a nucleus ventromediális és nucl. arcuatus határán beszúrt elektróddal ingerelnek, a hypophysisnyél-plazma szomatosztatin tartalma emelkedik. Saját kísérleteinkben az egyik elektródhegy néhány esetben közvetlenül az eminentia medianában volt, míg előfordultak olyan esetek is, amikor a középvonaltól viszonylag távol, mintegy 0,7 mm távolságra helyezkedett el mindkét elektródhegy. Sem az STH szint emelkedés mértékében, sem időbeli lefutásában nem találtunk különbséget az ilyen esetek összehasonlításakor, ami szintén amellet szól, hogy ingerlés kapcsán aktiválódnak az eminentia szomatosztatinergiás idegvégződése. Amennyiben ez így van, akkor felmerül az a lehetőség, hogy az STH szint elektromos ingerlést követő fokozódása nem egyéb, mint ún. visszacsapási (rebound) jelenség, amelyet szomatosztatin adagolás esetén számos alkalommal észleltek (Stachura és mtsai, 1978; Martin és

mtsai, 1978). Ezek szerint az STH elválasztás fokozódását a hypophysealis portális plazma elektromos inger hatására megnövekedett szomatosztatin koncentrációjának az ingerlés befejezését követő csökkenése idézné elő. Ennek a magyarázatnak azonban ellentmondanak a TD és ALD állatokban kapott eredmények. Mindkét csoportban már az ingerlés alatt nő a plazma STH koncentráció, ami arra utal, hogy az ingerlés hatására SRH anyag kerül a portális vénákba. Mind TD, mind ALD, vagy ezeknek megfelelő metszések után az eminentia mediana szomatosztatin tartalma 90—95%-kal csökken (*Brownstein és mtsai, 1977; Critchlow és mtsai, 1978; Palkovits és mtsai, 1980*). Az általunk 1. típusú ALD-nek nevezett, az STH szint MBH-ingerlésre történő azonnali emelkedését létrehozó metszés konfigurációja megfelel a szomatosztatinergias neuronok hypothalamusbeli lefutásának (*Bennet—Clarke és mtsai, 1979; Krisch, 1979; Elde és Hökfelt, 1978; Palkovits és mtsai, 1980*).

Ezek alapján nagyon valószínűnek tűnik, hogy az MBH ingerlés kapcsán az eminentia mediana neurosecretorios idegvégződéseiből leadott szomatosztatin késlelteti a vele együtt más rostokból leadott SRH plazma STH szintet emelő hatását.

Mi okozza a nyél-einentia mediana SRH aktivitását, amelyet mindhárom tesztrendszerünkben kimutattunk? Az irodalomban számos adat szól hypothalamikus SRH anyag létezése mellett (*Boyd és mtsai, 1978; Collu és mtsai, 1976; Krulich és mtsai, 1968*). Legutóbb *Lowry és mtsai (1980)* számoltak be patkány SME-ből kivont SRH hatású peptidről, amely immunreaktivitás és kromatográfiás sajátosságok alapján különbözik a vazopresszintől és alfa-melanotropintól. Saját kísérleteinkben mind TD, mind ALD műtött állatok SME kivonata dózisfüggően fokozta patkány hypophysis tenyészetek STH leadását. A TD SME kivonat mikroinjekciója a hypophysis elülső lebenyébe szignifikánsan fokozta a plazma STH szintet. Az elektromos ingerlés eredményeivel együtt ezek az adatok erősen amellett szólnak, hogy az idegi összeköttetéseitől megfosztott MBH sziget SRH termelő neuronokat tartalmaz. Még kisméretű nucl. arcuatus szigetben (1B. ábra) is jelentős mennyiségű SRH aktivitás mutatható ki mindhárom tesztel.

A jelenleg ismert STH elválasztást fokozó peptidek közül met-enkefalint, béta-endorfint, alfa-melanotropint, szubsztansz P-t, valamint neurotensint mutattak ki az MBH-ban található perikaryonokban. (*Wamsley és mtsai, 1979; O'Donohue és mtsai, 1979; Kahn és mtsai, 1980; Eskay és mtsai, 1979; Pelletier és mtsai, 1980; Elde és Hökfelt*).

A neurotensinnek és szubsztansz P-nek látszólag nincs közvetlen hatása a hypophysis STH elválasztására (*Rivier és mtsai, 1977b; Vijayan és McCann, 1980*). Ugyanezt mondhatjuk el az endogén opiát peptidekről is (*Rivier és mtsai, 1977a*), hozzátéve azt, hogy nagy dózisu opiát antagonistá naloxon intravénás alkalmazása nem gátolja az MBH ingerlés STH elválasztást fokozó hatását. (*Antoni, Makara, Kanyicska előkészületben*). Alfa—melanotropin

1,7—170 ng/ml-ig terjedő koncentrációban nem befolyásolta hypophysis elülső lebeny sejtek tenyészetének STH leadását. Lowry és mtsai (1980) szerint alfa-melanotropin 400 ng/ml koncentrációban nem emeli izolált hypophysis elülső lebeny sejtek STH leadását. Nem valószínű tehát, hogy kísérleteinkben valamely ismert neuropeptid hatásait észleltük volna. A tenyésztőfolyadék ACTH tartalmának mérése alapján megerősítettük azt a korábbi eredményt (Makara és mtsai, 1979) miszerint a TD, illetve ALD műtét jelentősen csökkenti, sőt TD esetén gyakorlatilag megszünteti az SME kivonat kortikotropin elválasztást serkentő aktivitását. Ezek szerint a jelentős SRH termeléssel szemben a deafferentált MBH nem képes fenntartani az SME kortikotropin elválasztást serkentő aktivitását.

Megállapíthatjuk tehát, hogy a hypophysis-nyél eminentia mediana STH elválasztást serkentő anyagot tartalmaz, amely

1. nagy valószínűséggel ezeddig ismeretlen szerkezetű peptid;
2. az MBH-ban valószínűleg elsősorban a nucleus arcuatusban elhelyezkedő idegsejtekben keletkezik.

Összefoglalás

A mediobasalis hypothalamus (MBH) idegi összeköttetéseinek lehetséges szerepét vizsgáltuk az eminentia mediana + hypophysis-nyél (SME) szomatotropin elválasztását serkentő aktivitásának (SRH) fenntartásában. Hím patkányok MBH-ja körül teljes (TD), illetve anterolateralis (ALD) Halász-féle deafferentálást, valamint álműtétet végeztünk. A műtét utáni 6., illetve 7. napon az MBH idegi struktúráinak elektromos ingerlése (EI) emelte a plazma növekedési hormon (STH) tartalmát mind pentobarbitállal mind uretánnal altatott állatban. Míg az álműtött csoportban a hormonszint-növekedés csak tíz perces ingerlési periódus befejezése után alakult ki, addig mind TD, mind ALD műtött állatokban már az ingerlés időszaka alatt jelentős STH szint, emelkedést kaptunk. Ezek szerint az adatok arra utalnak, hogy az álműtött csoportban a plazma STH szint emelkedésének késését valószínűleg a hypothalamikus szomatosztatinerger rendszere idézi elő, míg magát az emelkedést idegi eredetű SRH anyag váltja ki. A TD, illetve ALD állatok hypophysis nyél-eminentia medianájából készített sósavas kivonat fokozta patkány hypophysis sejtek tenyészetének STH leadását. Ha a kivonatot $1/20$ SME adagban uretánnal altatott állatok hypophysisébe juttattuk mikroinjekcióval, 0,5 μ l, a plazma STH szint már a beadás után 3 perccel szignifikánsan emelkedett. A fenti kísérletek alátámasztják olyan hypothalamikus SRH anyag létezését, amely nagy valószínűséggel különbözik a jelenleg ismert neuropeptidektől. Úgy tűnik továbbá, hogy a hypothalamusban a nucleus ventromedialis és/vagy a nucl. arcuatus idegsejtjei jelentős mennyiségű SRH-t termelnek az

MBH idegi összeköttetéseinek átmetszése után is. Arra következtetünk, hogy nyél-eminencia mediana SRH tartalma döntően az MBH-ban levő neuronok épségétől függ, míg a leszálló, illetve felszálló idegrostok valószínűleg elsősorban az SRH *secretio* szabályozásában játszanak szerepet.

IRODALOM

- Abe, H., Chihara, K., Chiba, T., Mrisukura, S. és Fujita, T. VI.th Intl. Congress of Endocrinology Abst. 77 p. 248 (1980).
- Ajika, K.: *Frontiers in Neuroendocrinology* **6**, 1 (1980).
- Bennett-Clarke, C., Romagnano, M. A., Joseph, S. A. *Brain Research* **188**, 473 (1980).
- Bernardis, L. L. és Frohman, L. A. *Neuroendocrinology* **7**, 193 (1971).
- Boyd III, A. E., Sancher-Franco, F., Spencer, E., Patel, Y. C., Jackson, I. M. D. és Reichlin, S.: *Endocrinology* **103**, 1075 (1978).
- Brinkman, H. és Bock, R.: *J. Neurovisc. Relat.* **32**, 48 (1970).
- Brownstein, M. J., Arimura, A., Fernandez-Durango, R., Schally, A. V., Palkovits, M. és Kizer, J. S.: *Endocrinology* **100**, 246, (1977).
- Chihara, K., Arimura, A. és Schally, A. V.: *Endocrinology* **104**, 1656, (1979a).
- Chihara, K., Arimura, A., Kubli-Garfias, C. és Schally, A. V.: *Endocrinology* **105**, 1416 (1979b).
- Chihara, K., Arimura, A., Coy, D. H. és Schally, A. V.: *Endocrinology* **102**, 281 (1978).
- Collu, R., Taché, Y., Du Ruisseau, P. és Ducharme, J. R.: *Hormone Research* **7**, 274 (1976).
- Crithlow, V., Rice, R. W., Abe, K. és Vale, W.: *Endocrinology* **103**, 817, (1978).
- Dierickx, K. és Vandesande, F.: *Cell and Tissue Research* **201**, 349 (1979).
- Elde, R. és Hökfelt, T.: In: *Frontiers in Neuroendocrinology* Vol. 5. Eds. W. F. Ganong, L. Martini Raven Press, New York, pp 1—34 (1978).
- Eskay, R. L., Giraud, P., Oliver, C. és Brownstein, M. I.: *Brain Research* **178**, 55 (1979).
- Flerkó, B.: *Neuroendocrinology*, **30**, 56 (1980).
- Frohman, L. A., Bernardis, L. L. és Kant, K. J.: *Science*, **162**, 580 (1968).
- Hedge, G. A., Yates, M. B., Marcus, R. és Yates, F. E.: *Endocrinology* **79**, 328 (1966).
- Kahn, D., Abrams, G. M., Zimmerman, E. A., Carraway, R. és Leeman, S. E.: *Endocrinology* **107**, 47, (1980).
- Kárteszi, M., Stark, E., Makara, G. B., Fazekas, I. és Rappay, Gy.: *Orvostudomány* **29**, 123 (1978).
- Krisch, L., B.: *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* **27**, 1389 (1979).
- Krulich, L., Hefco, E., Illner, P. és Read, C. B.: *Neuroendocrinology* **16**, 293 (1974).
- Krulich, L., Quijada, M., Wheaton, B. E., Illner, P. és McCann, S. M.: *Federation Proceedings* **36**, 1953 (1977).
- Krulich, Dharival, A. P. S. és McCann, S. M.: *Endocrinology* **83**, 783 (1968).
- Lowry, P. I., Sykes, J. E. C. és Gillies, G. E.: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, **22**, 119—129 (1980).
- Makara, G. B., Stark, E., Rappay, G., Kárteszi, M. és Palkovits, M.: *Journal of Endocrinology* **83**, 165 (1979).
- Makara, G. B., Stark, E. és Palkovits, M.: *Journal of Endocrinology* **47**, 411 (1970).
- Martin, J. B.: *Endocrinology* **91**, 107 (1972).
- Martin, J. B., Brazeau, P., Tannenbaum, G. S., Willoughby, J. O., Epelbaum E., Terry, L. C. és Durand, D.: In: „The Hypothalamus” Eds. Reichlin, S., Baldessarini, R. J., Martin, J. B. Raven Press, New York, 239 (1978).
- O’Donohue, T. L., Miller, R. L. és Jacobowitz, D. M.: *Brain Research* **176**, 101, (1979).
- Palkovits, M.: *Bulletin der Schweizer Akademie Medizinischen Wissenschaften* **34**, 113, (1978).
- Palkovits, M., Kobayashi, R. M., Brown, M. és Vale, W.: *Brain Research* **195**, 499 (1980).
- Pelletier, G., Leclerc, R., Saavedra, J. M., Brownstein, M. J., Vaudry, H., Ferland, L. és Labrie, F.: *Brain Research* **192**, 433 (1980).
- Rappay, Gy., Nagy, I., Makara, G. B., Bácsy, E., Fazekas, I., Kárteszi, M. és Kurcz, M.: In *Vitro* **15**, 751 (1979).
- Rivier, C., Vale, W., Ling, N., Brown, M. és Guillemin, R.: *Endocrinology* **100**, 238 (1977a).
- Rivier, C., Brown, M. és Vale, W.: *Endocrinology* **100**, 751 (1977b).

- Sadow, J., Arimura, A. és Schally, A. V.: *Endocrinology* **90**, 1315 (1972).
- Stachura, M. E., Szabó, M. és Frohman, L. A.: *Endocrinology* **102**, 1520 (1978).
- Vale, W., Brazeau, P., Rivier, C., Brown, M., Boss, B., Rivier, J., Burgus, R., Ling, N. és Gillem, R.: *Recent Progress in Hormone Research* **31**, 393 (1975).
- Vijayan, E. és McCann, S. M.: *Life Sciences* **26**, 321 (1980).
- Wamsley, J. K., W. S. Young, III, és Kuhar, M. J.: *Brain Research* **190**, 153 (1980).
- Weiner, R. I. és Ganong, W. F.: *Physiological Reviews* **58**, 905 (1978).
- Worthington Jr., W. C., Folsom, S. E. és Buse, M. G.: *Endocrinology* **90**, 1664 (1972).

BIOMETRIAI ADATOK SZEREPE AZ EMLŐMEGBETEGEDÉSEK ASPIRÁCIÓS CYTOLÓGIAI VIZSGÁLATÁBAN

BODÓ MIKLÓS, SZENTIRMAI ZOLTÁN, SUGÁR JÁNOS az orvostudományok doktora,
BAK MIHÁLY és SVASTITS EGON

Közlésre érkezett: 1981. VI. 2.

Az emlőrákos morbiditás és mortalitás az utóbbi években emelkedett annak ellenére, hogy a diagnosztikus módszerek finomodtak, a therápiás lehetőségek bővültek. Az emlődaganatok korszerű diagnosztikájában a hagyományos tapintás mellett különböző radiológiai eljárások (mammographia, xero-mammographia, ductographia stb.) ultrahang-diagnosztika, thermographia is helyet kapnak [Berg (1961, 1962); Zajicek (1974); Schöndorf (1977); Bodó és mtsai (1978)].

A klinikai diagnosztikai eljárásokon kívül újabban, mint praeoperatív, praeirradiatív eljárás, a solid, tapintható emlőelváltozások vizsgálatára alkalmas, ún. vékony-tű technikás aspirációs cytológiai eljárás terjedt el [Robbins és mtsai (1954); Berg (1961); Zajicek (1974); Zajdela és mtsai (1975, 1979)].

Az irodalomban közölt adatok [Berg (1962); Underwood (1972); Boquoi (1975); Bogaert (1977); Schöndorf (1977)], valamint saját tapasztalataink alapján bizonyítást nyert, hogy a cytológiai módszer tapasztalt kézben önállóan is 88—90%-ban valós diagnózist ad (szövetteni vizsgálat jelentette a kontrollt). Amennyiben a módszert együttesen, tapintással és mammographiával együtt alkalmazzuk, az emlőrák praeoperatív felismerése 94—96%-ra emelkedik.

Az eljárás diagnosztikus értékének bizonyításakor arra törekedtünk, hogy pontosan definiáljuk mind a benignusnak, mind a malignusnak kóris-mézett jellemző cytomorphológiai elváltozásokat. Az egyes fénymikroszkópos diagnózis-csoportok további jellemzésére magátmérő és magterület, valamint sejtmag DNS cytophotometriás vizsgálatokat végeztünk.

Közleményünk megírásának célja az, hogy az emlő benignus és malignus megbetegedéseinek cytomorphológiai és biometriai differenciál-diagnosztikáját ismertessük.

Anyag és módszer

2180 pathológiás emlőelváltozással jelentkező beteget vizsgáltunk aspirációs cytologiai módszerrel (1. táblázat).

1. táblázat

Emlőtumorok aspirációs cytológiai vizsgálata
1974. I. 1—1979. XII. 31.

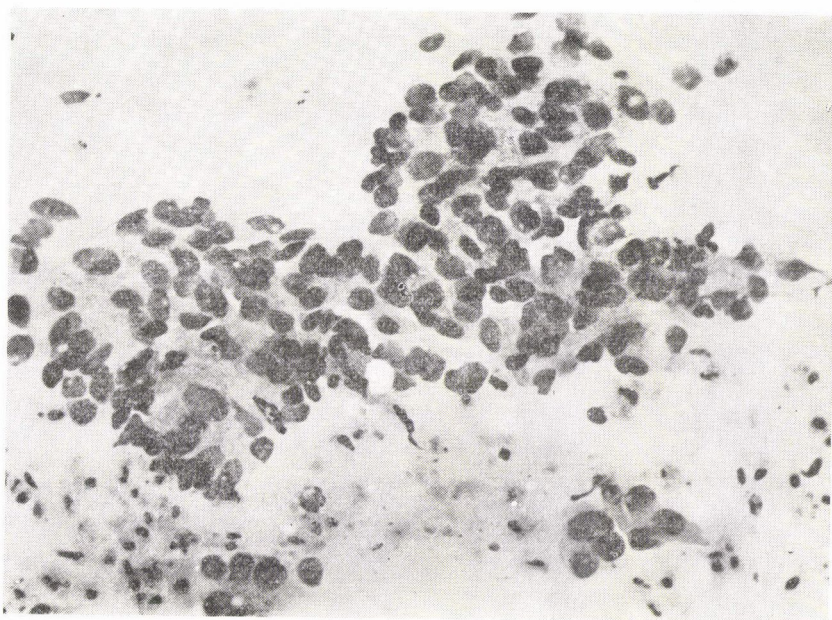
Cytológiai lelet	Esetszám	%
Negatív (egyszerű proliferatio)	1428	65,5
Suspect (atypusos proliferatio)	192	8,8
Pozitív (carcinoma)	431	19,8
Insufficiens	129	5,9
Összesen:	2180	100,0

A keneteket aether-alcohol fixálás után Haematoxylin-Eosinnal festettük.

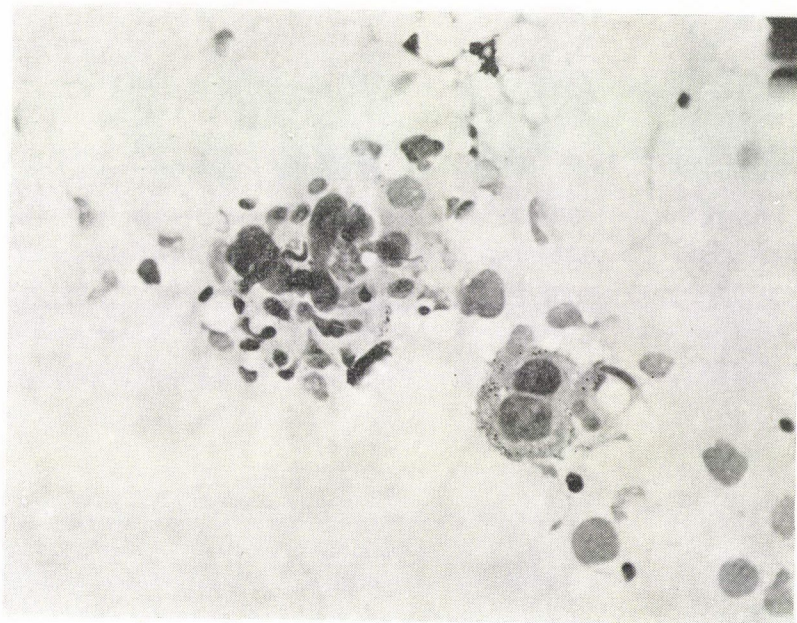
A cytologiai leletezésben negatívnak értékeltük (egyszerű proliferáció) azokat a keneteket, amelyekben a malignitás cytomorphologiai jeleit mutató sejteket nem találtunk. Ebbe a csoportba soroltuk a mastopathiákat, az aspecifikus, specifikus gyulladásokat és a fibroadenomákat. Gyanúsak jelöltük azokat a keneteket (atypusos proliferatio), amelyekben atypusos sejteket észleltünk. Ezen sejtképek rendszerint kifejezett proliferatiót mutató mastopathia, sejtdús fibroadenoma, ductus papillomatosis, sclerosing adenosis szövettani diagnózis eseteknek feleltek meg. Carcinomának (pozitív) jelöltük a cytomorphologiai kép alapján a rosszindulatú daganatból származtatható daganatsejteket tartalmazó keneteket. Meghatároztuk a cytomorphologiai jelek alapján a differenciáltság fokát:

(a) *Jól differenciáltnak* jelöltük azon eseteket, amelyekben a daganatsejtek kifejezett secretios jeleket mutattak, a relatív monomorphia volt jellemző. A daganatsejtek szorosan egymás mellett való elhelyezkedése, mirigyformák, papillaris formák, kevés osztódó alak ugyancsak emellett szóltak (1. ábra).

(b) *Közepesen differenciált* csoportban a polymorphia kifejezett volt, secretios jelenség alig, vagy nem volt felismerhető. A sejtcsoportosulások kevésbé jellemzők, gyakrabban fordul elő oszló alak (2. ábra).



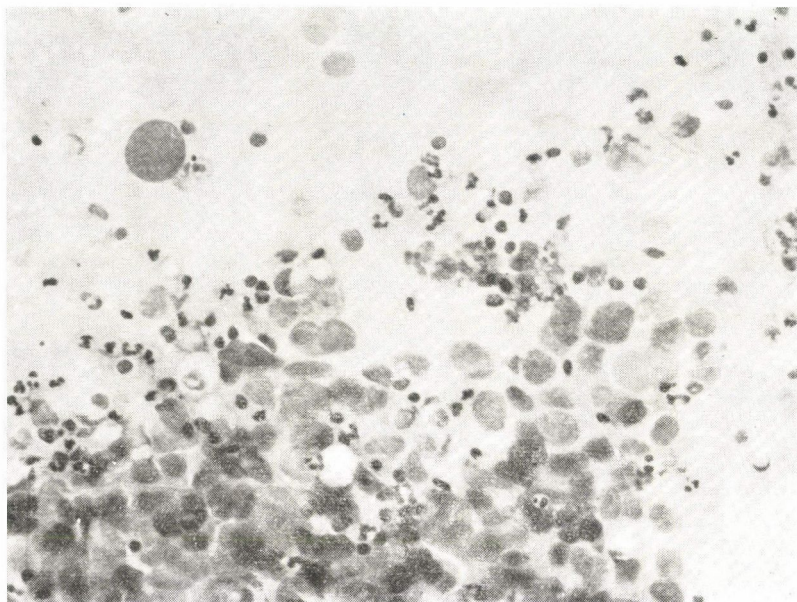
1. ábra



2. ábra

(c) *Alacsonyan differenciáltaknak* neveztük azon sejtképeket, ahol a sejtek egyrészt jellegtelenek voltak, elszórtan, különállóan helyezkedtek el, másrészt az igen kifejezett polymorphiát, daganat óriássejteket is tartalmazó keneteket (3. ábra). Azokat az eseteinket, amelyeknél az elégtelen anyagvétel miatt cytológiai diagnózist nem tudtunk adni, insufficiensnek neveztük. A szövettani tipizálásnak megfelelő csoportosítást nem végeztünk.

Minden diagnózis-csoportban 5-5 esetben meghatároztuk 100-100 sejt-mag területét és ugyanazon 5-5 esetben azok DNS-tartalmát.



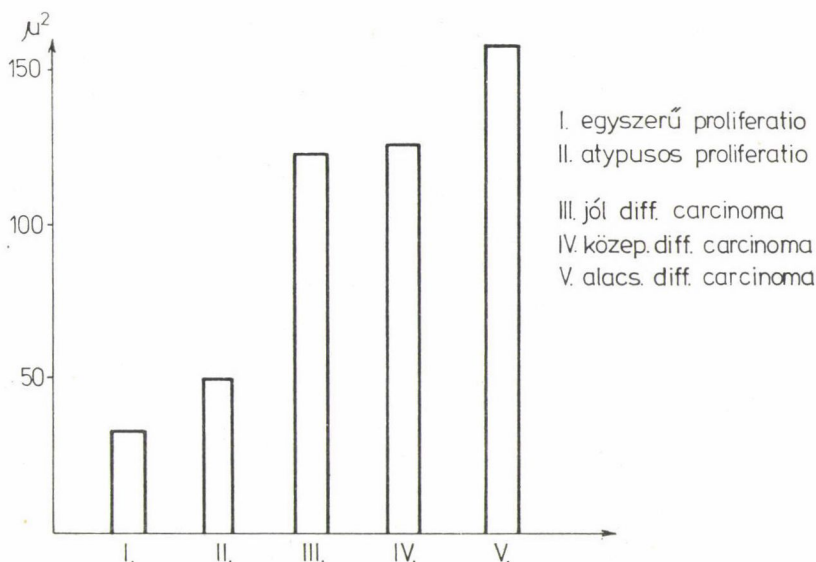
3. ábra

A mag-átmérőt Zeiss okular mikrométerrel mértük és a magterületet μ^2 -ban fejeztük ki. Ovális sejtmagok esetén a legnagyobb és legkisebb átmérőt figyelembe véve az $\frac{a \cdot b}{4} \cdot \pi$ összefüggés adta a területet. A sejtenkénti mag

DNS-tartalom meghatározása Feulgen-festett keneteken $550 \text{ m}\mu$ hullámhosszúságú fényben Bar és Stroud gyártmányú integráló mikrodensitóméterrel történt. A diploid chromosoma számhoz tartozó $2c$ DNS-értéket a kenetekben előforduló leukocyták adták. A histogramok vizuális összehasonlításán kívül Genchi, Mori és Tanaka által leírt ambiguity function testet is alkalmaztunk [Bartels (1979)], ami a kontroll histogramtól való eltérést 0 és 1 közötti számértékkel objektíven fejezi ki.

Eredmények

Szövettani vizsgálat a cytologiai vizsgálatot követően 967 esetben történt (44%). Adataink szerint a cytomorphologiai diagnózis találati aránya a különböző fokú differenciáltságot mutató emlőrákos esetekben 92%, az atypusos proliferációs diagnózis-csoportban 76%, az egyszerű proliferációs csoportban 89%; összesítve 85,6% volt.



4. ábra

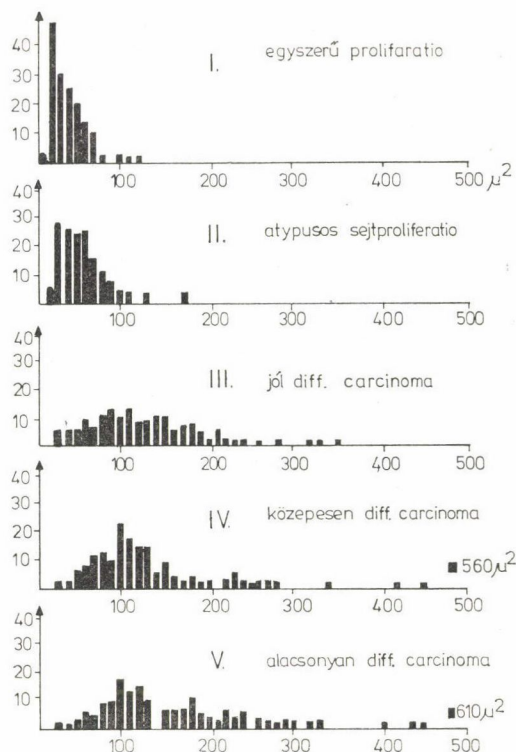
1. Magterület vizsgálatok (4. és 5. ábra)

Az egyes esetek átlag-, és szórásértékeinek figyelembevétele mellett feltüntettük a gyakorisági histogramokat is. Ezek alakja további információkat nyújtott.

a) A *nem tumoros* esetekben a sejtmag területének meghatározásával jól elkülöníthető az egyszerű proliferációs és az atypusos proliferációs csoport.

Az egyszerű proliferációs csoportban a magok átlagos területe $33,32 \pm 19,58 \mu^2$ volt; az atypusos proliferációs csoportban ez az érték $50,92 \pm 24,89 \mu^2$ -ra nőtt; tehát a magterület átlagértéke és szórása megnövekedett, ami elkülönítési alapul szolgált.

Mindkét csoportban a magterület histogramja egycsúcsú, a magasabb értékek felé ferde eloszlást mutat. Jellemző azonban, hogy a kifejezett proliferációs csoportban nagyobb az eltérés az egyes sejtmagok között; tehát sok



5. ábra

nagyobb területű sejtmag fordul elő. Ez is magyarázza a korábbiakban szemléltetett atypusos cytomorphologiai képet.

b) *Rosszindulatú daganatoknál* (carcinomáknál) a differenciáció fokának függvényében eltéréseket találtunk a különböző csoportokban. A jól differenciált carcinomák sejtmagjainak átlagterülete $121,12 \pm 63,24 \mu^2$, a közepesen differenciált csoportban $124,68 \pm 75,03 \mu^2$, az alacsonyan differenciált csoportba sorolt daganatsejtek magjainak átlagterülete $156,84 \pm 98,23 \mu^2$ volt.

Adataink szerint a jól, és közepesen differenciált csoport sejtmagjainak átlagértékei között nincs lényeges különbség, de az alacsonyan differenciált csoportban lényegesen nagyobb a magvariabilitás, amit a megnövekedett szórásérték is mutat.

2. DNS cytophotometria

Ahhoz, hogy az egyes diagnózis-csoportokba tartozó esetek DNS-tartalmát összehasonlíthassuk, meg kellett vizsgálni, hogy ugyanazon csoporton belül a histogramok azonosak-e. Erre a DNS histogram szubjektív megítélésén túl az ún. ambiguity-érték ad felvilágosítást.

Minden egyes csoportban önkényesen kiválasztottunk egy-egy esetet, és ehhez hasonlítottuk a többit. Az A. értékek alapján az egyes diagnózis-csoportok homogénnek tekinthetők, bár a közepesen és alacsonyan differenciált carcinomák DNS histogramja egymástól, adott esetben, kismértékben különbözhet (2. táblázat).

2. táblázat

Az egyes diagnózis-csoportok homogenitása az A. értékek alapján

Diagnózis csoport	Kontroll eset	Ambiguity értékek			
		1	2	3	4
Egysz. prolif.	5180	0,9141	0,8494	0,9693	0,9696
Atyp. prolif.	5623	0,9700	0,9801	0,9857	0,9924
Jól. diff. ca.	5116	0,9953	0,9901	0,9887	0,9898
Közep. diff. ca.	4837	0,9581	0,8535	0,9628	0,6789
Alacsony diff. ca.	5714	0,8202	0,9648	0,9451	0,9718

Az A. értékeket a következőképpen számoljuk ki:

$$A = - \sum_{bj} \sum_{Ci} \Pr(bj) \Pr \left(\frac{Ci}{bj} \right) \log \Pr \left(\frac{Ci}{bj} \right)$$

ahol A — ambiguity érték a különbség számszerű kifejezésére;

C = az elkülönítendő profilok száma;

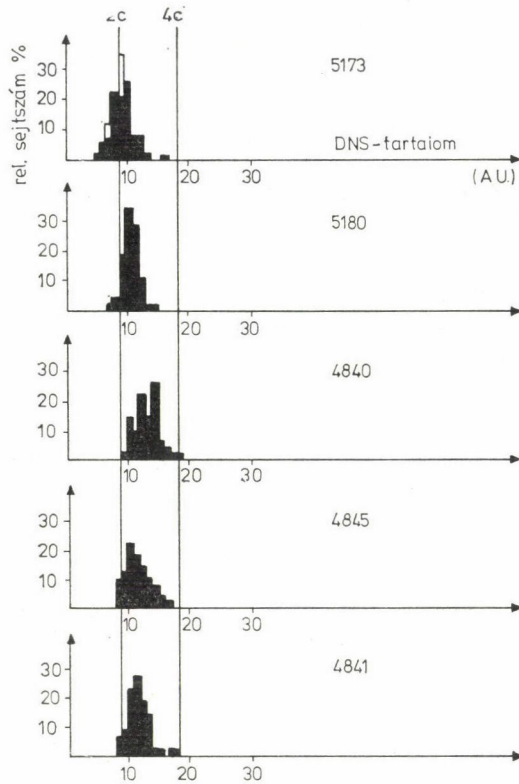
$\Pr(bj)$ = annak valószínűsége, hogy egy megfigyelés megtalálható-e egy bizonyos „j” intervallumban;

$\Pr \left(\frac{Ci}{bj} \right)$ = annak valószínűsége, hogy egy megfigyelés a „j” intervallumban a Ci kategóriából származó profilhoz tartozik.

AZ AMBIGUITY-ÉRTÉK JELENTÉSE:

- | | | | |
|-----|-----------------|---|--------------------------------------|
| 1. | A = 1: | TELJES AZONOSSÁG | KÉT KATEGÓRIA KÖZÖTT |
| 2. | A = 0: | TELJES ELKÜLÖNÜLÉS | |
| 3. | A = 0,95: | NAGYMÉRTÉKŰ AZONOSSÁG | A KÉT KATEGÓRIA GYAKORLATILAG AZONOS |
| 4. | A = 0,9—0,949: | A KÉT KATEGÓRIA GYAKORLATILAG AZONOS | |
| 5. | A = 0,85—0,899: | KISFOKÚ KÜLÖNBSÉG (MEGKÜLÖNBÖZTETHETŐSÉG) | MEGFELELŐ KÜLÖNBSÉG |
| 6. | A = 0,8—0,849: | MEGFELELŐ KÜLÖNBSÉG | |
| 7. | A = 0,7—0,79: | JELENTŐS KÜLÖNBSÉG | NAGY KÜLÖNBSÉG |
| 8. | A = 0,6—0,69: | NAGY KÜLÖNBSÉG | |
| 9. | A = 0,5—0,59: | IGEN NAGY KÜLÖNBSÉG | GYAKORLATILAG ELKÜLÖNÜLT |
| 10. | A = 0,499: | GYAKORLATILAG ELKÜLÖNÜLT | |

Az egyszerű proliferációs csoport DNS megoszlása egycsúcsú histogramot mutat (6. ábra), egy esetben kevés szórt értékkel 4c felé. A DNS-tartalom euploid, diploid. Polyploidizáció nincs, a kép kismértékű, lassú sejtprolif.



6. ábra

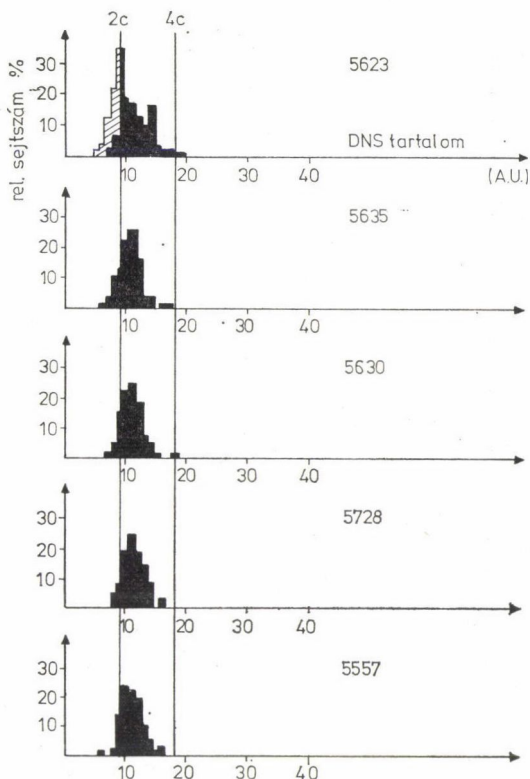
feratiora utal, kivéve a 4840. esetet, amelyet a histogram formája és az A. érték alapján inkább a kifejezett proliferációs csoportba lehetett volna sorolni.

A kifejezett (atypusos) proliferációs csoportban általában egycsúcsú ferde histogramot látunk (7. ábra). Megfigyelhető, hogy az első, a legkifejezettebb csúcs a 2c DNS értéknél magasabb. Ezt a csoportot tehát hyperdiploid aneuploid DNS-tartalom jellemzi.

Lényegesen eltér a korábbi csoportoktól a rosszindulatú daganatok histogramja (8., 9., 10. ábra). A sejtek DNS-tartalma túlnyomóan 4c DNS érték felett van, a histogram szélesen elnyúlt, szétszórt. Nincs kifejezett első csúcs, a kép aneuploid, polyploid DNS megoszlásnak felel meg.

A jól, közepesen, alacsonyán differenciált rákoknál a histogram formája, jellege nagyjából hasonló, de a polyploidia fokában eltérés van. Legkifejezettebb a polyploidizáció az alacsonyán differenciált csoportban (summations histogram) (11. ábra).

Mindezeket jelzi az A. érték is. Élesen elkülönül a jóindulatú folyamatoktól a daganatos csoport 0,0796; 0,0652; 0,0968 A. értékkel (3. táblázat).



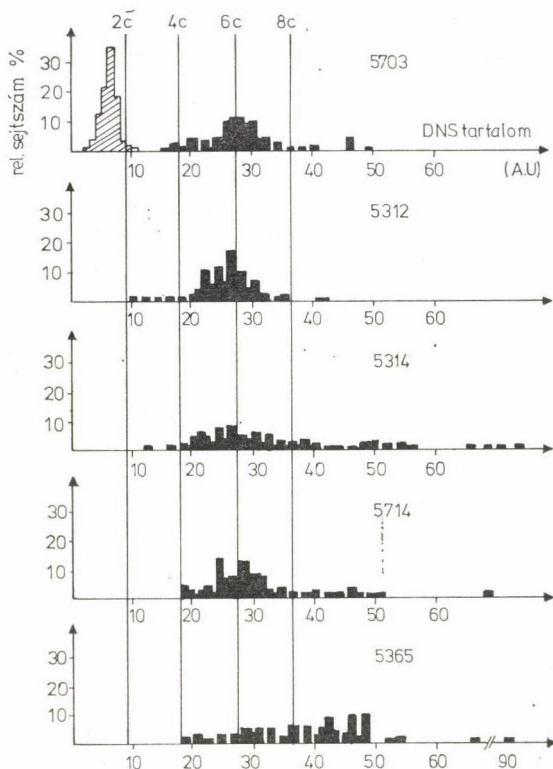
7. ábra

3. táblázat

*A különböző diagnózis csoportokba tartozó esetek
DNS-tartalmának összehasonlítása*

Diagnózis csoport		A. U.
Egyszerű proliferatio		Kontroll csop.
Atypusos proliferatio		0,9970
Rák	Jól differenciált	0,0796
	Közepesen differenciált	0,0652
	Alacsonyan differenciált	0,0968

Az egyszerű proliferatios és kifejezett proliferatios csoport között az alkalmazott statisztikai módszerrel számszerűleg kifejezhető, értékelhető eltérés nincs (0,9970).

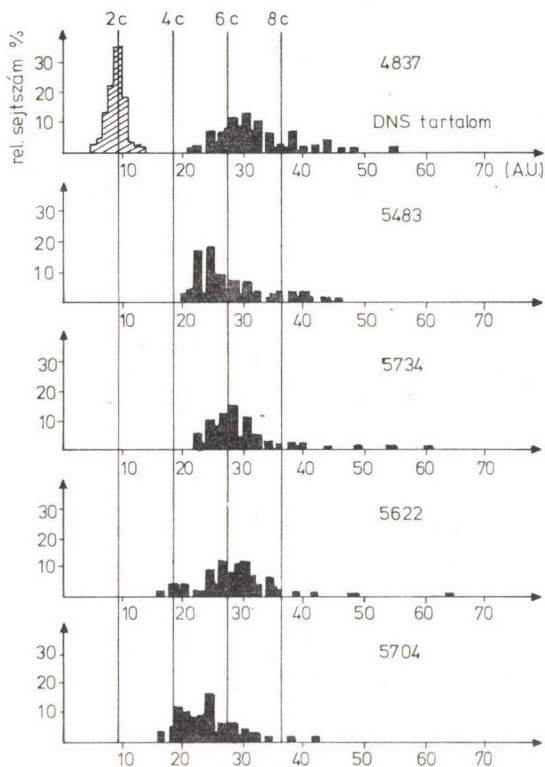


8. ábra

4. táblázat

A különböző emlőelváltozások biometriai jellemzői

Diagnózis csoport	Magterület átlag $\pm$ szórás μ^2	DNS histogram	DNS ploidia
Egyszerű proliferatio	$33,32 \pm 19,58$	egycsúcsú	euploid
Kifejezett proliferatio	$50,92 \pm 24,89$	egycsúcsú, szórt értékkel a 4c felé (2, 2c)	enyhén aneuploid hyperdiploid
Jól differenciált carcinoma	$121,12 \pm 63,24$	sokcsúcsú, szórt értékek (4, 5c)	hypertetraploid aneuploid
Közepesen differenciált carcinoma	$124,68 \pm 75,03$	szórt értékek kifejezett csúcs nincs (5c)	hypertetraploid aneuploid polyploid
Alacsonyan differen- ciált carcinoma	$156,84 \pm 98,23$	erősen szórt értékek, kifejezett csúcs nincs (6c)	aneuploid erősen polyploid



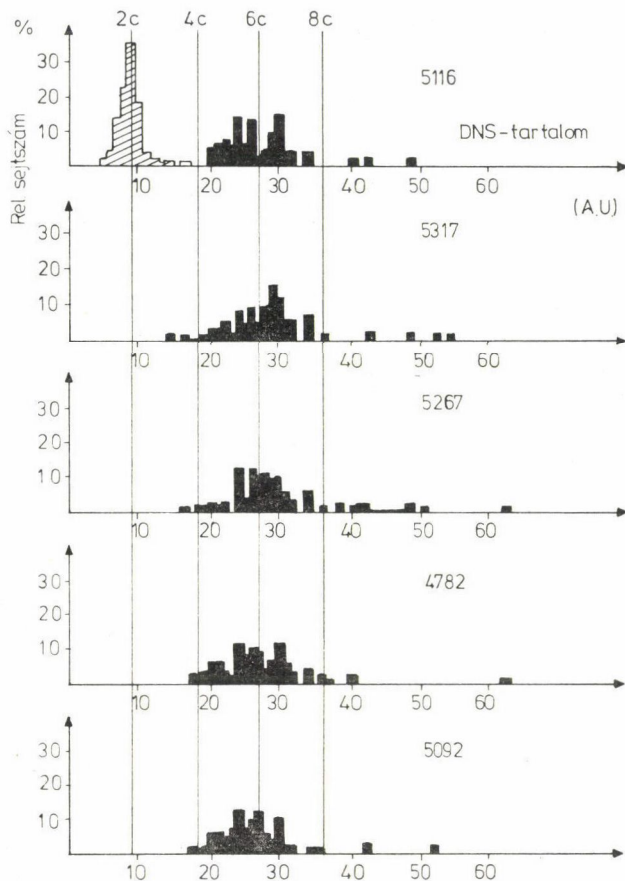
9 ábra

A 4. táblázat összefoglalva mutatja a vizsgált paramétereket, melyek jól jellemzik és egymást kiegészítve jól elkülönítik a cytomorphologiai kép alapján meghatározott diagnosztikus csoportokat.

Megbeszélés

Vizsgálataink során bebizonyosodott, hogy az emlőaspirációs cytológiai módszer az esetek 85,6%-ában korrekt praecoperatív, praecirratiatív diagnózist adott.

Mind a sejtmag átmérőjének vagy területének meghatározása, mind a sejtenkénti DNS-tartalom vizsgálata segít; így gyakran alkalmazott módszer a benignus és malignus folyamatok, határesetek elkülönítése [Underwood (1972); Zajicek és mtsai (1973); Boquoi és mtsai (1975); Dziura és mtsai (1979); Sprenger és mtsai (1979); Auer és mtsai (1980); Bogaert és mtsai (1980); Dobрева és mtsai (1980); Olszewski és mtsai (1981)], és a rosszindulatú daganatos betegség lefolyásának predictiojára [Wallgren és mtsai (1976); Zajdela és mtsai (1975, 1979)].



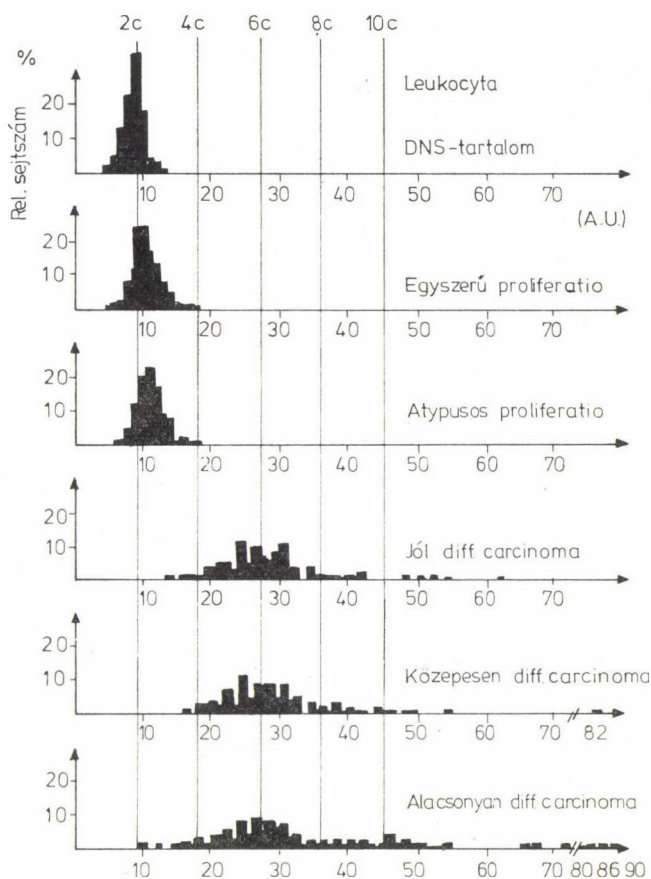
10. ábra

A DNS-tartalom alapján történő daganat-diagnózis (mely jelenleg feladatunk volt) a DNS ploidia meghatározásán alapul. Euploid, diploid az a DNS histogram, amelynek első legkifejezettebb csúcsa egybeesik valamely normál sejtpopuláció, pl. a leukocyták histogramjának csúcsával. Ezt a DNS histogramon a 2c érték jelenti.

Nyugvó, normál sejtek histogramja egyesűsű, a csúcs a diploid chromosoma-számhoz tartozó 2c DNS értéknél van.

Proliferáló sejtek esetében a histogram alakja utal a proliferatio sebességére is. Lassú proliferációknál a histogram ferde, egyesűsű, szórt értékkel a 4c mennyiség felé. Gyorsan osztódó sejteknél a histogram kétcsűsű, a második csúcs a 4c értéknél található.

A 4c érték feletti DNS-tartalmú sejtek általában dysplasiákban és tumorokban fordulnak elő (polyploid sejtfrakció), euploid polyploidizáció azonban megtalálható hormonális hyperaktivitás jeleként néhány hormon dependens



11. ábra

szervben, továbbá postnatalis májszövetben, vagy hypertrophiás szívizomban [Böhm és mtsai (1975)].

A polyploidizáció mellett dysplasiára és rákra utal az aneuploid DNS-tartalom is, tehát az a jelenség, hogy a DNS histogram első legkifejezettebb csúcsa nem a diploid chromosoma-számnak megfelelő 2c DNS-értéknél van, hanem gyakrabban a nagyobb, ritkábban a kisebb DNS mennyiségnél eltolva található.

Rosszindulatú daganatoknál a differenciáltság fokától függően az aneuploidia és a polyploidia foka más és más. A differenciálatlan daganatok sokkal inkább polyploid DNS-tartalommal rendelkeznek, mint a differenciált daganatok.

Anyagunkban az alábbi jellemző különbségeket találtuk:

1. Az egyszerű proliferációs csoportban diploid DNS-tartalom van, kevés proliferáló sejttel, és relatíve kicsi magterülettel.

2. A kifejezett (atypusos) proliferációs csoportban a proliferáló sejtek száma megnő, a DNS „stem line” kissé eltolódik a magasabb értékek felé, és megnövekedett magterület található. Dysplasiákban megfigyelt hasonló jelenségek alapján ezt a csoportot egészében rákmegelőző állapotnak tekintjük.

3. A carcinomaráknál szórt histogramot látunk, differenciálatlan rákoknál kifejezett csúcs nincs; jelentős fokú aneuploidia van polyploidizációval, azaz nagyszámú tetraploid érték feletti sejtmaggal. A polyploidizáció mértéke a differenciáltság fokának csökkenésével párhuzamosan emelkedik, és ugyancsak emelkedik a magterület átlagértéke és szórása is.

Az általunk választott paraméterek vizsgálata általánosan elfogadott a különböző folyamatok differenciálására. Az automatizált cytológiai rendszerekben is ezen adatok figyelembevételével történik a folyamat biológiai természetének megítélése.

Az egyszerű és kifejezett (atypusos) proliferációs csoport elkülönítésében a magterület vizsgálata általában nagyobb segítséget ad, de a DNS értékek meghatározása a minimális aneuploidia kimutatásával gyakran jellemzi az utóbbi csoportot.

Meg kell jegyezni, hogy az aneuploidia megjelenése — bár gyakori — nem minden esetre érvényes. Eseteink közül egy (5557) nem mutatta ezen sajátságokat, pedig a magterület és a cytomorphológiai kép alapján a kifejezett proliferációs csoportba soroltuk.

A különböző differenciáltságú rákok eseteiben mind a magterület meghatározás, mind a DNS cytophotometria értékes segítséget nyújt a folyamat differenciáltsági fokának megítélésében.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az egyes diagnózis-csoportok jól elkülöníthetők a jellemző cytomorphológiai, morfometriai és DNS cytophotometriai sajátosságok alapján, ezáltal az osztályozásban rejlő szubjektív hibák csökkenthetők. Ez megkönnyíti a határesetek diagnózisát, valamint a tumorkok differenciáltsági fokának meghatározását és segítséget nyújthat a helyes terápia, illetve betegkövetés módszerének megválasztásában.

Összefoglalás

Szerzők 2180 emlőelváltozással jelentkező betegnél végzett cytológiai vizsgálat eredményeiről számolnak be. A cytomorphológiai kép alapján a diagnosiseket egyszerű proliferatio, atypusos proliferatio, valamint carcinoma (jól, közepesen és alacsonyan differenciált forma) csoportokra bontották. 967 esetben a cytológiai vizsgálat után szövettani feldolgozás is történt. A cytológiai módszer diagnosztikus értéke (a cytológiai diagnosise és a szövettani diagnosise összevetése) összesítve 85,6%-nak felelt meg.

A diagnosis pontosítására, az egyes csoportok elkülönítésére minden diagnosis-csoportban 5—5 esetben magterület és mag DNS-tartalom meghatározást is elvégeztek. Az egyes csoportok jellemző biometriai ismérveit részletesen és összehasonlítva is tárgyalják. Megállapítják, hogy azon esetekben, ahol a cytomorphologiai kép alapján a folyamat hovatartozását illetően nem lehet egyértelműen állást foglalni, a pontos diagnosis érdekében a magterület-meghatározást és DNS cytophotometriás vizsgálatokat el kell végezni.

IRODALOM

- Auer, G. U., Caspersson, T. O. és Wallgren, A. S.: *Anal. Quant. Cytol.* **2**, 161 (1980).
 Bartels, P. H.: *Anal. Quant. Cytol.* **1**, 153 (1979).
 Berg, J. W.: The aspiration biopsy smear. (Ed.: Koss, L. G.) In: *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. pp. 311—321. Lippincott, Philadelphia, (1961).
 Berg, J. W. és Robbins, G. F.: *Cancer* **15**, 826 (1962).
 Bodó, M., Döbrössy, L. és Sugár, J.: *Orv. Hetil.* **118**, 983 (1977).
 Bodó, M., Döbrössy, L. és Sugár, J.: *Acta Cytol.* **22**, 1 (1978).
 Bodó, M., Döbrössy, L., Daubner, K. és Rahóty, P.: *Magy. Onkol.* **22**, 59 (1978).
 Bogaert van, L. J. és Mazy, G.: *Acta Cytol.* **21**, 60 (1977).
 Bogaert van, L. J. és Muylder de, C.: *Anal. Quant. Cytol.* **2**, 55 (1980).
 Boquoi, E., Krebs, S. és Kreutzer, G.: *Acta Cytol.* **19**, 326 (1975).
 Böhm, N. és Sandritter, W.: DNA in human tumours: a cytophotometric study. (Ed.: Grundmann, E.) In: *Current Topics in Pathology*, pp. 151—219 Springer (1975).
 Dobrev, P. és Draganov, I.: *Arch. Geschwulstforsch.* **50**, 332 (1980).
 Furnival, C. M., Hughes, H. E., Hocking, M. A. és Reid, M. M. W.: *The Lancet* 446 (1975).
 Geier, G. R., Körner, B. H. és Schumann, R.: *Exp. Cell. Biol.* **45**, 167 (1977).
 Robbins, G. F., Brothers, J. H., Eberhart, W. F. és Quan, S.: *Cancer (Philad.)* **7**, 774 (1954).
 Schöndorf, H.: *Die Aspirationszytologie der Brustdrüse*. (Schattauer, Stuttgart, 1977).
 Sprenger, E., Ulrich, H. és Schöndorf, H.: *Anal. Quant. Cytol.* **1**, 29 (1979).
 Underwood, J. C. E.: *Brit. J. Cancer* **26**, 234 (1972).
 Wallgren, A. és Zajicek, J.: *Acta Cytol.* **20**, 479 (1976).
 Zajdela, A., Ghossein, N. A., Pilleron, J. P. és Ennuyer, A.: *Cancer* **35**, 499 (1975).
 Zajdela, A., Saravia, de la Riva, L., és Ghossein, N. A.: *Acta Cytol.* **23**, 75 (1979).
 Zajicek, J., Bartels, P. H., Bahr, G. F., Bibbo, M., Jakobsson, P. és Wied, G. L.: *Acta Cytol.* **17**, 179 (1973).
 Zajicek, J.: *Aspiration biopsy cytology. Part I. Cytology of supradiaphragmatic organs*. (Karger, 1974).

A CARIES ETIOPATOGENEZISÉNEK KÉRDÉSEI ÉS A PREVENCIÓ MAI ÁLLÁSA

BÁNÓCZY JOLÁN az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1981 VI. 1

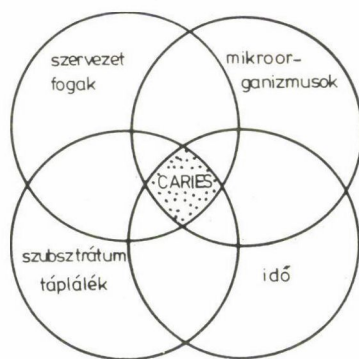
A caries: fogszuvasodás a fognak a szájüreggel érintkező felszínén kezdődő, a felszínről a mélybe progrediáló idült folyamat, amelynek lényege a kemény fogszövetek irreparábilis roncsolása (*Adler és mt.* 1980). E klasszikus meghatározáson túlmenően a mai funkcionális szemlélet a caries keletkezését különböző demineralizációs és remineralizációs folyamatok eredőjének tekinti, mely kezdetben (incipiens caries) reverzibilis is lehet. A cariogén noxák ismétlődő behatása azonban a folyamat mélybehatolását, és az időfaktor függvényében a kemény fogszövetek irreverzibilis destrukcióját idézik elő.

A caries nem modern betegség, csak gyakorisága nőtt az utóbbi évtizedekben. Már a történelem előtti időkben is panaszkodtak fogfájásról az emberek, erre következtethetünk a csont-, illetve koponyaleletekből is: így *Christophersen* (1939) a dán bronzkorszakbeli koponyák 12%-ában talált szuvas fogat. A legrégebbi feljegyzések az Ebers papirusz receptgyűjteményében maradtak fenn. Egy i. e. 1400 körüli papirusz a fogszúról így ír: „a fogszú rágja fogát”. Babiloni agyagtáblákon is van írásbeli nyoma annak a hiedelemnek, hogy a kínzó fogfájdalmakat a fogban élősködő állat — szú — okozza. A régi görögök a testnedvek közötti egyensúly megbomlásának tulajdonítottak minden betegséget, beleértve a cariest is. *Hippokratesz* (cit. *Newbrun* 1977) felhívta a figyelmet az ételpangásra és a caries okát helyi és szisztémás tényezőkben kereste. A későbbi századok folyamán a fogszuvasodást különböző kémiai behatásoknak és paraziták működésének tulajdonították (*Newbrun* 1977), az élő fogszú teóriáját *Pierre Fauchard* (1746) vetette el teljesen 1728-ban megjelent „Le chirurgien dentiste” c. művében. Ebben már részletesen leírja a fogak anatómiáját és betegségeit, közöttük a cariest is. A mai modern caries elmélet alapjait *Miller* (1973) vetette meg 1890-ben elméletével, melynek lényege, hogy a cariest a száj mikroorganizmusai által termelt savak okozzák. In vitro kísérletekben kimutatta, hogy különböző ételek (kenyér, cukor) nyállal 37°C-on inkubálva a fog koronáját dekalcifikálják, és ezt a baktériumok által termelt tejsavnak tulajdonította; továbbá számos baktériumtörzset izolált, melyet kapcsolatba hozott a caries keletkezésével.

Orland és *mt-nak* (1954) kísérletei szolgáltatták az első bizonyítékot a mikroorganizmusok szerepére a caries etiológiájában: császármetszéssel világgrahozott és csíramentes körülmények között tartott patkányokon mikroorganizmusok nélkül nem lépett fel caries akkor sem, ha az állatok cariogén tápot kaptak. *Keyes* (1960) kimutatta, hogy patkányok és hörcsögök cukortartalmú táppal való táplálása esetén sem jött létre caries, csak akkor, hogyha ezeket a caries inaktív állatokat caries aktívakkal hozták össze. Ez is a mikrobiológiai flóra jelentőségére utal.

Napjainkban több száz carieselméletet tartanak nyilván, melyek egy része a szuvas folyamat keletkezésében a fogzománc szervetlen állományának destrukcióját tartja elsődlegesnek, mások ezzel szemben a szerves állományt teszik felelőssé a caries kialakulásáért.

Mai tudásunk szerint a caries multikauzális etiológiájú folyamat, melynek keletkezésében több faktor szerepel (1. ábra). Ahhoz, hogy caries jöjjön



1. ábra. A caries etiológiai tényezőinek sémás ábrázolása (Newbrun 1977)

létre, a négy legfontosabb tényező együttes jelenléte szükséges. A négy tényező közül a fogfelszín és a gazdaszervezet a szisztémás faktorok jelentőségét jelzik: döntő fontosságúak azonban az exogén behatások. A táplálék, ill. lebomlási termékei a fogon megtapadó lepedékben táptalajt szolgáltatnak a mikroorganizmusok számára, a kettő együtt alkotja az ún. dentális plakkot, amelynek ma a legjelentősebb szerepet tulajdonítják a caries patogenezisében. Ehhez járul negyedik tényezőként az idő; minél rövidebb az egyes cariogén attackok behatása közti időtartam, annál gyakrabban éri a zománcot a mikroorganizmusok hatására lebomló szénhidrátok savas végtermékeinek demineralizációs hatása.

A caries epidemiológiája és jelentősége

Civilizált társadalmakban csaknem minden egyénnek van szuvas foga, a caries frekvencia 95—100% között van. 30—35 éves korig a fogak elvesztését a caries és következményes megbetegedései okozzák, későbbi életkorban a fogak extrakciójának oka egyre inkább a fogágybetegség (Glickman 1972). Az első carieses laesiók már a tejfogazatban megjelennek, nem ritkán már a második életévben. A hetedik életévig az évenkénti cariesszaporulat kb. egy szuvas fog, hat éves kor után a maradó molarisok is hamar szuvasak lesznek. A maradó fogazatra gyors caries szaporulat jellemző, a 18. és 20. életév között általában egy-egy egyénnek tíz szuvas vagy tömött foga van (Künzel 1979). A carieses, tömött és hiányzó fogak száma (DMF index) kb. 30 éves korig egyenletesen emelkedik, utána Tóth K. (1970) adatai szerint a carieses görbe bizonyos plafont ér el, melynek oka az, hogy addigra már majdnem minden fog, amely ki volt téve a carieses attaknak, megbetegedett.

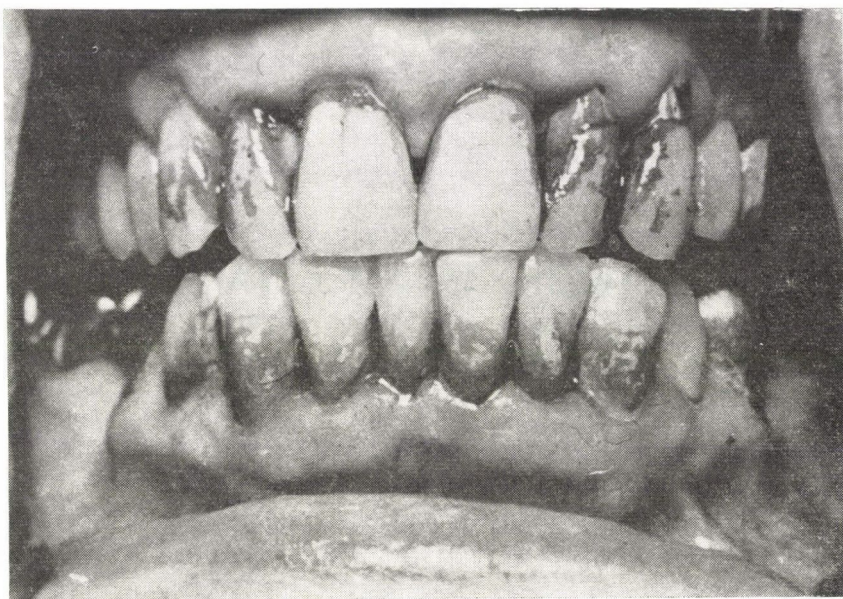
A fogszuvasodásnak a civilizált társadalmakban történt rapid és nagymértékű elterjedése, és az általa okozott, a szervezet egészét is érintő, következményes panaszok, ill. betegségek századunkban arra ösztönözték a fogorvos kutatókat, hogy a caries etiológiájának és patogenezisének közelebbi megismerésével annak megelőzésére törekedjenek. Indokolttá tették ezt a törekvést világszerte a caries és következményes betegségei ellátásának gazdaságossági szempontjai is (Adler 1976, Tóth K. 1976).

A caries patogenezise

1. A dentális plakk

A caries patogenezisét magyarázó hipotézisek majdnem kivétel nélkül szerepet tulajdonítanak a fogak felszínén jelenlevő lepedéknek, mely mintegy közvetítő szerepet játszik a különböző táplálkozási behatások, a nyál és a fog felszínén lezajló mikrobiológiai, ill. biokémiai folyamatok között. A legújabb nézetek szerint a dentális plakknak alapvető szerepe van a caries megjelenésében és további lefolyásában. Régebben lepedék alatt értettek minden, a fog felszínén tapadó puhább, keményebb anyagot, elszíneződést. Pilz és mt. (1980) szerint ma dentális plakkon puha stabil lepedéket értünk, Glickman (1972) szerint puha, amorf, granuláris lerakódást, mely a fogak, fogművek és a fogkő felszínén gyűlik össze.

A dentális plakk szorosan tapad az alatta fekvő fogfelszínhez, öblítéssel vagy vizspray-vel részben, teljesen csak mechanikus tisztítással távolítható el. Ha kismennyiségben van jelen, szabad szemmel nem látható, csak ha pigment rakódik le benne, vagy megfestjük. Klinikailag láthatóvá tehetjük a dentális



2. ábra. Eritrozinnal megfestett dentális plakk klinikai képe

plakkot eritrozín vagy bázikus fukszin tartalmú plakkfestő tablettákkal melyek szelektíven festik meg a dentális plakkot (2. ábra). Nagyobb mennyiségben szabad szemmel is láthatóvá válik, sárgás, szemcsés anyag formájában, hátsó fogakon inkább, mint elülső fogakon, főleg approximálisan és egyéb, retencióra alkalmas helyeken. Rendszerint a fog koronáját vékony hártyszerűen beborító nyálkás anyagra rakódik rá. Ez a hártya translucens, 0,05—0,08 mikron vastag, szorosan tapad a fog felszínéhez, és folytatódik a zománcprizmákban, a nyál terméke, baktériummentes. Ha a nyál pH-ja 5 alá esik, a nyálmukoidok védő hatása megszűnik, és a hártyan baktériumok és ételmaradékok tapadnak meg. A baktériumok kezdetben monolayert alkotnak, majd részben új baktériumok, részben a meglevők szaporodása és anyagcseretermékeik útján a plakkvastagság nő. A plakkban a baktériumokat adhesív interbakteriális matrix tartja össze. Teljesen megtisztított fogon 20 perc múlva megindul a plakk képződés, hat óra elmúltával már kimutatható, maximumát 30 nap alatt éri el. A plakk mennyisége egyének és foganatómiai adottságok szerint ingadozó (Glickman 1972).

A plakk összetétele: a dentális plakkot mikroorganizmusok, hámsejtek, leukociták és makrofágok alkotják, adherens intercelluláris matrixban.

A plakk 20%-a organikus és anorganikus szilárd állomány, melynek túlnyomó részét baktériumok képezik. A szerves matrix poliszacharida-fehérje komplexus, mely baktériumok anyagcseretermékeiből, bakteriális, szénhidrátbontó, valamint a zománc szerves részének destrukcióját elősegítő fehérje-

bontó enzimekből, sejttörmelékekből, emésztett ételmaradékokból és nyál glykoproteinből képződik. A szénhidrát fő alkotórésze dextrán, ennek adhesivitása elősegíti a plakknak a fogfelszínhez való kapcsolódását. Szervetlen anyagok közül kalciumot, foszfort, kismennyiségű magnéziumot, natriumot és káliumot tartalmaz, melyek a szerves matrixhoz kötődnek. A helyileg és ivóvízben alkalmazott fluorid a plakban incorporálódik (Jenkins 1972, 1974, 1978).

A plakk bakteriális flórája nem azonos a nyáléval. A plakban igen sokfajta mikroorganizmus van jelen, ezek legnagyobb részét fakultatív anaerobok alkotják, de obligát anaerobok is jelen vannak. A Loesche (1976) által felállított ún. nem specifikus plakk hipotézis szerint a caries és a parodontopátiák egyaránt a plakkflóra káros hatására keletkeznek, ez a plakkflóra azonban összetételében különböző. A cariogén flóra háromnegyed részét streptococcusok alkotják, kb. 100 000 coccusra jut egy lactobacillus. A plakk bakteriális összetétele az idő függvényében változik: az első napokban főleg coccusok, néhány pálcikával, később a coccusok száma csökken és elszaporodnak a filamentumok.

Ultrastrukturális vizsgálatok (Schroeder 1970) igazolták, hogy a dentális plakk szerkezetileg különböző típusú, ami alátámasztja a specifikus plakk-hipotézis: tehát a különböző patogenitású dentális plakkok létjogosultságának elméletét.

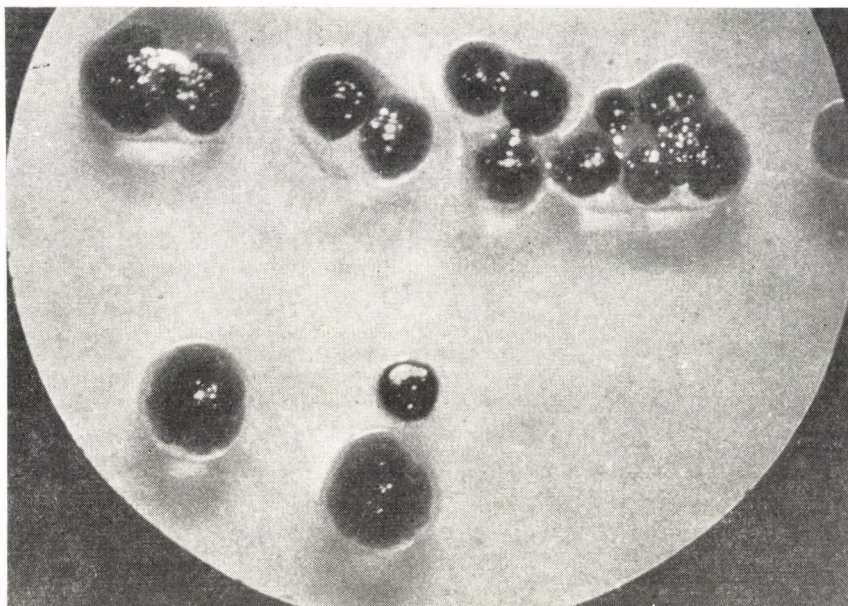
Cariesaktív és cariesmentes egyéneknél a plakk viselkedése különböző. Cariesaktív egyéneknél az éhgyomri pH a plakban alacsonyabb, mint cariesrezisztens egyéneknél (Jenkins 1978).

2. A caries mikrobiológiája és immunológiai vonatkozásai

Bár a vélemények arra vonatkozólag, hogy a mikroorganizmusok milyen módon okoznak carieses laesiót, különbözőek, kivétel nélkül megegyeznek abban, hogy mikroorganizmusok nélkül a caries nem jöhet létre.

Az 1920-as években szuvas fogakból két mikroorganizmus fajtát izoláltak, és tettek felelőssé a caries keletkezéséért, ezek: a lactobacillus acidophilus (McIntosh és mt. 1922) és a streptococcus mutans (Clarke 1924). A fogszuvasodás intenzitása és a lactobacillus szám között talált összefüggés (Bruszt és mt. 1954, Gábris és mt. 1979) arra utalhat, hogy a caries etiológiájában főleg a lactobacillusok szerepelnek. Ma már tudjuk, hogy a lactobacillusok elsősorban nem mint savtermelők, hanem mint savtoleráns baktériumok jönnek szóba, ami annyit jelent, hogy főleg alacsony értékű pH (pH 4) mellett szaporodnak, tejsavat képeznek, és ezzel járulnak hozzá a zománc demineralizációjához.

Az 1960-as évek elején, amikor kellő bizonyíték gyűlt össze a dextránok jelenlétére a dentális plakban, a streptococcusok szerepe került előtérbe, amelyek a plakk szerves anyagának 80%-át alkotják (Jenkins 1978). A strepto-



3. ábra. *Streptococcus mutans* telepek fénymikroszkópos képe (Frank 1974)

coccus mutans cariogén szerepét először gnotobiotikus állatkísérletekkel bizonyították. Előfordulása endémiás, és nincs meghatározott civilizációs állapothoz kötve. Újszülötteknél nem mutatható ki, de kettő-négy éves korban a gyerekek szájüregének 80%-ában már előfordulnak. Epidemiológiai vizsgálatok szoros összefüggést mutattak ki a *streptococcus mutans* előfordulása és a DMF index között (Ranke és *mt.* 1977, Katayama és *mt.* 1979). A *streptococcus mutans* elsősorban a simafelszíni caries előidézéséért teszik felelőssé. Jellemző biokémiai sajátságokkal rendelkezik, de szerológiailag több törzs különíthető el (Nász és Nász 1981). Jellemzi továbbá, hogy igen nagy adhesivitással rendelkezik, a fogfelszínre tapad, főleg cukor jelenlétében. Ezáltal a plakk képződést is elősegíti. Intracelluláris és extracelluláris poliszacharidát szintetizál, utóbbit tokjában tárolja, (3. ábra) és olyan időközökben, amikor a szénhidrát bevitel szünetel, képes az extracelluláris poliszacharidákat lebontva azokból tejsavat képezni (Schmalz 1979a, 1979b).

A szájüregben előforduló másik három *streptococcus* féleség (*sanguis*, *salivarius*, *mitis*) közül a caries etiológiájában, ugyancsak nagy tapadóképessége miatt fontos a *streptococcus sanguis* szerepe. Tapadóképessége felülmúlja a *streptococcus mutans*-ét is (Ranke és Ranke 1971). *Streptococcus salivariussal* együtt a száj kemény és lágy képleteihez tapad. A fissura cariesek kialakulásában a *streptococcus sanguis*-nak, továbbá a *lactobacillus casei*-nek is szerepe van. Úgy látszik tehát, hogy más mikroflóra szükséges a barázdacaries, a simafelszíni caries, a mély dentin caries és a gyökér caries kialakulásához (I. táblá-

I. táblázat

A caries mikrobiológiai vonatkozásai

Streptococcus mutans	—	fogfelszínre tapad cukor jelenlétében
		plakk-képződést elősegíti
		extracelluláris poliszacharidát szintetizál
		savat képez
		simafelszíni caries keletkezésében szerepel
Streptococcus sanguis	→	tapadóképesség
Streptococcus salivarius		
Streptococcus mitis		
Lactobacillus acidophilus	}	fissura caries keletkezésében és a caries progressiójában szerepel
Lactobacillus casei		
Actinomyces viscosus	→	cementcaries

zat). Utóbbi kettőben szerepel az actinomyces viscosus (Hardie és Bowden 1978, Neubrun 1977), egyes vizsgálatok szerint (Ferenczy és mt. 1976) nem zárható ki a Candida albicans szerepe sem a caries előidézésében. Ennek bizonyítékául felhozzák azt a tényt, hogy a szuvas üregekben számszerűen sokkal több candidát találtak, mint ép fogak közelében.

A carieszel kapcsolatos immunológiai vizsgálatok nehezen indultak meg, mivel úgy gondolták, hogy a fog és ezen belül a csaknem kizárólag anorganikus állományú zománc szerkezete nem alkalmas a klasszikus immunreakciók lezajlására. Az újabb kutatások során azonban bizonyítékok születtek a fogat körülvevő milieu-ben három immunmechanizmus (nyál, ínyváladék és vér) lehetséges szerepére a fogszuvasodás létrejöttében és megakadályozásában. Lehner és mt. (1970) szerint az immunhatás a pulpakeringésen keresztül is érvényesülhet.

Zengő és mt. (1971) és Lehner és mt. (1974) Mancini technikával végeztek IgA meghatározást és azt tapasztalták, hogy a caries-hajlamos személyeken a nyál IgA koncentráció és a clearance alacsonyabb, a szérum szint magasabb, mint a cariesrezisztens személyeken. Everhart és mt. (1973) a caries IgA összefüggés kiterjedt tanulmányozását végezték az életkor, DMF index és IgA koncentráció vonatkozásában. Vizsgálataik eredménye megerősíteni látszik azt a hipotézist, hogy a nyál IgA a caries mennyiséggel változik.

Kennedy és mt. (1968), Lehner és mt. (1970) a szérum antitestek tanulmányozása során streptococcus mutanssal szemben különböző antitest titert észleltek alacsony és magas DMF szám esetén, a streptococcus SL₁ sejtfalfrakció ellen képződött anti SL₁ titer magasabb volt cariesmenteseken. Markham és mt. (1973) megnövekedett antitest titert észleltek cariogén streptococcus celluláris és extracelluláris elemeivel szemben. Sims (1970, 1972) cariogén streptococcus ellen képzett antitesteket vizsgált olyan fogorvostanhallgatók nyálmintáiban,

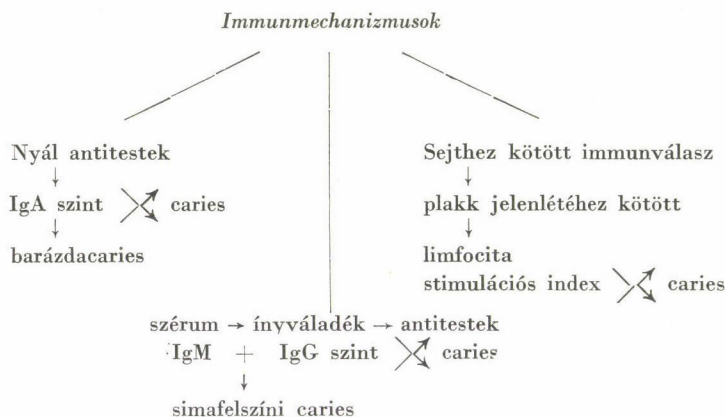
akik caries intenzitásban jelentős eltérést mutattak. A kapott IgA és IgG koncentráció a normális határokon belül volt és nem volt összefüggésben a caries intenzitással. *Akveld és mt.* (1975) szerint a plakk és gingiva-váladék IgA és IgG mennyisége nem különbözik caries aktív és caries mentes egyéneknél, de napi ingadozást mutat. Ha abszolút protektív szerepe nincs is ezeknek az antitesteknek, az elfogadható, hogy szerepet játszanak a caries mentes státus fenntartásában a többi ismert faktorral együtt.

A sejthez kötött immunitást aránylag kevésbé tanulmányozták. *Lehner* (1975) streptococcus mutans hatására a plakk-képződés megindulása után 7–14 nappal jelentős limfocita transzformációt és makrofág migráció gátlást tudott kiváltani. A limfociták stimulációs indexe és az aktív caries nélküli egyének DMF száma negatív összefüggést mutatott. Ez arra utal, hogy a sejt-es immunválasz részt vesz a caries immunológiájában, de ehhez in vivo körülmények között adjuvans hatásként a dentális plakk jelenléte szükséges (II. sz. táblázat).

II. táblázat

A caries immunológiai vonatkozásai

Antigén: streptococcus mutans sejt és sejtfal



3. Táplálkozás és fogszuvasodás

A táplálkozás és fogszuvasodás feltételezett összefüggését kezdetben ún. indirekt bizonyítékokkal próbálták igazolni. *Pedersen* (1966) szerint a táplálkozás és fogszuvasodás összefüggését alátámasztja: 1. a cariesfrekvencia növekedése a történelem előtti időktől napjainkig, 2. a cariesfrekvencia növekedése primitív népekben azok urbanizálódása után, 3., és a cariesfrekvencia és intenzitás csökkenése Európában a két világháború alatt és között. Direkt bizonyítékot a caries és a táplálkozás összefüggésére csak az utóbbi évtizedek kutatásai szolgáltatottak, ezek egy része klinikai longitudinális vizsgálat, melyet

embereken végeztek, másik részük experimentális cariológiai modell kísérlet, melynek eredményei standard körülmények között bizonyos mértékben emberi viszonylatokra is átvihetők.

A különféle tápanyagok hatásukat a fogazatra elvileg kétféle úton fejthetik ki: a táplálék szájbavétele után helyileg a fogakon és azok környezetében a felszívódás előtt: praeresorptív hatás; és a tápanyagok felszívódása után szisztémás úton: postresorptív hatás.

A táplálék *postresorptív hatásai* az intrauterin életben az anyai szervezeten keresztül érvényesülnek: a placentán átjutnak azok az anyagok, melyekre a magzatnak fejlődéséhez szüksége van. A fogazat szempontjából sokkal fontosabb a megszületett csecsemő táplálása, különösen abban az időben, amikor a fogak fejlődnek, ill. áttörnek vagy áttörőben vannak. A csecsemő táplálásában fontos a fehérjedús táplálkozás, valamint mészsók és egyes vitaminok kellő arányú bevitele. Endogén hatásokkal a fogazat vonatkozásában kb. a nyolcadik életévig lehet számolni, amikor az összes maradófogak koronáinak mineralizációja befejeződik (Hartles és Leach 1975).

A fehérjék védő szerepét a caries vonatkozásában állatkísérletekben többek között Fábíán (1973) vizsgálatai bizonyították. A tápanyagok szisztémás hatásában ásványi sók, nyomelemek és vitaminok is részt vesznek. Fontosnak tekinthetjük ebből a szempontból a kalcium, magnézium és foszfor bevitt, illetve ezek megfelelő arányát. A nyomelemek közül a caries kialakulását szisztémás úton elsősorban a fluorid befolyásolja. Az endogén úton: táplálékkal bevitt fluorid a fogzománcba beépülve, azt savakkal szemben ellenállóbbá teszi (Jenkins 1978). Egyes nyomelemek és a caries előfordulás között is összefüggést mutattak ki: a molibdén (Adler 1953, 1964, Fejérdy és mt. 1980) és a vanádium cariesgátló hatású, ezzel szemben a szelén fogékonyabbá teszi a fogakat carieszel szemben (Hadjimarkos 1968).

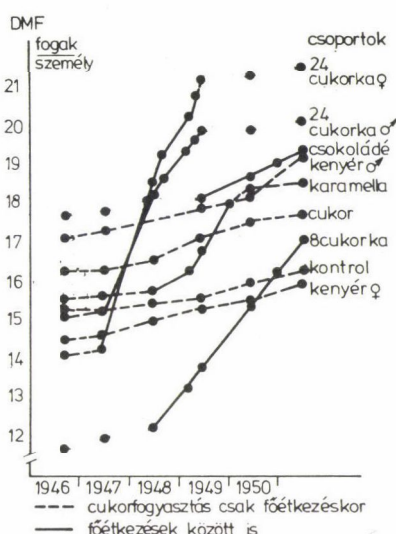
A vitaminok fejlődő fogazatra kifejtett hatását állatkísérletekben tanulmányozták: „A” vitamin hiány esetében ameloblast degenerációt, „C” vitamin hiány esetében pedig az odontoblastok degenerációját észlelték (Jenkins 1978). A „B” vitamin csoport (Balogh és mt. 1960) bizonyos fokú cariesvédő hatással rendelkezik, a szénhidrátok bontása során a nyál amiláz aktivitását csökkentik. Másrésről pellagrasokon kevesebb cariest észleltek, ezt annak tulajdonítják, hogy a szénhidrát lebontásban a „B” vitaminok koferment szerepe kiesik (Jenkins 1978). A „D” vitaminnak az elmúlt évtizedekben védő szerepet tulajdonítottak a caries etiológiájában (Kantorowicz 1962). Ezt arra alapozták, hogy „D” vitamin hiány esetében rachitises hypoplasiák keletkeztek a fogakon, amelyek szövettanilag több és nagyobb interglobuláris űr létrejöttét jelentették a zománc-dentin határon, ezeket a fogakat cariesre fogékonyabbnak vélték. Újabban kimutatták a nyálban egy „D” vitamin-dependens kalciumkötő fehérje jelenlétét, ami szintén a „D” vitamin cariest befolyásoló szerepére utalhat (Jenkins 1981).

A fogak áttörése körüli időszakban, amit perieruptív időszaknak nevezzük, a táplálkozás elsősorban már a praeresorptív úton fejti ki hatását. A fejlődésben levő fog a környezetéből is vehet fel tápanyagot, amelyek a zománc teljes kialakulását elősegítik, ezt posteruptív maturációnak nevezzük.

A különböző tápanyagok *praeresorptív hatásának* vizsgálatakor döntő szerepet tulajdonítanak a caries keletkezésében a szénhidrátoknak, ebben a vonatkozásban több tényező szerepel: a szénhidrátok bevitelének mennyisége, a szénhidrátok konzisztenciája, és a szénhidrátfogyasztás gyakorisága.

A szénhidrátok mennyiségi bevitelének változásait embereken igen nehéz vizsgálni. Direkt bizonyítékot a szénhidrát kiküszöbölése esetén létrejövő cariesmentességre *Marthaler és Froesch* (1967) vizsgálatai szolgáltatnak hereditér fruktóz intoleranciában szenvedő egyénekben. Ezen egyének szacharózt nem tudnak fogyasztani, mivel a bontás során képződő fruktózt szervezetük nem tudja hasznosítani, tehát táplálékukból kénytelenek a szacharóz tartalmú szénhidrátokat kiküszöbölni. Ennek tulajdonítják cariesintenzitásuknak a minimumra csökkentését.

Jól ismert továbbá a háborús táplálkozás hatása gyermekek fogazatára. *Toverud* (1955) norvég gyermekeken, valamint *Hartles* (1971) angol gyermekeken kimutatták, hogy a háborús időket követő időszakban a gyermekek cariesfrekvenciája, cariesintenzitása kisebb volt. Ennek okát a szénhidrátok bevitelének csökkenésében látták, mely a fogakat strukturálisan szisztémás úton befolyásolta. A későbbi vizsgálók véleménye szerint azonban elsősorban a finomított szénhidrátok bevitelének csökkentése, és ez helyileg kedvezően befolyásolta a cariogén behatásokat. Utóbbi tényt támasztják alá *Tóth K.* (1954) cigányokon végzett kutatásai is; a cigányok alacsonyabb cariesintenzitását részben magyarázza, hogy táplálkozásukban a finomított szénhidrátok és cukrok fogyasztása lényegesen kisebb, mint a nem cigány lakosságé. További bizonyítékot jelentettek a szénhidrátok és caries közötti összefüggésre *Gustafsson és mt.* (1954) vizsgálatai, melyet a svédországi vipeholmi elmeegógyintézet mintegy 400 ápolóján végeztek. Klinikai longitudinális vizsgálataik során kimutatták, hogy a cukorfogyasztás emelkedése a cariesintenzitás növekedésével jár. A hatás nemcsak az elfogyasztott cukor mennyiségétől, hanem az adagolás módjától függött. A cukrok csak főétkezések után való adása lényegében nem befolyásolta a cariesviszonyokat. A legnagyobb caries intenzitás növekedés azoknál a betegeknél jött létre, akik az édességeket főétkezések között fogyasztották, ebben a vonatkozásban a savanyúcukor és a karamella cariogénebbnek bizonyult a csokoládénál (4. ábra). Ennek oka az, hogy minél gyakrabban viszünk be szénhidrátot a szájba, mely a termelődő tejsav hatására a dentális plakk pH-ját az ún. kritikus pH 5,5 alá csökkenti, annál gyakrabban érik demineralizációs attackok a fogat. Az utóbbi időszakban a plakk pH értékek folyamatos regisztrálása az ún. telemetriás módszerrel (*Graf* 1970) lehetővé tette azoknak a tápanyagoknak a csoportosítását, melyek a cariogén hatás szempontjából



4. ábra. A szénhidrátfogyasztás gyakorisága és a fogszuvasodás összefüggése a vipeholmi kísérletben (Gustafsson 1954)

leginkább szóba jönnek. Állatkísérletekben *König* (1969) szolgáltatott döntő bizonyítékot arra, hogy a cukorfogyasztás frekvenciája és a tápanyagok cario-genitása között szoros összefüggés van.

A tápanyagok exogén, azaz praeresorptív hatásában egyidőben lényeges szerepet tulajdonítottak az ételek fizikai tulajdonságainak. Újabb vizsgálatok azonban arra utalnak, (*Slack és Martin* 1958, *Jenkins* 1981), hogy kemény fizikai tulajdonságú ételek, így pl. alma fogyasztása, csak a fogak occlusiós felszínét tisztítja, de éppen a caries keletkezése szempontjából fontos fognyaki és interproximális plakk keletkezését nem befolyásolja.

Az egyéb tápanyagok közül meg kell említenünk a zsírok szerepét, melyek bevonó, védő hatásuk folytán kedvezően befolyásolják a caries kialakulását. Állatkísérletek eredményei (*Green és Hartles* 1966) arra utalnak, hogy földimogyoró beiktatása a táplálékba csökkenti a cariesintenzitást, ezt a hatást embereken is megerősítették (*Jenkins* 1981). Csokoládéval bevont édességek cariogén hatását kisebbnek találták, mint a csokoládé bevonat nélkül fogyasztottakat (*Grenby* 1963).

4. A nyál szerepe a caries keletkezésében

A nyálnak mint helyileg ható szisztémás tényezőnek, jelentős szerep jut a caries kialakulásában, ill. kialakulásának meggátlásában. A nyálnak caries kialakulását elősegítő hatásai közé tartozik mucin és mukoid tartalma, ez növeli a nyál viszkozitását és elősegíti a lepedék képződését, a dentális plakk kelet-

kezését. A nyálnak azon enzimeit, amelyek a szénhidrátbontásban részt vesznek, szintén elősegítik a caries keletkezését, mert minél nagyobb a nyál amiláz és maltáz aktivitása, annál gyorsabban bontja a táplálék poliszacharidait diszacharidává, majd monoszacharidává, melyek savi végtermékeikkel a caries keletkezésében szerepelnek. Szénhidrát tartalma pedig szubsztratumot nyújt ehhez a folyamathoz. E tulajdonságaival szemben azonban túlsúlyban vannak a caries keletkezését gátló tényezők a nyálban (III. táblázat).

III. táblázat

A nyál összefüggése a fogszuvasodással

Cariest elősegítő faktorok:	1. mucin és mukoidtartalom → fokozott lepedékképződés 2. amiláz-maltáz aktivitás → szénhidrátbontás 3. szubsztratumot (szénhidrát) tartalmaz
Cariest gátló faktorok:	1. „flow rate” hígító hatás → lepedékre, savakra 2. pufferhatás → savakat neutralizálja 3. Ca, PO₄, F tartalma folytán → remineralizál 4. baktericid, bakteriosztatikus hatás: enzimek révén (lizozim, laktoperoxidáz-tiocianát rendszer)

A cariest gátló tényezők közül elsősorban a nyál hígító hatását kell megemlítenünk. A nyál mennyisége (flow-rate) jelentős a lepedék, ill. a savak hígításában. Közismert, hogy a nyálmirigyek kiirtása vagy röntgenbesugárzása után a cariesintenzitás megnövekszik. Ismeretes az is, hogy pl. imbecilleknél, akiknél a nyáltermelés nagyobb, a cariesintenzitás csökken. Másodszorban szerepel a nyál pufferhatása, mellyel a szénhidrátbontás során keletkező savakat neutralizálni képes. Fontos a továbbiakban anorganikus ion tartalma, melyek a zománc kezdeti carieses laesioinak remineralizációjában szerepelnek: így a kalcium és foszfát jelenléte, valamint a fluoridoké. Nem teljesen tisztázott a magnézium szerepe a cariesviszonyokkal való összefüggésben (Mandel 1974). A nyál rendelkezik ezen kívül baktericid, ill. bakteriosztatikus hatással is, mely a nyálban levő enzimeknek tulajdonítható. Ilyen a lizozim (Fleming és Allison 1922), mely bizonyos mikroorganizmusok sejtfalát feloldani képes. Újabban a figyelem egy másik nyálban található enzimrendszerre irányult: a laktoperoxidáz-tiocianát rendszer a streptococcusok és lactobacillusok növekedését és savképzését gátolja (Rotgans 1979).

A nyál fenti tulajdonságai már régebben arra indították a kutatókat, hogy különbséget keressenek caries aktív és caries inaktív egyének nyálának tulajdonságai között. Caries inaktív, azaz cariesrezisztens egyéneknél, akiknél a DMF index alacsony volt, magasabbnak találták a nyál anorganikus foszfát tartalmát (Bramstedt 1971), kisebbnek a lactobacillus számot (Gábris és mt. 1979), valamint a streptococcus mutans számot (Jenkins 1978). Ugyancsak ala-

csenyábbnak találták caries inaktív egyének nyálának a fehérjetartalmát, ami *Bramstedt* (1971) szerint arra utal, hogy kevesebb mikroorganizmus található a nyálban, melyek fehérjét szintetizálnak, továbbá ugyanezen egyéneknél kisebb a mikroorganizmusok glikolitikus enzimaktivitása is, mely természetesen a szénhidrátok csökkent mennyiségű lebontásában nyilvánul meg (*Bramstedt* 1971). Tekintettel azonban arra, hogy fenti vizsgálatok nagy része kevert nyál-mintákon történt, a nyert eredmények csak fenntartással értékelhetők.

5. Genetikai tényezők jelentősége a fogszuvasodásban

Kétségtelen, hogy a caries nem öröklődő megbetegedés. Vannak azonban olyan hajlamosító tényezők, melyek öröklhetők és így adott egyén caries hajlama nagyobb lehet mint az átlag. Az experimentális cariológiából ismert, hogy bizonyos patkánytörzsek pl. az Osborne—Mendel-féle, genetikai adottságaiknál fogva fogékonyabbak a cariogén ingerekkel szemben, és szénhidrátdús diétán nagyobb mennyiségű cariest produkálnak mint más típusú patkányok.

Emberben a következő tényezők jönnek szóba, melyek a cariesre való hajlamot befolyásolják: az alkat — mely, mint tudjuk öröklhető — szerepe a fogszuvasodás kialakulásában kétségtelen. Ún. dolychokephal koponyájú egyénekre jellemző a hosszúkás koponya, keskenyebb állcsontok, melynek következtében az egyes fogakon hamarabb kialakul a suvasodás. Ezzel szemben az ún. brachykephal koponyájú egyéneknél, akikre jellemző a széles koponya, széles mandibula, jól fejlett rágoizmok, masseter típusú rágás, rendszerint a fogazat kevésbé carieses, melynek okául a jobb rágást, a jobb fogtisztulást hozzák fel. A fogak alakja, ill. anatómiai adottságai, melyek ugyancsak öröklhetők, valamint a zománc strukturális tulajdonságai is befolyásolják a cariesre való hajlamot. Nem öröklhetők kifejezetten, de általában családokon belül a táplálkozási szokások azonossága folytán (*Shaw és Murray* 1980) hasonló a szájlóra összetétele, mely szintén szerepel a caries kialakulásában.

Az ikerkutatás módszerei segítségével nyert eredmények is valószínűleg fenti tényezők közvetítésével hatnak. *Rudas* (1974) 161 ikerpár tagjai között elemezte a fennálló DMF indexbeli eltéréseket mind az egész fogazat mind a fogcsoportok vonatkozásában. Egypetjű ikrek esetében a caries érintettségében hasonló eredményeket kapott. A szervezeti tényezők jelentőségét hangsúlyozták *Jackson és mt.* (1979) vizsgálati eredményei is. Nagyszámú, különböző életkorú egyén fogainak cariesmentes approximalis oldalainak megoszlását vizsgálva azt találták, hogy bár az érintett egyének azonos körülmények között élve ugyanúgy ki voltak téve életük folyamán cariogén attackoknak, ennek ellenére fogfelszíneik mintegy 20%-a ötvenedik életévükig cariesmentes marad. Ebben a tényben vélük látni a szervezeti intrinsic tényezők jelentőségét a cariesrezisztencia, ill. carieshajlam kialakulásában.

6. Hormonok és fogszuvasodás

A hormonok mai tudásunk szerint nincsenek közvetlen hatással a fog kemény szöveteire, mivel azok magas anorganikus anyagtartalmuk miatt a szervezet általános anyagcseréjében nem, vagy alig vesznek részt. Állatkísérletekben kimutatták, hogy thyreoidea, parathyreoidea és mellékvesekéreg hormonok a fejlődő fogazatra, ill. fogágyra hatást gyakorolnak (Jenkins 1978), mindezt azonban nem sikerült idáig a cariesszel összefüggésbe hozni. Feltételezték a hormonális hatások szerepét a terhesség és fogszuvasodás, valamint a diabetes vonatkozásában.

Epidemiológiai felmérések bizonyítékot szolgáltatottak arra, hogy a nők maradófogainak caries intenzitása (DMF indexe) jelentősen magasabb mint azonos korú férfiaké. Ez a különbség a tejfogazatban nem észlelhető, viszont már a menarché kezdete előtt is fennáll, tehát nem tulajdonítható hormonális hatásoknak, hanem inkább annak a ténynek, hogy a lányok fogai hamarabb törnek át, mint a fiúké (Adler és *mt.* 1980).

A terhesség és fogszuvasodás közötti összefüggés sokat vitatott és ma sem teljesen tisztázott probléma. Bár a néphit szerint „minden gyermek az anyának egy fogába kerül”, az irodalmi adatok szerint egyaránt nagy azoknak a száma, akik vizsgálataik alapján a terhesség befolyása mellett, ellen vagy egyáltalán nem foglalnak állást e kérdésben. Az ellentmondó eredmények és megfigyelések okát elsősorban a vizsgálati anyag és a vizsgáló módszerek különbözőségében kell keresnünk, továbbá abban, hogy a terhesség-caries közötti összefüggést számos tényező befolyásolhatja.

A vizsgálatok, melyek azt próbálták eldönteni, hogy terhes, ill. terhességen átesett nők caries frekvenciája és intenzitása különbözik-e terhességen át nem esett nőkéitől, a módszert tekintve két csoportra oszthatók: 1. Egyszeri, keresztmetszeti vizsgálatokkal megállapították a cariesek számát. Összehasonlították azt nem terhes populáción nyert adatokkal, vagy: terhes nőkön a szülések száma és a caries frekvencia, ill. intenzitás közötti összefüggést vizsgálták. E vizsgálatok eredményei nem egységesek. Cariesre nem hajlamos, szelektálatlan női populáción e módszerrel a terhességek és fogszuvasodás között nem sikerült összefüggést kimutatni (Sárkány 1952, Tóth K. 1954). 2. Terhes nőkön végzett longitudinális vizsgálatok nagy része viszont a terhesség alatti caries szaporulatot kimutatta (Bánóczy és *mt.* 1976).

Az irodalmi adatok túlnyomó többsége amellet szól, hogy a terhesség kapcsán új cariesek csak bizonyos hajlamosító körülmények között keletkeznek. Ilyen hajlamosító tényezők a táplálkozás és a nyálösszetétel megváltozása, általános betegségek, hormonális tényezők és a hiányos szájhigiénia, melyek közvetlenül, de inkább közvetve a milió megváltozása révén hatnak (IV. táblázat).

Saját vizsgálatsorozatunkban 1130 terhes nő közül 1123-nál találtunk

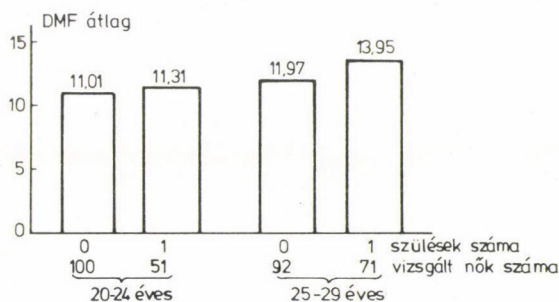
IV. táblázat

A terhesség és caries összefüggését befolyásoló tényezők (Bánóczy és mt. 1976)

Caries-hajlam	—	- cariesre nem hajlamos populációnál nincs összefüggés - cariesre hajlamos populációnál kérdéses
Táplálkozás megváltozása	—	- praeresorptív hatás (pépes ételek, szénhidrátok) - postresorptív hatás (fokozott fehérje, ásványi anyag és vitamínszükséglet, hyperemesis)
Nyálösszetétel megváltozása	—	- nyálevlváltozás csökken vagy nő - pH savi irányba tolódik - pufferkapacitás csökken - fehérje, K, Ca tartalom nő - foszfáttartalom nő
Hormonális tényezők	—	- közvetlenül: nem - közvetve: ínygyulladás, plak-képződés fokozás útján
Hiányos szájhygiéna	—	- megváltozott táplálkozás - magasabb lactobacillus szám - ínygyulladás, plak-képződés - hiányos szájjápolás - félelem a fogorvostól

carieses, tömött, vagy hiányzó fogat, tehát a caries frekvencia 99,38% volt, ami valamivel magasabb, mint az országos átlag.

A caries intenzitás változását a szülések száma szerint vizsgálva a DMF átlag a szülésen átesett nőknél a még nem szültekhez viszonyítva lényegesen magasabb volt. Az életkor okozta caries intenzitás növekedés kizárása céljából a 20—24 és 25—29 éves korcsoporton belül a DMF index változását a szülések száma szerint külön vizsgáltuk. A vizsgált két korcsoporton belül a szülésen átesett terhes nők caries intenzitása magasabb volt, mint azoké, akik még nem szültek (5. ábra) (Bánóczy és mt. 1978). Tehát vizsgálataink alapján, cariesre hajlamos populációban a terhesség cariest befolyásoló szerepe nem zárható ki. Magasabbnak találtuk az ínygyulladás gyakoriságát, és intenzitását is terhes beteganyagunkban, ami a két betegség, caries és gingivitis közötti



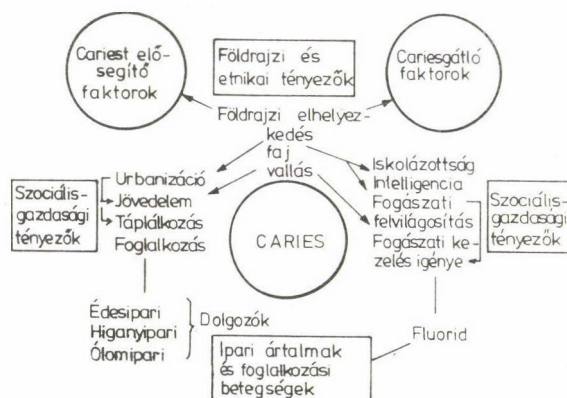
5. ábra. A DMF átlag összefüggése a szülések számával (Bánóczy és mt. 1978)

esetleges kölcsönhatásokra utal. A terhességi ínygyulladás, a gyulladt ínytasakból történő fokozott szekréció következtében elősegíti a plakk képződését, melynek szerepe lehet a caries progressziójában, ill. új cariesek keletkezésében. Ehhez hozzájárulhat a terhes nők nyál pH-jának alacsonyabb volta és a meg-növekedett lactobacillus-szám (Orosz és *mt.* 1980), mely a terhesség alatti helytelen táplálkozásnak (fokozott édességfogyasztás) is következménye lehet.

A diabetes mellitus és fogszuvasodás közötti összefüggés az irodalomban ugyancsak vitatott kérdés. Egyesek a cariesintenzitás növekedését, mások annak csökkenését írták le. *Wegner* (1975) nagyszámú diabeteses gyermekén végzett vizsgálatai alapján a következőket állapította meg: közvetlenül a diabetes manifesztálódása után a caries aktivitás nagyobb, mint azonos korú, egészséges gyermekeken, ez bizonyos anyagcsere instabilitásnak tulajdonítható. Inzulinnal kezelt és cukormentes diétára beállított gyermekeken viszont, azonos-korú egészséges gyermekekkel összehasonlítva a cariesintenzitás fokozatosan csökken. A diabeteses egyének cariesintenzitásának csökkenése direkt bizonyítéknak tekinthető a szénhidrátok cariogén szerepének értékelésekor. Az ellentmondó eredmények okát a diabetes és fogszuvasodás vonatkozásában abban kell látnunk, hogy a cariesviszonyokat döntően befolyásolja a diabetes manifesztálódásának kezdete, súlyossága, fennállási tartama, a szénhidrátmentes diéta tartama stb. E tényezők az idő függvényében a cariesintenzitás csökkenésének kedveznek.

7. Szociális, gazdasági tényezők szerepe

A caries-szel kapcsolatosan vizsgált szociális tényezők három csoportra oszthatók: földrajzi és faji adottságok; szociális-gazdasági hatások; és ipari ártalom, ill. foglalkozás kategóriákba, e különböző tényezők azonban sokszor összefonódnak és hatásuk nem különíthető el (6. ábra).

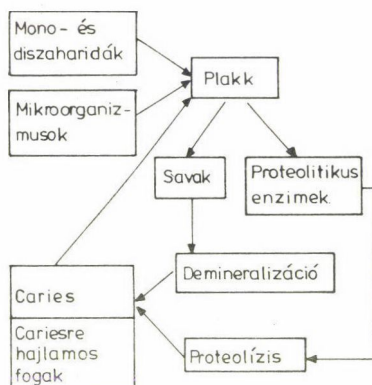


6. ábra. Szociális-gazdasági tényezők szerepe a caries etiológiájában

A caries intenzitás földrajzi és faji különbségei elsősorban a táplálkozási szokásokban gyökereznek. A primitív népeknél tapasztalt alacsony caries frekvencia és intenzitás (Pedersen 1966) az urbanizáció és civilizáció fokának emelkedésével együtt növekszik. Fejlett országokban élő gyermekek caries-viszonyainak különbözőségét az eltérő táplálkozási szokások (tej, cukrozott italok, tea) magyarázzák (Rugg-Gunn és Katayama 1980). A vallásosság ugyancsak a táplálkozási szokásokon keresztül egyes vidékeken befolyásolhatja a cariesviszonyokat.

Az ún. szociális-gazdasági tényezők befolyásának módja igen komplex. A jövedelem emelkedése és az urbanizáció magasabb caries előfordulással jár, ami a megnövekedett cukorfogyasztás következménye (Olsson 1979). Ha a magasabb jövedelemhez magasabb fokú iskolázottság társul, a cariesintenzitás csökken. A magasabbfokú iskolázottsággal és műveltséggel rendelkező szülők gyermekeinek kevesebb édességet adnak, és azok a szájhygiéniás szokásokat jobban ellenőrzik, (Blinkhorn 1978), továbbá inkább igénylik a rendszeres fogászati kezelést és ellenőrzést (Rajala és mt. 1978), ami a caries intenzitást jelentősen csökkentheti. Ainamo és Holmberg (1974) pl. fogorvosok gyermekeinél jobb fogazatot talált, mint más értelmiségi szülők gyermekeinél. Az ipari ártalommal összefüggésbe hozható változások egyrészt a foglalkozási ártalmak kategóriájába sorolhatók, másrészt a káros ipari produktumoknak kitett populációkon észlelhetők. Caries, mint foglalkozási ártalom magasabb arányú előfordulása cukoriparban dolgozóknál közismert (Anaïse 1978). A caries intenzitás emelkedését észlelték krónikus higanyártalomnak kitett egyénekben, melynek oka a nyálmirigyek gyulladása következtében csökkent salivatio lehet (Fahmy 1978). Az ólomártalom, egyrészt a közlekedés, másrészt a talaj szennyezettsége révén ugyancsak magasabb cariesintenzitást okozhat (Anderson és mt. 1976). Ezzel szemben a fluortartalmú ipari pollutio — amennyiben nem lép túl bizonyos felső határt — a föld és a levegő magasabb fluoridtartalma révén az adott területen élő gyermekek alacsonyabb caries intenzitásában manifestálódhat (WHO 1970).

Összefoglalva a caries etiológiájában és patogenezisében szóba jöhető tényezők szerepét (7. ábra) (Heners 1977) a következő megállapításokat tehetjük: kétségtelen bizonyos szervezeti szisztémás tényezők szerepe, melyek a fogat többé vagy kevésbé cariesre hajlamossá teszik. Lényegesen nagyobb a jelentősége azonban az exogén tényezőknek, mégpedig a szénhidrátartalmú táplálékok lebontása során keletkező monoszacharidáknak és a savtermelő mikroorganizmusoknak. Ezek a fogon megtapadó plakokban savi hatásuk révén demineralizálják a fogzománcot, ugyanakkor proteolitikus enzimek a zománc szerves állományát destruálják. A cariest tehát mindenképpen multikauzális etiológiájú folyamatnak kell tekintenünk, melynek létrejöttében számos tényező komplex és bonyolult kölcsönhatásával kell számolnunk.

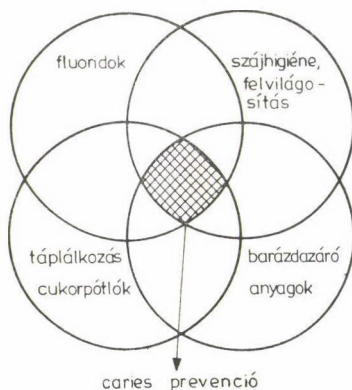


7. ábra. A caries etorpatogenezisének összefoglaló sémás ábrája (Heners 1977)

A caries prevenció lehetőségei

Mivel a caries multikauzális folyamat, megelőzése is komplex tevékenységet kíván. Nem ismerünk ma egyetlen olyan megelőzési módszert sem, mely önmagában elég lenne a caries teljes megszüntetéséhez, bár a cariesfrekvencia és intenzitás jelentős mérvű csökkentéséhez külön-külön hozzájárulnak. Tehát az ismert módszerek kombinációit kell alkalmaznunk, mivel ezek hatása szummálódik. Elvileg ma a következő lehetőségek állnak rendelkezésünkre a fogszuvasodás megelőzésére (8. ábra).

- fluoridok általános és helyi alkalmazása a zománc ellenállóképességének fokozására;
- a táplálkozás befolyásolása elsősorban a szénhidrátfogyasztás mennyiségi és minőségi átállítása — cukorpótlók alkalmazása útján;



8. ábra. A caries prevenció lehetőségei

- szájhigiénias módszerek a dentális plakk eltávolítására;
- barázdazáró anyagok alkalmazása a cariogén ingerek távoltartása céljából az őrlőfogak barázdáinak lezárása útján;
- aktív és passzív immunizációs eljárások, melyek ma még nagyrészt a kísérletek stádiumában vannak (Nász és Nász 1980).

1. Fluoridok szerepe a caries prevencióban

Dean és mt. 1942-ben publikálták vizsgálataik eredményét 20, Egyesült Államok-beli városra vonatkoztatva, ahol 1 mg/liter (1 ppm/F) tartalom esetén a 12—14 év közötti gyermekek caries frekvenciája 50%-kal alacsonyabb volt, mint hasonló körülmények között élő, kevesebb fluortartalmú vagy fluormentes ivóvizet fogyasztó gyermekeké. Az ivóvíz fluorozását Cox (1950) ajánlatára vezették be 1945-ben és 1946-ban az USA-ban és Kanadában. Az azóta eltelt évtizedekben a fluormegelőzés módszereivel elvileg és gyakorlatilag számtalan ország és kutató foglalkozott. 1970-ben a WHO monográfiát adott ki, mely a fluornak a szervezetre és a fogazatra való hatását részletesen tárgyalja.

A fluor cariesprotektív hatása a következő okokra vezethető vissza:

a) A fogzománc rezisztenciáját fokozza, 1 ppm F koncentráció esetén a hidroxilapatit helyett fluorapatit, magasabb F koncentrációnál CaF_2 képződik (Newesely 1978);

b) praeruptív szakban endogén úton hat a fog kemény állományára;

c) posteruptív fázisban exogén úton a fog felszínén hat, ezt a hatásmechanizmust ma fontosabbnak tartják (Jenkins 1981);

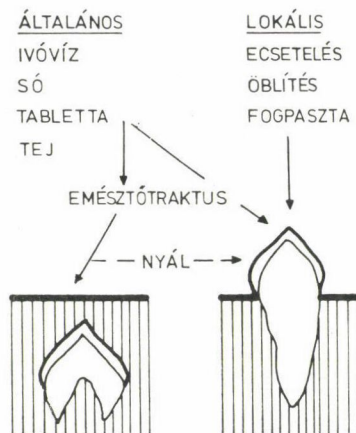
d) a fog környezetének befolyásolása útján hat (nyálban kiválasztódik, plakokban akkumulálódik) (Jenkins 1978).

Gátolja továbbá a fluor a cukorbontás során egyes enzimek működését, baktériumok anyagcseréjét és 10 ppm koncentrációban a dentális plakokban a poliszacharidák szintézisét (Jenkins 1978). Praeruptive adva a fog alakját befolyásolja: kisebb csücskű, sekélyebb barázdájú, tehát cariesre kevésbé hajlamos fogak képződnek (Künzel 1976).

A cariesprotektív adagnak (1 ppm F) nincsen toxikus hatása, 3—5 ppm F bevitelle foltos zománcot, a csontrendszeren napi 10 ppm-nél több fluorid bevitel osteosclerosist okoz. A cariesprevenció céljából a szervezetbe bevitt fluor azonban minden alkalmazott módszernél e küszöbérték alatt marad.

A fluoradagolás módjait, azok endogén, ill. exogén hatásmechanizmusát a 9. ábra mutatja.

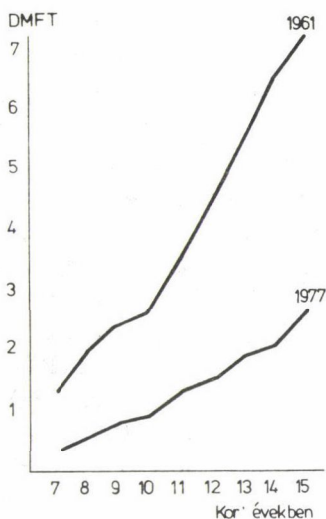
Ivóvízfluorozás. A mesterségesen fluorozott ivóvíz 1 mg F/l koncentrációban hasonló mértékű cariesredukciót hoz létre, mint a természetes fluortartalmú ivóvíz. A DMF index értéke a fluorozott városokban kb. 50%-kal csökkent a kontroll városok gyermekeinek fogazatával összehasonlítva. Ez a ca-



9. ábra. A fluormegelőzés módjai és azok hatásmechanizmusai (Naujoks 1978)

rieszreduktív hatás kb. 4—5 évvel az ivóvízfluorozás bevezetése után észlelhető (Künzel 1974). Ha kisebb mértékben is, de a felnőttek fogait is védi, elsősorban a sima felszíni cariesek kifejlődését gátolja meg. Ivóvízfluorozásról nagyobb városokban, — megfelelő kontrollal összehasonlítva a létrejött caries-redukció mértékét, számos tanulmány tesz említést, ezek felsorolása túlhaladja a közlemény kereteit. Ma már kb. 40 ország mintegy 200 millió lakosa iszik mesterségesen fluordúsított ivóvizet, a szomszédos szocialista országok közül pl. a Szovjetunióban és NDK-ban is. Künzel (1979) 1959-ben kezdte meg Karl-Marx-Stadtban az ivóvíz fluorozását, a kontroll város Plauen volt. 20 év után a DMF index 50%-os csökkenésén túlmenően lényeges eredménynek számít, hogy a nehezen ellátható approximális felszíni szuvasodások száma jobban csökkent, mint a barázdacarieseké: a maradó molarisok száma 75%-kal kisebb volt, mint a fluorozás megkezdése előtt; a gyermekek ellátásához szükséges fogorvosok száma 40%-kal csökkent. Hasonló jó eredményeket dokumentál a 10. ábra, a baseli ivóvíz fluorozásának 15 éve után. Ma már az említett WHO monografiának (1970) és fenti munkáknak adatai alapján igazoltnak tekinthető, hogy mérsékelt égövi körülmények között az ivóvíznek optimális fluoridszinten (1 mg/l) való tartása, vagy erre a szintre való dúsítása jelenleg a fogszuvasodás tömegmegelőzésének legjobb módszere (Tóth K. 1974).

A só fluordúsítása. Wespi javaslatára 1950-ben Svájcban kezdték alkalmazni. Megfelelő tudományos előkészítés és ellenőrzés nélkül is 20—25%-os caries csökkenést észleltek. Svájcban ma is folyik a sófluorozás. Marthaler és Steiner (1981) az egyik kantonban négy évi sófluorozás után hasonló mérvű cariesredukciót észlelt, mint Baselben, öt évi ivóvízfluorozás után. Svájcban kívül Kolumbiában, Spanyolországban és Magyarországon tanulmányozták a



10. ábra. A baseli ivóvízfluorozás cariesreduktív hatása 15 év után (Gülzow és Maeglin 1978)

fluorozott kenyhasó hatását a cariesviszonyok alakulására, a 60-as évek közepe óta (Marthaler és *mt.* 1978). Hazánkban Tóth K. (1979) tíz évi kísérleti idő után számolt be kilogrammonként 250 mg F-t tartalmazó háztartási só caries csökkentő hatásáról. A kísérleti csoportban jelentősen nőtt a jó fogú gyermekek aránya, a caries intenzitás a maradófogazatban mintegy 50%-kal csökkent. Először mutatta ki a fluorozott kenyhasó cariesreduktív hatását a tejfogazatban. Megállapította a testsúlykilogrammra eső optimális és tolerálható adagot. Méréseket végzett a testsúlykilogrammra eső asztalisó bevitel megállapítására. Véleménye szerint magyarországi viszonylatban a sófluorozás nemcsak azért részesítendő előnyben az ivóvízfluorozással szemben, mert az ország lakosságának csak viszonylag alacsony százaléka iszik vízvezetéki vizet; hanem azért is, mert a só fluordúsítása — gazdaságossági számításai szerint — lényegesen olcsóbban oldható meg, (Tóth K. 1976, 1978),¹ azaz a ráfordítás/hatékonyság arány a cariespreventív módszerek közül itt a várható legjobb.

A tej fluordúsítása. Ziegler 1956-ban elsőként hívta fel a figyelmet a tejfluorozás lehetőségére. A tejhez adott fluorid nem változtatja meg a tej ízét, vagy egyéb tulajdonságait, jól, bár lassabban szívódik fel, mint a fluorozott ivóvízből (Ericsson 1958). További előnyül hozzák fel, hogy a gyermekek és csecsemők számára fontos tápanyaghoz, a tejhez adjuk hozzá a fluoridot, továbbá, hogy fogyasztása nem mindenki részére kötelező, s így azok kaphatják, akiknek leginkább van rá szükségük (Rusoff és *mt.* 1975, Borrow és Davis 1975). A fluor cariespreventív hatását a tej, mint vivőanyag még fokozhatja is, mivel a lassabban fermentálódó tejcukor kevésbé cariogén, a tejfehérjék és zsírok cariosztatikus hatásúak is (McBean és Speakman 1974).

Klinikai vizsgálatokat a fluorozott tej fogazatra való hatására vonatkozólag többen végeztek. *Rusoff* és *mt.* 1962-ben az USA-ban 3 és 1/2 éven át napi 1 mg fluoriddal dúsították 65, 6–9 éves gyermek iskolatejét, a kontroll csoporthoz képest a caries intenzitás 80%-kal csökkent. Svájcban, Winterthurban *Ziegler* (1964) és *Wirz* (1964) számoltak be 6 évi tejfluorozás (1 ppm F/l) eredményéről, melynek során 749, 9–44 hónapos gyermekben 47,25% cariesredukciót észleltek. A kisebb gyerekek napi 0,5 mg, a nagyobb gyerekek napi 0,7–0,8 mg fluor komplettálásban részesültek (*Wirz* 1974). *Stephen* és *Campbell* 100–100 4 1/2–5 1/2 év közötti gyermeknek napi 1,6 mg fluoridot adagolt az iskolatejbe, évi mintegy 200 napon keresztül. Négy év után a maradó első molarisok 33,8%-os cariesredukcióját észlelték.

Saját vizsgálatainkban (*Bánóczy és mt.* 1981) a fóti Gyermekváros 3–6 éves óvodásgyermekeinek adott tejet dúsítottuk napi 1 mg natriumfluoriddal. Két év után 119 gyermekben a maradó első molarisok szuvasodása 19,2%-kal volt kisebb, mint a tejfluorozás megkezdése előtt.

A véleményeket összegezve a tej fluordúsítása számos előnye mellett is, egyes kivitelezési nehézségek miatt csak ott ajánlható, ahol más kollektív cariesprofilaktikus módszer (ivóvízfluorozás, sófluorozás) nem vihető keresztül (*WHO* 1970, *Gabovich és Ovrutsky* 1977)

Fluortabletták alkalmazása: a módszer hatásossága és biztonsága sokáig vita tárgyát képezte, mivel adagolása nehezen ellenőrizhető. *Schützmannsky* (1968) az NDK-ban hat évi fluortabletta adagolás után 23%-os cariesredukciót észlelt, *Newbrun* (1969) az Egyesült Államokban 35%-os redukcióról számol be. *Csocsán* (1980) hazai viszonylatban a fővárosi bölcsődékben és óvodákban a Dentocar tablettá 10 éven keresztül történt adása után az iskoláskorú gyermekeken a szuvas fogak számának mintegy 50%-os csökkenését észlelte. Svájcban az iskolákban rendszeresen napi egy fluortabletta adásától, ellenőrzött szájhigiéniai módszerek alkalmazásával együtt *Marthaler* (1977) igen jó eredményeket észlelt. Az általános vélemény az, hogy fluortabletták adása megfelelően ellenőrzött, kis közösségekben az ivóvízhez hasonló cariesredukciót hoz létre.

A helyileg alkalmazott fluoridok a különböző fluor-ecsetelések, öblítések és fogpaszta formájában nyertek polgárjogot, a hatásukra létrejött caries redukció foka 20–80% közé esik. Leghatékonyabbnak az iskolákban hetenként 0,2%-os NaF oldattal, ellenőrzés mellett végzett öblítések bizonyultak, utána sorrendileg a 7, 10, 13 éves korban heti négy, egymást követő ülésben végzett 2%-os NaF ecsetelés (*Knutson* módszer) következett (*Heifetz* 1979). NaF helyett alkalmazható a SnF_2 is. Az újabban ecsetelésre alkalmazott szerves fluoridvegyületeket tartalmazó aminfluoridok igen jó hatásúnak bizonyultak, az új carieses felszínek száma a fluorozott csoportokban (Elmex-fluid) 16–32%-kal volt alacsonyabb, mint a kontroll csoportban (*Künzel és mt.* 1977). Ugyancsak beváltak a különböző fluorlakkokkal végzett ecsetelések, mivel a lakk bevonja a fogat, és így a fluorhatás hosszabb ideig tart. *Maiwald* (1978) Dura-

phat fluorlakkal, évente háromszor végzett ecseteléssel, három év után 40%-os cariesredukciót észlelt.

A fluoros fogpaszták — melyek közül a leghatékonyabbak monofluorofoszfátot tartalmaznak — alkalmazásával mintegy 20—25%-os cariesredukciót lehet elérni (Heifetz 1979). Marthaler (1968) aminoszulfid tartalmú fogpaszta öt éves alkalmazása után 26%-os cariesredukciót észlelt. A szisztémás fluordúsítással ellátott területeken a cariesredukció foka tovább növelhető fluortartalmú fogpaszták alkalmazásával. Három év alatti gyermekeken óvatosság szükséges, mivel az oldatot, fogpasztát a gyerekek lenyelik.

2. Cukorpótló anyagok alkalmazása a fogszuvasodás megelőzésében

A száj mikroorganizmusai által nem, vagy alig fermentálódó „cukorpótló szerek” klinikai alkalmazása a caries prevencióban alig egy évtizedes múltra tekint vissza. Egyes cukorpótló anyagokat azonban már sokkal régebben ismernek, és embereken más célból már alkalmaztak.

A „cukorpótló” elnevezés nem egységes. Kracher (1975) szerint idetartoznak azok az édes íz érzetét keltő anyagok, amelyek lebontásuk során az emberi szervezet számára ugyanannyi, vagy hasonló mennyiségű kalóriát szolgáltatnak, mint a szacharóz. Mások (Manz és mt. 1973) a cukorpótlók körébe sorolják a kalóriamentes édesítőszerket is. A legismertebb természetes és szintetikus édesítőszerket az V. táblázat tünteti fel.

V. táblázat

Természetes és szintetikus édesítőszer (Manz és mt. 1973)

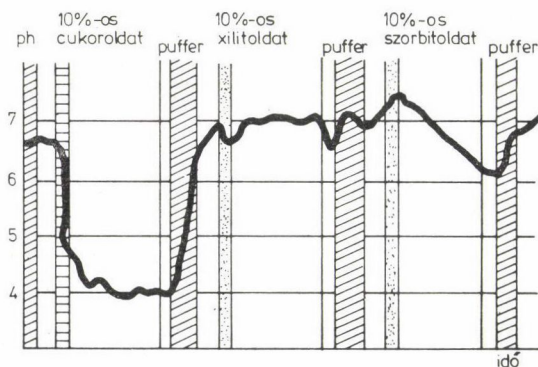
Természetes édesítőszer Kalóriatartalommal						Szintetikus édesítőszer Kalóriamentes	
Szénhidrátok							
Monoszacharidák					Diszacharidák		
Bióz	Trióz	Tetróz	Pentóz	Hexóz	Szacha- róz	Mirakulin	Monellin
Glikol- aldehid	Glicerol- aldehid	Eritróz	Xilóz	Glukóz	Maltóz	Aspartame	Szacharin
				Mannóz Galaktóz Fruktóz	Laktóz	Glicirrizin Steviozid Dihidrokalkon Diterpenoid	Ciklamát Dulcin Szintetikus dipeptidek
Megfelelő polialkoholok							
Etiléngli- kol	Glicerol	Eritrol	Xilit	Szorbit Mannit Dulcit	Maltit		

A cukorpótló anyagok közül a legrégebben ismert a szorbit és a xilit. A szorbitot 1868-ban fedezte fel *Boussingault* francia vegyész a berkenye bogyójában. Diabeteseseknek 1929-től kezdve ajánlották, mivel a vércukrot nem emeli. Caries profilaktikus célokra először *Grubb* javasolta 1945-ben, 1969 óta a szorbittartalmú édességeket Svájcban forgalomba hozták „fogkímélő” édességek címen, s azóta Európa, Amerika, Ázsia több országában kaphatók. A *Frostell* által 1971-ben előállított Lycasin keményítő hidrolizátumot és szorbitot tartalmaz.

A xilit nevét a görög „xylo” — fa szóból nyerte. 1891-ben állította elő *Bertrand* és *Fischer* szalma-, ill. faforgácsok savanyú hidrolízise révén. A természetben a sárga szilvában fordul elő, előállítása azonban anyag- és költségigényes. Ma már többek között az NSzK, Svájc, Szovjetunió, Finnország engedélyezte forgalomba hozatalát. Mind a szorbitot, mind a xilitet az élelmiszeriparban ma már mesterségesen állítják elő, mégpedig a szorbitot a glukóz, a xilitet a xilóz redukciója útján (*Bánóczy* 1981).

A cukorpótlók csökkent, ill. elhúzódo savtermelésének tulajdonítható caries-reduktív hatás a fog környezetében elsősorban a dentális plakk pH-jának befolyásolása útján érvényesül. *Stephen* 1940-ben végzett klasszikusnak tekinthető klinikai kísérleteit alapul véve *Fosdick* és m. 1957-ben szőlőcukor és szorbitoldattal végzett öblítési kísérletek útján megállapította, hogy a szorbit kisebb mértékű plakk pH-csökkenést okoz, és ennek alapján ajánlották magas cariesintenzitású egyének (mérsékelt mértékű) szorbitos diétán való tartását. *Frostell* (1974), *Ahlden* és *Frostell* (1975) hasonló kísérletsorozatban a szacharóznál észlelt értékekkel szemben nem vagy alig észlelt savképződést szorbit, mannit, ramnóz, xilóz, xilit és Lycasin fogyasztása után, ezért utóbbiak felhasználását mesterséges édesítőszerként ajánlotta (11. ábra).

A dentális plakk pH-jára való hatás az egyik fontos kritériumot jelenti a cukorpótló anyagok csökkent cariogenitásának megítélésakor. „Fogkímélő”



11. ábra Különböző cukoroldatokkal végzett öblítés hatása a dentális plakk pH-jára (*Frostell* 1974)

elnevezést azon anyagok esetében engedélyeznek, melyek elfogyasztása után 30 percen belül a dentális plakk pH-ja nem csökken 5,5 („kritikus pH” = 5,0) alá.

A cukorpótló anyagok közül a xilitet a száj mikroorganizmusai egyáltalán nem, a szorbitot csak részben és lassabban bontják. A végtermék elsősorban hangyasav és etanol, melyek a cukrok lebontásánál termelődő tejsavval szemben kevésbé károsítják a fogzománcot. Szorbit és xilit fogyasztása kapcsán streptococcus mutansok extracelluláris poliszacharid képzése elmarad. A xilit- és szorbittartalmú édességek csökkentik a mikroorganizmusok és ezáltal a bakteriális plakk tapadóképességét (VI. táblázat).

VI. táblázat

Cukorpótlók cariespreventív szerepét meghatározó tényezők

Savképződés	minősége: kevesebb tejsav, több hangyasav gyorsasága: xilit és szorbit lassúbb bontás
Extracelluláris poliszacharid szintézis	van: szacharóz nincs: xilit, szorbit
Plakk tapadó készsége	kisebb: xilit nagyobb: szorbit (higroszkópos)
Mikroorganizmusok adaptációja:	van: szorbit nincs: xilit
Általános hatások	laxatív — vércukor íz emeli: Lycasin nem emeli: xilit, szorbit

Klinikai alkalmazásuk során figyelembe kell venni édesítőerejüket (a xilit a szacharózéval egyformán édes, a szorbit csak fele édesítőerejű), vércukorra kifejtett hatásukat (a szorbit és a xilit nem, de a Lycasin emeli a vércukrot), továbbá laxatív hatásukat. Ugyanis a cukrok felszívódása a bélből lassúbb, mint a cukroké, ezért az emésztőcsatorna disztális részébe aránylag nagy mennyiségek kerülnek, így ozmotikus alapon hasmenést okoznak. Ezért bevitelüket fokozatosan és bizonyos határok között kell megszabni: általában a napi bevitt 50–60 gr-ban szabják meg (Bánóczy 1979).

Az édességpótlók hatását klinikai longitudinális kísérletben (VII. táblázat) elsőként Skandináviában vizsgálták. Möller és Poulsen 1973-ban közzétették szorbit-tartalmú rágógumi 2 éven keresztül napi 3 alkalommal történt adása során nyert eredményeiket. 8–12 éves gyerekek maradéfogait vizsgálva a DMF—S szaporulat különbsége 10% volt a teszt csoport javára. Xilit tartalmú

VII. táblázat

A cukorpótló anyagokkal végzett klinikai vizsgálatok eredményei

Szerző	Vizsgálat éve	Kísérletben résztvevők		Anyag	Caries redukció %
		száma	kora		
Möller és Poulsen	1973	174	8—12	Szorbit-rágógumi	10
Frostell és mt.	1974	113	3—6	Lycasin édesség	25
Scheinin és mt.	1975	102	20—22	Xilit-rágógumi	96
Scheinin és mt.	1975	125	27,5	Xilit, fruktóz (teljes helyettesítés)	90
Bánóczy és mt.	1980	258	3—12	Szorbit-édesség	45
Frostell és mt.	1980	134	3—6	Invertcukor	35

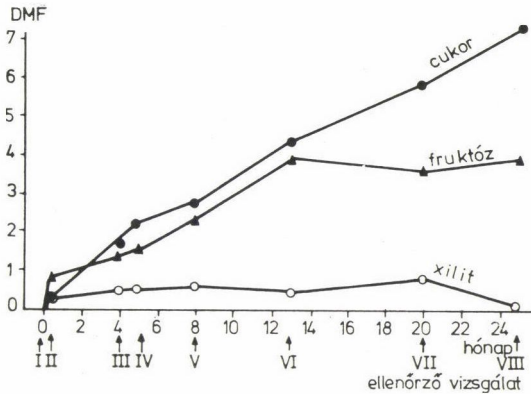
rágógumival, egyetemi hallgatókon végzett kísérletben *Scheinin* és *mt.* (1975) a szacharóz csoportban 3,76-, a xilit csoportban 0,33-, DMF—S szaporulatot észleltek.

A rágógumival végzett klinikai kísérletekben a vizsgált édességpótló anticariogén hatásán kívül szerepelhet a fokozott nyálképződés hígító- és pufferhatása is. Ezért megpróbálták a cukrot részben vagy teljesen édességpótlókkal helyettesítve longitudinális kísérletben hatásukat lemérni.

Frostell és *mt.* 1974-ben közölték 113, 3—6 éves gyermekeken Lycasin adása során 2 év alatt gyűjtött megfigyelés eredményeit. A teszt- és kontrollesoport két, Stockholmtól északra fekvő községben, családban élő gyermekekből tevődött össze, a teszt-csoport többféle, speciálisan erre a célra gyártott Lycasintartalmú, a kontrollesoport normális édességet kapott. Statisztikai analízis kimutatta a teszt csoportban a 25% körüli cariesszaporulat (dmf-t és dmf-s) csökkenést.

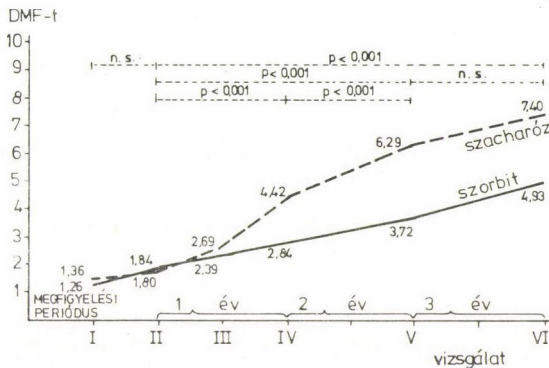
A legsokoldalúbban vizsgált és értékelt klinikai kísérletet xilittel *Scheinin* és *mt.* (1975) végezték, Turkuban. Céljuk volt, hogy emberanyagukban a kísérlet során a szacharózt csaknem teljesen xilittel helyettesítsék. A szacharóz csoportban 35, a fruktóz csoportban 38, a xilit csoportban 52 egyén volt. Két év után a caries aktivitás a xilit csoportban 90%-kal kisebb volt, mint a szacharóz csoportban (12. ábra).

E kísérletek eredményei alapján tehát úgy látszik, hogy a xilit-, ill. a szorbittartalmú élelmiszerek huzamos adása a caries-szaporulatot csökkenti. Tekintettel azonban arra, hogy a kísérletek eredményeit számos tényező befolyásolta (a vizsgált csoportok nem homogén, ill. életkörülményeik nem azonosak, az édességpótlók és szacharóz napi adagja stb.), hazai viszonylatban zárt közösségben indokoltnak tűnt longitudinális klinikai vizsgálatok végzése szorbittartalmú édességekkel. Saját vizsgálatainkban (*Bánóczy* és *mt.* 1980) a főti gyermekvárosban 535, 3—12 év közötti gyermek tesztcsoportjának napi 8 g szorbitot tartalmazó édességet adtunk a főétkezések között, azok caries-



12. ábra. A caries aktivitás csökkentése a turkui xilit kísérletben (Scheinin és mt. 1975)

viszonyokat befolyásoló szerepének megállapítására. A kontrollcsoport ugyan-ezen idő alatt hasonló mennyiségű szacharózt tartalmazó édességet kapott. Három év után 258 gyermek adatait tudtuk értékelni, akik a kísérletben végig részt vettek, ebből 131 gyermek a szorbit-, 127 a szacharózcsoportba tartozott. A szorbitot fogyasztó gyermekek cariesszaporulata a szacharózt fogyasztó csoporttal szemben 45%-os csökkenést mutatott, ami statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (13. ábra).



13. ábra. A caries-szaporulat csökkenése a fóti szorbit-kísérlet három éve alatt (Bánóczy és mt. [1980])

Legújabbban Frostell és mt. (1980) invert cukor két éves alkalmazása után 3–6 éves korú gyermekek tejfogazatában mintegy 35%-os cariesredukciót tapasztaltak.

A cukorpótló anyagok helyét és jelentőségét keresve a cariesprevencióban, mai tapasztalataink szerint alkalmazásuk elsősorban a főétkezések között fogyasztott édességekben látszik célszerűnek. Az ideális cél: a táplálkozási szokások megváltoztatása az édességfogyasztás teljes elhagyásával gyakorlatilag

nem érhető el. A táplálék szénhidrátjainak cukorpótlókkal való részbeni helyettesítésétől — más cariespreventív módszerekkel együtt — lényeges caries-redukció várható. Az eddigi vizsgálatok szerint a xilit bizonyult a legkevésbé cariogén anyagnak, de a szorbit is csökkent cariogén hatású.

A kutatások világszerte ma is folynak a legmegfelelőbb cukorpótló anyag, — mely jelenleg a xilit — hatásainak és alkalmazási területének tisztázására.

3. A szájhyiéma szerepe a caries megelőzésében

Mivel a caries keletkezésében a fagon megtapadó dentalis plakknak döntő jelentőséget tulajdonítanak, és egyes vizsgálatok összefüggéseket mutattak ki a plakk mennyisége és a cariesviszonyok között (Ranke és *mt.* 1977, Orosz és *mt.* 1976) kézenfekvőnek látszott a cariesprevencióban a dentalis plakk kiküszöbölésére törekedni.

A dentális plakk eltávolítására mechanikus eszközöket és kémiai anyagokat próbáltak alkalmazni. A mechanikus módszerek egyszerűbb fajtái közé a rendszeres fogkefe- és fogkrémhasználat, differenciáltabb módjai közé a fogszelvény, interdentalis fa- és gumipálcikák használata tartozik, rendszerint plakkfestő anyagok alkalmazásával egybekötve. Növeli a mechanikus plakk tisztítás hatásosságát, ha azt gyermekkorban, iskolákban, kollektív módon, ellenőrzés mellett végzik. Egyszerű, bár hosszú időn keresztül végzett mechanikus plakkeltávolítási módszerekkel azonban nem sikerült a cariesviszonyok jelentős csökkenését kimutatni (Horowitz és *mt.* 1977, Silverstein és *mt.* 1977, Heløe és König 1978). Ezzel szemben Axelsson és Lindhe (1977) 163, 7—13 éves gyermekekben négy éven keresztül végzett komplex, ellenőrzött, fluortartalmú fogpasztával kombinált plakkeltávolítás után a carieses felszínnek arányának 94%-os csökkenését észlelte (VIII. táblázat).

VIII. táblázat

Axelsson és Lindhe (1977): Karlstad tanulmány 216 gyermek (7—14 év) megfigyelése 4 éven át

	Teszt csoport ellenőrzött szájhyiéma Kéthetenként helyi F ecsetelés		Kontroll csoport ellenőrzött fogmosás havonta 0,2 NaF oldattal	
	1971	1975	1971	1975
Új cariesek száma		65		946
Plakkmentes egyének aránya	20%	75%	20%	40%
Gingivitis-mentes egyének aránya	20%	80%	25%	40%

A plakkra ható kémiai anyagok közül ma legismertebb a klórhexidin, melyet mind a caries, mind a parodontopathiák prevenciójában jó eredményekkel alkalmaztak (Loesche 1976). A klórhexidin biguanid származék, mely antibakteriális hatású és a fog felszínéhez és a dentális plakkhoz szelektíven kötődik. Klórhexidin oldattal való öblítés csökkenti a nyálban és plakkból levő mikroorganizmusok számát, ezáltal plakkredukáló hatása van. Tekintettel azonban arra, hogy a nyálkahártyát, valamint a fogakat barnásan elszínezi ízérzés zavarokat, továbbá toxikus és allergiás reakciót okozhat, alkalmazásában Frostell és Ericsson (1978) óvatosságra intenek.

Legeredményesebbek a caries-prevencióban azok a klinikai longitudinális — szájhygiénia javítására törekvő — vizsgálatok bizonyultak — melyek egyúttal más módszereket: így fluorid öblítést (Axelsson és Lindhe 1977), fluortablettákat (Marthaler 1977), vagy klórhexidines öblítést is (Axelsson és mt. 1976) alkalmaztak. Ennek alapján tehát úgy látszik, hogy a jó szájhygiénia — plakkmentesség önmagában nem elegendő, de más módszerekkel együtt alkalmazva *conditio sine qua non*-ja a caries prevenció hatékonyságának.

4. Barázdázó anyagok alkalmazása a fogszuvasodás megelőzésében

A fogak rágófelszíni barázdái: fissurái, valamint főleg a molaris fogakon található gödrök a caries predilekciós helyeit képezik. Röviddel a fog áttörése után a különböző cariogén attackok hatására már megindulhat a barázdák és gödröcskék szuvasodása. Ezért az utóbbi évtizedekben felmerült a gondolat, — és ezzel egyre több kutató foglalkozott, — hogy a fogak barázdáit megfelelően tapadó anyaggal lezárják.

A problémát egyrészt az vetette fel, hogy a fluoridok alkalmazása csak a sima felszíni és approximális caries előfordulását csökkenti, a barázda-cariesekét nem (Hardwick 1965). Másrészt az 1950-es években előállítottak olyan új anyagokat, melyek felhasználása a könnyen hozzáférhető barázdaszuvasodások megelőzésére lehetségesnek látszott.

Ilyen anyagot 1955-ben *Buonocore* metilmetakrilátból állított elő, melynek eredeti alkalmazási területe és célja az volt, hogy műgyanta töméseknek a fog felszínéhez való kötődését elősegítse. A metakrilsav a fog szervesen, az akrilamid a fog szerves alkotórészeire hatva polimér kötést létesít azokkal. Ez az anyag azonban a pulpára erősen toxikus hatású. Bowen 1965-ben N-fenilglicin és glicidilmetakrilát reakciótermékeivel műgyanta és emberi fog dentinje között hozott létre adhezív összeköttetést, itt az anyag a fog ásványos állományára hatott. Mindkét anyag kötődésének elősegítésére előzetes 50%-os foszorsav edzést ajánlottak. A savas előkezelés célja, hogy a retenciót mechanikailag is biztosítsa, a fog felszínét durvává téve lépesmész szerű rajzolat alakul ki, így az adhezív anyag mélyen be tud hatolni és erősen kötődik (*Buonocore*, 1971).

Az adhezív anyagokat gödröcskék és barázdák lezárására az 1960-as években kezdték alkalmazni. A barázdák profilaktikus lezárása akkor javasolt, ha a vizsgáló szonda hegye nem akad meg benne (Rock 1974). Az elszíneződés nem akadály, az ilyen barázda zárásra alkalmas. Az alkil-cianoakrilátokat Cueto és Buonocore (1967) alkalmazták először aránylag gyenge eredménnyel. Alkalmazását a rossz eredmények mellett (Parkhouse és Winter 1971) az alkil-cianoakrilátok toxikus csoportjai is kontraindikálják, ezért ezeket ma már nem is használják.

A barázdazáró anyagok másik csoportját a Bowen (1965) formulát tartalmazó, bis GMA néven szereplő anyagok képezik, melyek akrilát monomerrel katalizátor hatására (ez rendszerint benzoil-metiléter) ultraviola fény jelenlétében polimerizálódnak.

A barázdazáró anyagok csoportjába tartozik még a McLean és Wilson (1974) által kipróbált üveg-ionomer típusú cement, mely nemcsak befedi a barázdákat, hanem minimális kavitáshalakítás után meg is tömi azokat. Az alkalmazott cement összetevői: alumínium szilikát üvegpor és poliakrilsav, ezek összekeverése után Ca és F ionok kerülnek a poliakrilsavba, melyek körülveszik az üvegrészecskéket.

A barázdazáró anyagok három csoportja közül legjobban a bis GMA típusúak terjedtek el, alkalmazásuk után két—három évvel végzett utóvizsgálatok jelentős cariesredukcióról számolnak be. Az alkalmazás sikerét számos tényező befolyásolja, így a kivitelezési technika pontossága, a barázda cariesmentessége (ellenkező esetben a barázdazáró anyag alatt a caries a mélybe progrediálhat), az anyag felhelyezésének időpontja (közvetlen a fog áttörése után a leghatásosabb) stb. (Bánóczy és Bruszt 1975). A tapasztalatok szerint a felhelyezett bis GMA típusú barázdazáró anyag legalább két évig meggátolja barázdacaries keletkezését (Burt és mt. 1975).

A módszer költséges, munka- és időigényessége miatt kollektív cariesmegelőzésre nem látszik egyelőre alkalmasnak. Jelentősége elsősorban a megfelelő szájhigiénéval rendelkező gyermekek barázdacarieseinek lezárásában van, melyet egyénileg, a perieruptív időszakban kell végezni.

Összefoglalva a cariesprevenció ma felmérhető hatásait, legjobb eredményeket az egyes módszerek kombinációja adja. Marthaler (1980) szerint a cariesprevenció hatásossága Svájcban egy-egyharmadrészben a fluorprofilaxisnak, a táplálkozás irányításának (ritkább édességfogyasztás, cukorpótlók alkalmazása) és az iskoláskorban alkalmazott ellenőrzött szájhigiénés módszereknek tulajdonítható, párosulva a felnőtt lakosság dentális edukációs szintjének emelkedésével, mely a rendszeresen végzett felvilágosító munka következménye. Más, fejlett országokban is beszámoltak az utóbbi években kifejezetten észlelhető caries intenzitás csökkenő trend-ről. (Anderson és mt. 1981, Rytömaa és mt. 1980), mely főleg Angliában és a skandináv országokban vált kifejezetté, és feltehetőleg az intenzíven gyakorolt komplex prevenciós módszerek követke-

ményének tekinthető. Magyarországon a caries frekvencia és intenzitás trend-je még mindig emelkedő tendenciát mutat, ebből következik, hogy az elméletileg elfogadottan megalapozott komplex cariesmegelőző módszereknek a gyakorlatba való átvitelét hazánkban az eddiginél sokszorosan jobban kell szorgalmaznunk.

IRODALOM

- Adler, P.: Zahnärztl. Rdschau., **66**, 1 (1957).
 Adler, P.: Die Zusammenhang zwischen Ernährung und Zahnkaries (Ed: Somogyi, J. C.) S. Karger, Basel 54. o. 1964.
 Adler, P.: Népegészségügy, **57**, 109 (1976).
 Adler, P. és Straub, J.: Acta med. Acad. Sci. Hung. **4**, 221 (1953).
 Adler, P., Záray, E. és Bánóczy, J.: Cariologia és endodontia Medicina, Budapest, 1978. pp. 11.
 Ahlden, M. L. és Frostell, G.: Odont. Revy **26**, 1 (1975).
 Ainamo, J. és Holmberg, S. M.: Scand. J. Dent. **82**, 547 (1974).
 Akveld, F., Huis IN. J., Veld, T. és Backer Dirks, O.: ORCA Abstract Wien, 1975.
 Anaise, J. Z.: Community Dent. Oral Epidemiol. **6**, 286 (1978).
 Anderson, R. J., Bradnock, G. és James, P. M. C.: Brit. dent. J. **150**, 278 (1981).
 Anderson, R. J., Davies, B. E. és James, P. M. C.: Brit. dent. J. **141**, 311 (1976).
 Axelsson, P. és Lindhe, J.: J. dent. Res. **56**, 142 (1977).
 Axelsson, P., Lindhe, J. és Vaseby, J.: Community Dent. Oral Epidemiol. **4**, 232 (1976).
 Balogh, K., Petrucz, C. és Angyal, J.: dent. Res. **39**, 886 (1960).
 Bánóczy, J.: Fogorv. Szle. **72**, 167 (1979).
 Bánóczy, J.: Orv. Hetil. **122**, 3 (1981).
 Bánóczy, J. és Bruszt, I.: Fogorv. Szle. **68**, 359 (1975).
 Bánóczy, J., Hadas, É., Esztári, I., Főzy, I., Szántó, S., Felsővályi, Á. és Albi, I.: Fogorv. Szle. **73**, 321 (1980).
 Bánóczy, J., Hadas, É., Pintér, A. és Zimmermann, P.: ORCA Congress Abstr. 53, Erfurt, (1981).
 Bánóczy, J., Orosz, M. és Rigó, O.: Magyar Nőorv. Lapja **43**, 17 (1980).
 Bánóczy, J., Orosz, M., Gábris, K., Nyárasdy, I., Rigó, O. és Schuder, L.: Zahn-, Mund- und Kieferheilkd. **66**, 573 (1978).
 Bertrand, G. és Fischer, E.: cit. Kracher, F. in: Kakao + Zucker **27**, 68 (1975).
 Blinkhorn, A. A.: Community Dent. Oral. Epidemiol. **6**, 311 (1976).
 Borrow, E. W. és Davis, J. G.: Food Trade Review **46**, 557 (1975).
 Boussingault, J.: Ann. Chemie. **26**, 376 (1976).
 Bowen, R. L.: J. Dent. Res. **44**, 690 (1965).
 Bramstedt, F.: Forum Medici **13**, 17 (1971).
 Bruszt, P., Backhausz, R., Angyal, J. és Wellisch, G.: Fogorv. Szle. **47**, 329 (1954).
 Buonocore, M. G.: J. Dent. Res. **34**, 849 (1955).
 Buonocore, M. G.: JADA **82**, 1090 (1971).
 Burt, B. A., Berman, D. S., Silverstone, L. M., Setchelle, C. S., Smith, D. és Gelbier, S.: Caries Res. **9**, 313 (1975).
 Christophersen, K. M.: Über die Zahnverhältnisse in dänischen Jungstenzeit u. in der Bronzezeit. In Euler, H.: Die Zahnkaries im Lichte vorgeschichtlich u. Geschichtlichen Studien. Lemann, München—Berlin p. 204. 1939.
 Clarke, J. K.: Brit. J. Exper. Path. **5**, 141 (1924).
 Cox, G. J. és Hodge, H. C.: J. Amer. Dent. Ass. **40**, 440 (1950).
 Cueto, E. I. és Buonocore, M. G.: JADA **75**, 121 (1967).
 Csocsán, Gy.: Fogorv. Szle. **73**, 250 (1980).
 Dean, H. T., Arnold, F. A. és Elvove, E.: Publ. Health. Rep. **57**, 1155 (1942).
 Ericsson, Y.: Acta Odont. Scand. **16**, 51 (1958).
 Everhart, D. L., Grigsby, W. R. és Carter, W. E.: J. Dent. Res. **52**, 242 (1973).
 Fahmy, M. S.: Community Dent. Oral Epidemiol. **6**, 161 (1978).
 Fábrián, T.: A táplálék fehérjetartalmának hatása a fehérjepatány fogazatára és cariesfogékonyságára. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1973.
 Fuchard, Pierre: Le chirurgien dentiste, un traité des dents. Paris, 1746.

- Fejérdy, P., Zelles, T., Márk, Gy. és Bánóczy, J.: *Fogorv. Szle.* **73**, 111 (1980).
- Ferenczy, I. Nyárasdy, I. és Felkai, Gy.: *Fogorv. Szle.* **49**, 193 (1976).
- Fleming, A. és Allison, V. D.: *Brit. J. exptl. Pathol.* **3**, 252 (1922).
- Frank, R.: *Forum Medici, Zyma, Nyon*, 10–19 (1974).
- Frostell, G.: *Dtsch. Zahnärztl. Z.* **26**, 1181 (1971).
- Frostell, G., Blomquist, T., Bruner, P. O., Dahl, G. M., Fjellström, A., Henrikson, C. O., Larje, O., Nord, C. E., Nordenvall, K. J. és Wik, O.: *Caries Res.* **15**, 200 (1980).
- Frostell, G., BolmLöf, L., Blomquist, T., Dahl, G. M., Edward, S., Fjellström, A., Henrikson, C. O., Larje, O., Nord, C. E. és Nordenvall, K. J.: *Acta Odont. Scand* **32**, 235 (1974).
- Frostell, G. és Ericsson, Y.: *Caries Res.* **12**, 74 (1978).
- Fosdick, L. S., Englander, H. R., Hoerman, K. C. és Kesel, R. G.: *J. Amer. Dent. Ass.* **55**, 191 (1957).
- Gabrovich, R. D. és Ovrutsky, G. D.: Fluorine in stomatology and hygiene.
- Gábris, K., Nyárasdy, I., Orosz, M. és Bánóczy, J.: *Fogorv. Szle.* **72**, 115 (1979).
- Glickman, I.: *Clinical periodontology*. Saunders, Philadelphia p. 291. 1972.
- Graf, H.: *Int. Dent. J.* **20**, 426 (1970).
- Green, R. M. és Hartles, R. L.: *Arch. oral Biol.* **11**, 913, 1966.
- Grenby, T. H.: *Arch. oral Biol.* **8**, 27 (1963).
- Grubb, T. C.: *J. dent. Res.* **42**, 31 (1945).
- Gustafsson, B. E., Quensel, C. E., Lauke, I. S., Lundquist, C. Grahnén, H., Bonow, B. E. és Krasse, B.: *Acta Odontol. Scand.* **11**, 232 (1954).
- Gülzow, H. J. és Maeglin, B.: *Kariesprophylaxe mit Fluorid Düsseldorf*, pp. 49–54. 1978.
- Hadjimarkos, D. M.: Effect of trace elements on dental caries. In: *Advances in Oral Biology*, P. H. Staple (ed.) New York, Academic Press, pp. 232–292 (1968).
- Hardie, J. M. és Bowden, G. H.: *Brit. Med. Bull.* **31**, 131 (1978).
- Hardwick, J. L.: *Brit. Dent. J.* **119**, 304 (1965).
- Hartles, R.: in Yudkin, J., Edelman, J. és Hough, L.: ed. *Sugar*, pp. 221–230, Butterworths, London, 1971.
- Hartles, R. és Leach, S. A.: *Brit. Med. Bull.* **31**, 137 (1975).
- Heifetz, S. B.: in: Burt, A. B.: The relative efficiency of methods of caries prevention in dental public health. *Proced. School of Pub. Health. Univ. of Michigan, Ann Arbor, Michigan* 1979.
- Heløe, L. A. és König, K. G.: *Caries Res.* **12**, 83 (1978).
- Heners, M.: *Dtsch. Zahnärztl. Z.* **32**, 841 (1977).
- Horowitz, A., Suomi, J. D., Peterson, J. K. és Lymon, B. A.: *J. Dent. Res.* **56**, 85 (1977).
- Jenkins, G. N.: *Internat. Dent. J.* 351 (1972).
- Jenkins, G. N.: The biochemistry of plaque and caries with special reference to fluoride. *Forum Medici Zyma, Nyon*, pp. 20–36. 1974.
- Jenkins, G. N.: *The physiology and biochemistry of the mouth*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1978.
- Jenkins, G. N.: *Proc. Finn. Dent. Soc.* **77**, 183 (1981).
- Jackson, D., Burch, P. R. J. és Fairpo, C. G.: *Brit. Dent. J.* 147, 63 (1979).
- Kantorowicz, A.: *Kariesprophylaxe* **65**, 817 (1962).
- Katayama, T., Nagawa, E., Honda, O., Taii, H., Okada, S. és Suzuki, S.: *J. Dent. Res.* **58**, 2251 (1979).
- Kennedy, A. E., Shkloir, I. L., Hayashi, J. A. és Bahn, A. N.: *Arch. Oral Biol.* **13**, 1275 (1968).
- Keyes, P. H.: *Arch. oral Biol.* **13**, 304 (1960).
- König, K. G.: *Arch. oral Biol.* **14**, 991 (1969).
- Kracher, F.: *Kakao + Zucker* **27**, 68 (1975).
- Künzel, W.: *Caries Res.* **8**, 28 (1974).
- Künzel, W.: *Trinkwasserfluoridisierung als kollektive kariesvorbeugende Massnahme*. VEB Volk u. Gesundheit, Berlin, 1976.
- Künzel, W.: *Lehrbuch der Kinderstomatologie*. J. A. Barth, Leipzig, 1979. p. 110.
- Künze, W., Franke, W. és Treide, A.: *Zahn-, Mund- und Kieferheilkd.* **65**, 626 (1977).
- Lehner, Th.: *Brit. Med. Bull.* **31**, 125 (1975).
- Lehner, T., Challacombe, S. J., Iványi, L. és Wilton, J. M. A.: The immunoglobulin A system. In MESTECKY, I—LAWTON, A. R. *Advances in experimental medicine and biology*, vol. 45. 3. Aufl. New York and London: Plenum Press 1974, S. 485.
- Loesche, W. J.: *Oral sci. Rev.* **9**, 65 (1976).
- Maiwald, J.: *Stomatol. DDR* **28**, 432 (1978).
- Mandel, I. D.: *J. Dent. Res.* **53**, 246 (1974).
- Manz, K., Vanninen, E., Voirol, F. és Fod, R. I.: *Symposium on „Sugar and sugar replacements”* London 1. Oct. 1973.

- Markham, J. L., Knox, K. W., Schamschula, R. G. és Wicken, A. J.: *Archs. oral Biol.* **18**, 313 (1973).
- Marthaler, T. M.: *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* **78**, 134 (1968).
- Marthaler, T. M.: *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* **87**, 823 (1977).
- Marthaler, T. M.: *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* **90**, 773 (1980).
- Marthaler, T. M. és Froesch, E. R.: *Brit. Dent. J.* **123**, 597 (1967).
- Marthaler, T. M. és Steiner, M.: *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* **91**, 9 (1981).
- Marthaler, T. M., Mejia, R., Tóth, K. és Vines, J. J.: *Caries Res.* **12**, 15 (1978).
- McBean, L. D. és Speakman, E. W.: *JADA* **89**, 109 (1974).
- McIntosh, J.: *Brit. J. Exptl. Path.* **3**, 138 (1922).
- McLean, J. W. és Wilson, A. D.: *Brit. Dent. J.* **136**, 269 (1974).
- Miller, W. D.: *The micro-organisms of the human mouth* Karger, Basel, 1973.
- Møller, J. J. és Poulsen, S.: *Community Dent. Oral Epidemiol.* **1**, 58 (1973).
- Nász, I. és Nász, I.: Orvostudomány közlés alatt.
- Naujoks, R.: *Kariesprophylaxe durch Fluoridanwendung. Kariesprophylaxe mit Fluorid*, Düsseldorf, pp. 4–10. 1978.
- Neubrun, E.: *Cariology*. William and Wilkins Co. Baltimore, 1977. pp. 1–3.
- Neubrun, E. in: Burt, A. B.: *The relative efficiency of methods of caries prevention in dental public health*. *Proced. School of Pub. Health. Univ. of Michigan*, Ann Arbor, Michigan, 1979.
- Newesely, H.: *Fluorid für die Zahnschmelzbildung. Kariesprophylaxe mit Fluorid*, Düsseldorf, pp. 17–21. 1978.
- Olsson, B.: *Community Dent. Oral Epidemiol.* **7**, 37 (1979).
- Orland, F. J., Blayney, J. R., Harrison, R. W., Reyners, J. A., Trexler, P. L., Ervin, R. F., Gordon, H. A. és Wagner, M.: *JADA* **50**, 259 (1951).
- Orosz, M., Bánóczy, J. és Rigó, O.: *Népegészségügy* **57**, 282 (1976).
- Orosz, M., Vaskó, A., Gábris, K. és Bánóczy, J.: *Magy. Nőorv. L.* **43**, 17 (1980).
- Parkhouse, R. C. és Winter, G. B.: *Brit. Dent. J.* **130**, 16 (1971).
- Pedersen, P. O.: *Odont. Revy* **17**, 91 (1966).
- Pilz, W., Plathner, C. H. és Taatz, H.: *Grundlagen der Kariologie und Endodontie*. Ja A. Barth, Leipzig, p. 139. 1980.
- Ranke, B. és Ranke, E.: *Dtsch. Zahnärztl. Z.* **26**, 29 (1971).
- Ranke, E., Ahrens, G., Freitag, H. és Ranke, B.: *Dtsch. Zahnärztl. Z.* **32**, 442 (1977).
- Rajala, A. L., Rajala, M. és Paunio, I.: *Community Dent. Oral Epidemiol.* **6**, 121 (1978).
- Rock, W. P.: *Brit. Dent. J.* **136**, 317 (1974).
- Rotgans, J.: *Kariesprophylaxe* **2**, 246 (1974).
- Rudas, L.: *Fogorv. Szle.* **67**, 10 (1974).
- Rugg-Gunn, A. J. és Katayama, T.: *Brit. Dent. J.* **148**, 207 (1980).
- Rusoff, L. L.: *Dairy Industries*, **40**, 471 (1975).
- Rusoff, L. L., Konikoff, B. S., Frye, J. B., Johnston, J. E. és Frye, W. W.: *Amer. J. Clin. Nutr.* **11**, 94 (1962).
- Rytöma, J., Järvinen, V. és Calonius, P. E.: *Community Dent. Oral Epidemiol.* **8**, 66 (1980).
- Sárkány, I.: *Acta med. Hung.* **3**, 211 (1952).
- Scheinin, A., Mäkinen, K. K. és Ylitalo, K.: *Acta Odont. Scand.* **33**, 269 (1975).
- Scheinin, A., Mäkinen, K. K. és Ylitalo, K.: *Acta Odont. Scand.* **33**, 67 (1975).
- Schmalz, G.: *Zahnärztl. Welt/Reform* **88**, 263 (1979) a. *Zahnärztl. Welt/Reform* **88**, 319 (1979) b.
- Schroeder, H.: *Internat. Dent. J.* **20**, 353 (1970).
- Schützmannsky, G.: cit. Künzel in: *Dtsch. Stomat.* **18**, 300 (1968).
- Shaw, L. és Murray, J. J.: *Brit. Dent. J.* **148**, 231 (1980).
- Silverstein, S., Gold, S., Heilbron, D., Nelms, D. és Wycoff, S.: *J. Dent. Res.* **56**, 85 (1977).
- Sims, W.: *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.* **30**, 670 (1970).
- Sims, W.: *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.* **34**, 69 (1972).
- Slack, G. L. és Martin, W. J.: *Brit. Dent. J.* **105**, 366 (1958).
- Stephen, R. M.: *JADA* **27**, 718 (1940).
- Stephen, K. és Campbell, J.: *Caries. Res.* **15**, 185 (1981).
- Tóth, K.: *Fogorv. Szle.* **47**, 1 (1954).
- Tóth, K.: *Fogorv. Szle.* **47**, 316 (1954).
- Tóth, K.: *The epidemiology of dental caries in Hungary*. Akadémiai Kiadó, Budapest, p. 122. 1970.
- Tóth, K.: *Orv. Hetil.* **115**, 363 (1974).
- Tóth, K.: *Eü. Gazd. Szle.* **14**, 254 (1976).
- Tóth, K.: *Fogorv. Szle.* **71**, 118 (1978).
- Tóth, K.: *Fogorv. Szle.* **72**, 110 (1979).

- Toverud, G.*: Millbank Mem, Fund Quart. **34**, 35 (1955—7).
Wegner, H.: Caries. Res. **9**, 91 (1971).
Wespi, H. J.: Schweiz. med. Wschr. **80**, 561 (1950).
WHO: Fluorides and Human Health, Geneva, 1970. pp. 59, 312—313.
Wirz, R.: Schweiz. Mschr. Zahnheilkd. **74**, 767 (1964).
Zengő, A. N., Mandel, I. D., Goldman, R. és Khurana, H. S.: Arch. Oral Biol **16**, 537 (1971).
Ziegler, E.: Mitt. Naturwiss. Ges. Winterthur, Heft 28. 1956.
Ziegler, E.: Helv. paediat. Acta. **19**, 343 (1964).

A MIKRÓBÁK SZEREPE A CARIES ETIOLÓGIÁJÁBAN ÉS A MIKROBIOLÓGIAI VÉDEKEZÉS LEHETŐSÉGEI

NÁSZ ISTVÁN, az MTA levelező tagja és K. NÁSZ ILDIKÓ

Közlésre érkezett: 1981. IV. 11.

A caries egyike a legelterjedtebb fertőző betegségeknek az emberek között (Gibbons és van Houte 1975b). Patogenezisében szerepet tulajdonítanak a szájüregben normális körülmények között is jelenlevő számos mikroorganizmusnak, mely közvetlenül vagy közvetve segíti elő a caries kialakulását, illetve előrehaladását (Vass és Bánóczy 1976). Az utóbbi 10 évben végzett kutatások eredményei egyértelműen arra mutatnak, hogy a caries kifejlődésében a *Streptococcus mutans* egyike a legfontosabb szerepet játszó mikroorganizmusoknak (Hamada és Slade 1980). Ezért ebben a referátumban ennek példáján mutatjuk be a mikróbák és a caries összefüggését. Ugyanakkor változatlanul érvényes az a felfogás, mely szerint a caries kialakulásában több, nem specifikus tényező: táplálkozás, öröklés, életkörülmények és más tényezők is szerepet játszanak. Ezért a caries multicausalis betegségnek tekinthető és az ellene való védekezés is csak komplex megelőző tevékenységgel lehet sikeres (Hamada és Slade 1980, Vass és Bánóczy 1976).

Az orális streptococcusok helye a szájflóra mikróbái között és a plakkokban

A száj mikróba flórája állandóan változó, komplex mikrobiológiai-ökológiai rendszer, melynek mennyiségi és minőségi összetételét számos tényező (életkor, a fogak fejlődése, táplálkozás, nyál, száj-higiéne stb.) befolyásolja (Hamada és Slade 1980). A dominánsan jelenlevő specíesek jelentősen különböznek a szájüreg különböző pontjain. Az összes számolható élő csíraszám többségét streptococcusok, különböző Gram pozitív pálcák és veillonellák alkotják. A plakkokban és a gingiva tasakokban magasabb a Gram pozitív és negatív pálcák részesedése. Olyan egyének mély parodontális tasakjaiban, akiknél a parodontitis és parodontosis előrehaladott, szignifikánsan több anaerob Gram negatív pálcá található (Newman és Socransky 1977, Slots 1977a, b). A plakk érése folyamán a mikróba-populáció jelentősen megváltozik (Ritz 1967). Eszerint a korai plakkban a coccus formák dominálnak, később pedig a pálcá és fonalas mikróba formák szaporodnak el. Az össz-popu-

láció nagyobb részét azonban streptococcusok alkotják, melyek a következők: *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. mitior*, *S. salivarius* és *S. milleri* (Carlsson 1967, 1968, Hardie és Bowden 1976). Ezek sem egyenletesen szaporodnak a szájüreg különböző helyein. A *S. mutans* és a *S. sanguis* előszeretettel szaporodik a fogfelületeken és a protéziseken (Carlsson 1967, Carlsson és mtsai 1970a, Carlsson és Griffith 1974), a *S. salivarius* inkább a nyelvháton, a *S. mitior* a bucca nyálkahártyáján. A *S. salivarius* születés után korán megjelenik, a *S. sanguis* pedig csak általában a fogak kifejlődése után (Carlsson és mtsai 1970a, b).

A S. mutans morfológiája és biológiai tulajdonságai

A legtöbb orális streptococcus speciést izolálni lehet a szájüreg különböző pontjairól a mitis-salivárius (MS) szelektív agar táptalaj használatával. Az agartenyészetet általában 95%-os nitrogén és 5%-os CO₂ atmoszférában inkubálják 37 °C-on 1—2 napig, majd levegőn szintén 1—2 napig. Az MS táptalajon a legtöbb orális streptococcus jellegzetes telepmorfológiát mutat, mely provizórikus differenciálást enged meg. A különböző gyarak által előállított MS agar azonban nem azonos minőségű és ezért nem alkalmazható egyforma

I. táblázat

Az orális streptococcusok biokémiai tevékenysége

	Fermentáció						Hidrolízis		Ps	P
	M	S	Mb	R	E	I	A	E		
<i>S. mutans</i> a	+	+	+	+	+	+	—	+	G > F	+
b	+	+	+	+	+	+	+	+	G > F	—
c, e, f	+	+	+	+	+	+	—	+	G > F	—
d, g	+	±	—	—	—	+	—	+	G > F	+
<i>S. sanguis</i>	—	—	—	±	±	±	±	±	G	+
<i>S. mitior</i>	—	—	—	±	±	—	—	—	±	+
<i>S. salivarius</i>	—	—	—	+	+	±	—	—	F > G	—
<i>S. milleri</i>	—	—	—	—	+	—	+	+	—	—

(M = mannit, S = szorbit, Mb = mellobióz, R = raffinóz, E = esculin, A = arginin
Ps = poliszacharid-képzés szacharózból, G = glukán, F = fruktán, P = peroxid)

sikerrel (Hamada és Slade 1980). Kísérleteztek ezért az MS agar különböző módosításaival, hogy szelektivitását elősegítsék (Carlsson 1967, Gold és mtsai 1973, Fitzgerald és Adams 1975, Linke 1977). Ezek a módosított táptalajok sem váltak azonban be egyértelműen.

Kiterjedt taxonómiai tanulmányok szerint a *S. mutans* homogén csoportot alkot: morfológiája megegyezik a streptococcusokéval, mozgás nincs, kataláz negatívak és Gram pozitívak (Carlsson 1968, Facklam 1974). Jellemző tulajdonságuk, hogy több más cukor mellett fermentálják a mannitot és a szorbitot és szacharózból glukánt szintetizálnak. Ez utóbbi tulajdonságok képezik alapját a többi orális streptococcustól való elkülönítésnek a szerológiai és egyéb próbákon kívül. Az arginint általában nem hidrolizálják és birkavértartalmú agaron hemolízist mutatnak.

Az 1. táblázatban bemutatjuk az orális streptococcusok elkülönítését a biokémiai tevékenység alapján.

A S. mutans osztályozása és a szerotípusok megoszlása emberben

A *S. mutans* törzsek nagymértékben heterogének, ha szerológiai vagy genetikai módszerekkel vizsgáljuk. Ezt a heterogenitást Zinner és mtsai (1965) demonstrálták először. Később Bratthall (1970) 5 szerotípus létezését mutatta ki, melyeket a, b, c, d és e betűkkel jelzett. Ezt követően Perch és mtsai (1974) két további szerotípust, az f-et és g-t különítették el.

Ezeknek a szerotípusoknak a típus-specifikus antigénjeit különböző gél-filtrációs, ioncserés és affinitási kromatográfiás eljárásokkal megtisztították és kémiai jellemezték (Russel és mtsai 1980). Eszerint az antigén determinánsok a glukóz, a galaktóz vagy a ramnóz kombinációiból állnak (Linzer 1976, Russel 1980) és a sejtfalon vagy a sejtfalban helyezkednek el. Bizonyos szerotípusoknál immunológiai keresztreakciók gyakran megfigyelhetők (Russel 1980).

Coykendall (1974) a *S. mutans* törzsek DNS bázisszekvenciájában levő hasonlóságról számolt be és négy genetikai csoport (I—IV) vagy „genospecies” létezését mutatta ki. Ezek megfelelhetnek az „e”, „b”, „a” és „d” szerológiai típusoknak.

Shklair és Keene (1974, 1976) javasolta a *S. mutans* öt biotípusba való sorolását egy biokémiai séma alapján. Ez a mannit, szorbit, raffinóz és mellobióz fermentáción alapulna, továbbá az ammóniaképzésen argininből. A séma későbbi finomításával mind a hét szerotípus besorolható lenne az I—V. biotípusba. Későbbi vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy ezek a biotípusok nincsenek jó összefüggésben a szerotípusokkal (Hamada és Slade 1980).

A 2. táblázatban bemutatjuk a szerotípusok, biotípusok és a genospeciesek közötti összefüggést, annak hangsúlyozásával, hogy a taxonómiai

2. táblázat

Taxonómiai összefüggések a különböző osztályozási sémák alapján

S. mutans		Javasolt species név	DNS bázis tartalom (G + C mol%)	Geno- species
Szero- típus	Bio- típus			
c, e, f	I.	S. mutans	36—38	I(c)
b	II.	S. rattus	41—43	II(b)
a	III.	S. cricetus	42—44	III(a)
d, g	IV.	S. sorbrinus	44—46	IV(d)
c	?	S. ferus	43—45	—
e	V.	?	?	—

zavar elkerülése céljából a szerotípusok használata javasolt (Hamada és Slade 1980).

A szerotipizálás egy rutin eljárás, viszonylag könnyen elvégezhető. Az izolált *S. mutans* törzsek ennek következtében, a szerológiai csoportokba sorolhatók be legkönnyebben. A caries immunológiai aspektusainak vizsgálatánál nem érdektelen annak felmérése, hogy milyen a *S. mutans* szerotípusainak megoszlása emberben. Az erre vonatkozó vizsgálatok nem hoztak egyértelmű eredményeket (Hamada és Slade 1980). Az újabb tanulmányok azonban, melyek az emberi plakkokból izolált törzsekre vonatkoznak, azt látszanak igazolni, hogy a „c” szerotípus a leggyakoribb, tekintet nélkül életkorra, mintavételi helyre, földrajzi helyre, az izolálási és szerotipizáló eljárásokra (Bright és mtsai 1977, Hamada és mtsai 1976a, Loesche és Grenier 1976, Masuda és mtsai 1979, Perch és mtsai 1974, Qureshi és mtsai 1977, Thompson és mtsai 1976). Az összes izolált törzseknek mintegy 80%-a bizonyult „c” szerotípusba tartozónak. A többi megoszlott a „d”, „f” és „g” szerotípusok között, „a” és „b” szerotípus azonban alig volt található. Ez az eredmény éles ellentétben van a korábbi vizsgálatokkal, melyek az „a” és „b” szerotípusok domináló voltát mutatták ki a plakkokban (Bratthall 1972, Grenier és mtsai 1973).

A S. mutans sejtfalának szerkezete

A streptococcusok sejtfala négy fő polimert tartalmaz: peptidoglikán, csoport- és típuspecifikus poliszacharidok, protein és teicholsav. A fal szerkezetére az ún. mozaik-struktúra a jellemző, melynél a fenti polimerek mind-

egyike hozzáférhető a sejtfelületi reakciók számára (Slade 1978). A mozaikstruktúra lehetővé teszi, hogy ezek az antigén polimerek a sejt felületén más polimerekkel reakcióba léphessenek. Ezek szolgálnak kötődési helyként az enzimek számára és az enzimatis glukán szintézis számára a *S. mutans* in vitro és in vivo tapadásánál (Beachey és mtsai 1974, Ellen és Gibbons 1972, Slade 1977). Azt a proteint, amely a glukán számára szolgál kötődési helyként, már sikerült izolálni (McCabe és mtsai 1977, McCabe és Smith 1976). Adatok vannak a glukozil-transzferáz (GT-áz) kötődési helyéül szolgáló proteinekről is (Germaine és Schachtele 1976, Kuramitsu és Ingersoll 1978, Mukasa és Slade 1973, 1974, Wu-Yuan és mtsai 1978, 1979). További vizsgálatok valószínűleg más aktív proteinek azonosítását is lehetővé teszik.

A *S. mutans* sejtfelületén sűrűn elhelyezkedő fimbriák is találhatók. Ezek főleg proteinből, poliszacharidból és teicholsavból állanak. A fimbriák közötti nyitott térközök valószínűleg a bakteriofágok kötődését teszik lehetővé a peptidoglikán felé. Maga a peptidoglikán N-acetil-aminosavakból és N-acetil-muraminsavból és számos peptidből tevődik össze rácsszerűen és a sejtfal fő vázát képezi, mint általában a baktériumoknál.

A különböző mikroorganizmusok cariogenitása kísérleti állatokban

Orland és mtsai (1959) nagy jelentőségű kísérleteit követően, melyekben csírámentes patkányokat használtak, Fitzgerald és Keyes (1960) mutatták ki, hogy bizonyos streptococcus törzsek, melyeket patkányok és hörcsögök carieséből izoláltak, csírámentes patkányokban és caries inaktív hörcsögökben cariest indukálnak. A caries kutatás korai időszakában azt feltételezték, hogy a cariest kiváltó streptococcusok és a gazdaállat speciese között specifikus összefüggés van. Zinner és mtsai (1965) mutatták ki, hogy a *S. mutans* humán törzsei hörcsögökben is cariogének. Azóta emberből sok streptococcus törzset izoláltak, melyek cariogének különböző állat modellekben (Edwardsson 1970, Fitzgerald 1968, Greer és mtsai 1971, Hamada és mtsai 1978, Krasse 1966, Krasse és Carlsson 1970, Navia 1977). A legtöbb cariogén törzs a *S. mutans* specieshez tartozik. Fiatalabb állatok általában fogékonyabbak a cariessel szemben (Larson 1968, Michalek és mtsai 1977, Navia és Lopez 1977, Schuster és mtsai 1978), de a diétás tényezők nagymértékben befolyásolják az inokulált *S. mutans* patogén potenciálját (Campbell és Zinner 1970, Frostell és mtsai 1967, Tanzer 1979).

A *S. mutans* nem cariogén, illetve supercariogén mutánsait is izolálták már. De-Stoppelaar és mtsai (1971) és mások is (Ikeda és mtsai 1980) olyan mutánsokat izoláltak, melyek elvesztették inszolubilis, sejthez kötött, tapadó glukán szintetizáló képességüket. Ennek a képességnek az elvesztése együtt járt a cariogén potenciál lényeges csökkenésével kísérleti állatokban. Michalek

és mtsai (1977), továbbá *Schachtele* és mtsai (1975a) emelkedett szintű glukozil-transzferázt termelő mutánsokat izoláltak, melyek tapadó képessége nagyobb volt az üvegfelülethez és cariogén aktivitásuk is nagyobb volt, mint a szülő törzseké.

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy világos összefüggés van a *S. mutans* cariogenitása, az in vitro tapadóképessége és az inszolubilis glukán szintézise között (l. később).

A *S. mutans*on kívül más mikroorganizmusok is képesek — különböző mértékben — cariest kiváltani kísérleti állatokban (Gibbons és van Houte 1975b). A már említett orális streptococcusokon kívül enterococcusok, különböző *Lactobacillus*ok és diphtheroidok, továbbá egyes *Neisseria* és *Fusobacterium* törzsek jöhetnek szóba. A fonalas jellegű mikroorganizmusok közül elsősorban az *Actinomyces viscosus*, az *Actinomyces naeslundii*, továbbá *Rothia* és *Nocardia* játsszanak szerepet.

A S. mutans és a caries összefüggése emberben

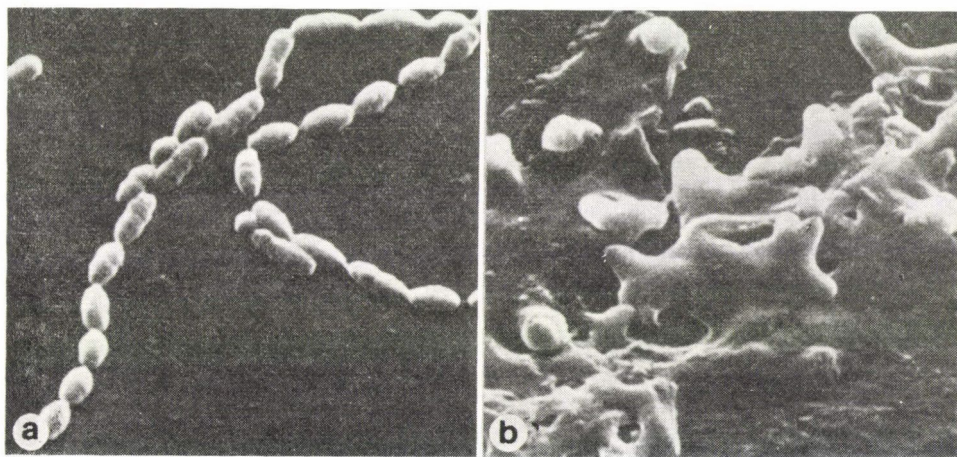
Az emberből izolált *S. mutans* törzsek magas cariogén aktivitást mutatnak kísérleti állatokban. De ezek a tények csak széles körű epidemiológiai tanulmányokkal kiegészítve bizonyíthatják a *S. mutans* kóroki szerepét az emberi cariesben. Az ilyen vizsgálatok eredményei azonban meggyőző adatokat szolgáltatottak a *S. mutans* kóroki szerepére. Néhány ezek közül a következő: a *S. mutans* minden carieses lézióból kimutatható volt, míg gyermekek egészséges fogairól gyűjtött mintáknak csak 23%-a tartalmazta a baktériumot (Littleton és mtsai 1970). *Loesche* és mtsai (1975) és *Loesche* és *Straffon* (1979) több széles körű vizsgálattal megállapították, hogy erős összefüggés van a *S. mutans* %-os előfordulása és a caries között. A carieses fissurák 71%-ában találtak *S. mutans*-t, míg a cariesmentes fissurák 70%-ában nem volt kimutatható az ágens. *Duchin* és *van Houte* (1978) nemrég az is kimutatta, hogy a *S. mutans* jelentősen nagyobb arányban található a korai caries léziókból (fehér foltok), a sima fogfelületről vett mintákban, mint a szomszédos egészséges fogfelületeken. Vannak vizsgálatok, melyek arra utalnak, hogy a *S. mutans* átvitele intrafamiliarisan történik (Berkowitz és Jordan 1975, Berkowitz és mtsai 1975, Köhler és Bratthall 1978, Masuda és mtsai 1979). *Gustafsson* és mtsai (1954) vizsgálatai kimutatták, hogy szoros összefüggés van a szacharóz-fogyasztás és a caries között. A táplálkozási szénhidrát és a *S. mutans* fertőzés lényeges faktorok az emberi caries kifejlődésében (Keyes 1968, Scherp 1971). Az étkezési szénhidrátok között a szacharóz játsza a legnagyobb szerepet a caries kialakulásában (Campbell és Zinner 1970, Frostell és mtsai 1967, Mäkinen 1972). *Carlsson* és *Egelberg* (1965) beszámolt arról, hogy magas szacharóz tartalmú diéta mellett a plakk-képződés jelentősebb, mint a glukóz diéta

esetén. A táplálkozási szénhidrát csökkentése, illetve megvonása a *S. mutans* csíraszámának és a caries előfordulásának csökkenését eredményezi (De-Stopelaar és mtsai 1970, Drucker és Verran 1980).

A S. mutans caries kiváltásában szerepet játszó tulajdonságai.

Extracelluláris poliszacharidok szintézise: a mután

A *S. mutans* extracelluláris poliszacharidokat, pontosabban glukánokat és fruktánokat szintetizál szacharózból a glukozil-transzferáz (GT-áz) és a fruktozil-transzferáz (FT-áz) enzimek segítségével. Ezek a poliszacharidok, különösen a glukánok rendkívül fontos szerepet játszanak a plakk-képzésben és ezért a caries patogenezisében, mert vízben nem oldódnak és jelentős mértékben elősegítik a tapadást, ha de novo szintetizálódnak különböző sima felületeken, amint azt Hamada és mtsai (1976) scanning elektronmikroszkópos felvétele is jól tükrözi (1. ábra). A *S. mutans* által termelt poliszacharid korábbi vizsgálatok szerint (Gibbons és Banghart 1967, Guggenheim és Schroeder 1976) $\alpha(1 \rightarrow 6)$ kötésű lineáris dextrán. Long és Edwards (1972) vizsgálatai szerint a glukán $\alpha(1 \rightarrow 6)$ kötésű glukóz polimer, $\alpha(1 \rightarrow 3)$ elágazó glukozid kötésekkel. A legtöbb *S. mutans* által termelt glukán, szacharóz tartalmú bouillonban, sejthez kötött formában jelenik meg és lényegében vízzoldékony. A nem oldódó glukán alkalikus oldatban extrahálható etanol precipitáció segítségével. A kicsapott anyagot szerkezetileg is különböző, vízben oldódó és nem oldódó frakciókra lehet bontani. A nem oldódó frakciók több $\alpha(1 \rightarrow 3)$ glukozid kötést tartalmaznak, mint az oldódó frakciók (Freedman és mtsai 1978,



1. ábra. A „d” szerotípusú *S. mutans* (OMZ 176-os törzs) scanning elektronmikroszkópos képe glukóz (a), illetve szacharóz (b) jelenlétében való szaporodás után. A szacharóz (b) jelenlétében szaporodott baktériumsejteket amorf, vastag, tokszerű anyag fedi, mely erősen tapad az üveg felületére

Nisizawa és mtsai 1976, Trautner és Felgenhauer 1979) és enzimhatással, azaz $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glukánázzal (dextranáz) szemben rezisztensebbek. Könnyebben nyerhető inszolubilis glukán, ha sejtmentes GT-áz inkubálnak szacharózzal. Guggenheim (1970) az így nyert glukánnal mutatta ki, hogy a *S. mutans* OMZ 176 jelű törzséből („d” szerotípus) nyert vízben nem oldódó glukán szignifikánsan nagyobb mennyiségben (kb. 90%) tartalmaz $\alpha(1 \rightarrow 3)$ glukozid kötéseket. Javasolta, hogy a „mután” elnevezést vezessék be ennek a vízben nem oldódó „elágazó” glukánnak a megkülönböztetésére a tipikus lineáris kötésű dextrántól. A különböző szerotípusok által szintetizált extracelluláris glukánok mennyisége és kémiai természete jelentős eltéréseket mutat (Hamada és Slade 1980).

Bizonyos *S. mutans* törzsek szacharózból glukánok mellett *fruktánokat* is szintetizálnak, melyek vízben oldódó és nem oldódó formában egyaránt előfordulnak (Carlsson 1970, Ebisu és mtsai 1975, Hamada és mtsai 1976b, Mukasa és Slade 1974).

Itt említjük meg, hogy hasonlóan sok plakk-baktériumhoz a *S. mutans* is képes *intracelluláris poliszacharidokat* is szintetizálni, szerológiai típustól és a tenyésztési feltételektől függően különböző mennyiségben. Az eddigi vizsgálatok szerint úgy tűnik, hogy az intracelluláris poliszacharidok nem játszanak jelentős szerepet a *S. mutans* által okozott caries létrejöttében (Hamada és Slade 1980).

Enzimek szintézise: glukozil-transzferáz, invertáz, glukánáz

A fenti poliszacharidok szintézise a *S. mutans* által termelt extracelluláris GT-áz és FT-áz enzimek segítségével történik (Hamada és Slade 1980, Wenham és mtsai 1979, Figures és Edwards 1981, Ono és mtsai 1981) annak ellenére, hogy a glukánok kémiai struktúrája komplex, valószínűleg csak a GT-áz(ok) felelősek a glukán szintéziséért. Ez az enzim katalizálja a glukózrész szállítását a szacharózból a terminális locusra, a növekvő glukán molekulán. Minden molekula diszacharidból (szacharóz), egy molekula glukóz és egy molekula fruktóz keletkezik és a glukóz glukánná polimerizálódik.

A GT-áz megoszlása a *S. mutans* bouillon tenyészeiteiben különböző faktorok befolyása alatt áll. Sok esetben majdnem az összes GT-áz aktivitás extracellulárisan található meg szacharózmentes táptalajon (Hamada és Torii 1978, McCabe és Smith 1973), bár egyes kutatók szerint jelentős sejthez kötött GT-áz aktivitás is kimutatható (Janda és Kuramitsu 1976, Kelstrup és mtsai 1970, Kuramitsu 1974, Montville és mtsai 1977).

Sok adat van arra nézve, hogy szacharóz hozzáadása a tápfolyadékhoz a sejthez kötött GT-áz szintézisét eredményezi (Hamada és Slade 1979, Hamada és Torii 1978, McCabe és Smith 1973, Spinell és Gibbons 1974).

A *S. mutans*ban még két másik fontos enzim is található: az invertáz és a glukánáz.

Az *invertáz* a szacharóz glikozid kötésének hidrolízisét katalizálja, aminek következtében glukóz és fruktóz szabadul fel equimolekuláris arányban (Maynard és Kuramitsu 1979). A *S. mutans* invertáz fiziológiai szerepe nem teljesen világos, annyi azonban bizonyos, hogy a baktérium számára hozzáférhető szacharóz nagy részét ez az enzim hidrolizálja (Chassy és mtsai 1976) és a szacharóz másik részéből képződik glukán vagy fruktán a GT-áz vagy FT-áz útján.

Az $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glukánáz enzimet konstitutíve szintetizálja a *S. mutans* és bizonyos más baktérium specíesek a plakokban (DiPersio és mtsai 1974, Schachtele és mtsai 1975b, Staat és Schachtele 1974). A kísérleti eredmények arra mutatnak, hogy a glukán szintézis általában a glukánáz enzim befolyása alatt történik. Ezért a *S. mutans* glukánok strukturális heterogenitása a GT-áz és az endoglukanáz enzim kombinált aktivitásának lehet az eredménye. Az enzim relatív mennyisége szignifikánsan befolyásolhatja a *S. mutans* által szintetizált glukánok kémiai és fizikai tulajdonságait (Hamada és Slade 1980).

Cukor-anyagsere, savtűrőkéesség

A *S. mutans* glukóz metabolizmusa különböző utakon történhet a környezeti tényezőktől függően (Freedman és mtsai 1978, Germaine és mtsai 1977, Guggenheim és Burckhardt 1974). A *S. mutans* fő fermentációs terméke a laktát, ha a mikroorganizmus többlet glukóz jelenlétében szaporodik, míg szignifikáns mennyiségben termel formátot, acetátot és etanolt a laktát mellett, ha a glukóz korlátozott mennyiségben van jelen (Carlsson és Griffith 1974, Van der Hoeven 1976).

A szacharóz a *S. mutans* szaporodása alatt mint energiaforrás szerepel, amellet, hogy szubsztrátuma az extracelluláris glukán szintézisének. Ez utóbbihoz a szacharóznak csak viszonylag kis mennyisége használódik fel, nagyobb része tejsavvá konvertálódik (Minah és Loesche 1977a). A *S. mutans* mannitot is képes termelni, ha nagy mennyiségben van jelen szacharóz vagy glukóz (Loesche és Korman 1976). A cariogén és nem cariogén plakkok anyagszerjének összehasonlítása azt mutatja, hogy a carieses plakokban a *S. mutans*ra jellemző anyagsere dominál (Minah és Loesche 1977b). *Donoghue* és *Tyler* (1975) vizsgálatai szerint a *S. mutans* savtűrőbb, mint más streptococcus specíesek, ami a cariogenitás szempontjából bír különleges jelentőséggel (Eisenberg és mtsai 1980).

Tapadóképesség

A baktériumok tapadása a fogfelülethez és a plakk kialakulása, nagy jelentőségű a caries kifejlődése szempontjából. Ezek a folyamatok igen komplexek és számos baktérium- és gazdskomponens játszik szerepet benne (Peros és Gibbons 1981, Hamada és mtsai 1981). Ahhoz, hogy a baktérium megtapad-hasson a fogfelületen, szükséges, hogy előzőleg kialakuljon rajta egy nyál-eredetű lepedék (Simonson és Reiher 1981). A baktérium ehhez a lepedékhez tapad olyan erősen, hogy képes ellenállni a nyál- és izommozgás tisztító hatásának. A folyamatban a lepedékkomponensek és a baktériumok specifikus egymásrhatása — reakcióba lépése — is szerepet játszhat (Hamada és Slade 1980, Ørstavik és mtsai 1974). Rølla (1977b) kimutatta, hogy a kalcium és protamin-foszfát jelentősen elősegíti a baktériumok meghonosodását, míg a fluoridok, foszfát és még a nyál is csökkenti ezt a folyamatot. Rølla és mtsai (1979) kísérletei szerint a szacharózon szaporodó *S. mutans* és *S. sanguis* felületén levő hidroxil-csoportok hidrogénkötéseket képeznek a lepedék proteinekkel. A *S. mutans* által termelt extracelluláris lipoteicholsav erős affinitást mutat a GT-ázhoz és termékéhez, a glukánhoz (Ciardi és mtsai 1977, Kuramitsu és mtsai 1980, Melvaer és mtsai 1974). A lipoteicholsav (celluláris és extracelluláris) hatékonyan adszorbeálódik a hidroxipatitthoz. Feltételezik, hogy a lipoteicholsav kalciumot kötő képessége jelentős szelektív faktor a Gram pozitív baktériumok zománCFelülethez való tapadásában (Rølla 1976, 1977a, b). Valószínűleg kalciumhidak szükségesek a baktérium sejt iniciális kötődéséhez a lepedék felületéhez.

A nyál-eredetű komponensek közül egy magas molekulású, Ca^{++} dependens glikoprotein is szerepet játszik a baktériumok agglutinációjában és a tapadásban (Gibbons és Spinell 1970, Hay és mtsai 1971). Ez a glikoprotein komplexet képez a baktériumsejt felületén levő poliszacharidokkal (Gibbons 1979, Gibbons és Qureshi 1978, Hamada és Slade 1980, Hamada és mtsai 1978a).

A *S. mutans* megtelepítéséhez a fogakon megfelelő csíraszám szükséges. Szacharóz jelenléte szignifikánsan elősegíti a baktérium telepképzését a fogakon embernél és állatkísérletekben is (Edwardsson és Krasse 1967, Van Houte és mtsai 1976), sokkal jobban, mint a preformált glukán vagy dextrán (Van Houte és Ugeslaci 1976). Úgy látszik, hogy a szacharózból eredő aktív (de novo) glukán szintézis szükséges a *S. mutans* tapadásához a különböző fogfelületeken (Gibbons és van Houte 1976, Hamada 1977, Hamada és Slade 1980, Tinanoff és mtsai 1978). Kimutatták, hogy a *S. mutans* tapadásához szacharóz jelenlétében az extracelluláris GT-áz specifikus kötődése szükséges (Hamada és mtsai 1978c, Hamada és Torii 1978, Slade 1976). A GT-áz számára a *S. mutans* felületén a glukán az egyik kötődési hely (Hamada és Slade 1979, Hamada és Torii 1978, Slade 1977). A poliszacharid antigének és proteinek szín-

tén részt vesznek azonban a GT-áz megkötésében (Mukasa és Slade 1974, Slade 1978).

A plakkképzésben azonban nemcsak a baktériumoknak a fogfelülethez, hanem egymáshoz való tapadása, aggregációja is lényeges szerepet játszik. A *S. mutans* sok törzse agglutinálódik, ha nagy molekulásúlyú dextránt adnak hozzá (Gibbons és Fitzgerald 1969), sőt heterológ agglutináció is létrejön más mikroorganizmusokkal, mint pl. az *Actinomyces viscosus*, vagy a *Candida albicans* (Bourgeau és McBride 1976, Miller és Kleinman 1974).

Fágfertőzöttség és cariogenitás

Bizonyos genetikai elemek, mint a plazmidok és profágok előfordulása a baktériumokban összefüggésben lehet azok számos tulajdonságával (Hamada és Slade 1980), mint pl. a cukorfermentálás, bizonyos antigének, toxinok, bakteriocinek termelése, antibiotikum-rezisztencia, esetleg a cariogénképesség is. Greer és mtsai (1971) számoltak be arról, hogy állandó összefüggést találtak a *S. mutans* lizogenitása és cariogenitása között. A cariogén streptococcus törzsek UV fény és mitomycin hatására feloldódnak és egy farkos bakteriofágot szabadítanak fel, a nem cariogén törzsek pedig nem. Klein és Frank (1973) szintén beszámolt arról, hogy hasonló morfológiájú fágot sikerült indukálniuk 15 cariogén *S. mutans*, *Actinomyces viscosus* és *S. sanguis* törzsből.

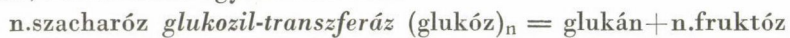
Bakteriocin szintézise: a mutacin

Kelstrup és Gibbons (1969) számolt be arról, hogy szűrési tenyészetben több *S. mutans* törzs növekedésgátló zónát hoz létre más streptococcus törzseknél, mint pl. a *S. pyogenes* és *enterococcus*. A fágfertőzöttséget és így a lizogenitást kizárták, ezért a jelenség okaként csak bakteriocin termelésre lehetett gondolni. Későbbi vizsgálatok valóban megerősítették, hogy a *S. mutans* több törzse aktív bakteriocinokat termel több baktérium species ellen (Kelstrup és mtsai 1970, Yamamoto és mtsai 1975). Hamada és Ooshima (1975) javasolták, hogy a *S. mutans* bakteriocinjét *mutacinnak* nevezzék el. Olyan *S. mutans* bakteriocin is létezik, amely a *S. mutans* saját indikátor törzseit is gátolja a „klasszikus” bakteriocinekhez hasonlóan (Hamada és Hutton 1980). A *S. mutans* törzseket már jellemezték és differenciálták a mutacintermelés és szenzitivitás szempontjából. Ez a „*mutacintipizálás*” (hasonlóan a baktériumok ún. „fágtipizálásához”), hasznos módszer lehet epidemiológiai tanulmányokban (Berkowitz és Jordan 1975, Kelstrup és mtsai 1970, Rogers 1975, 1976). A *S. mutans* *maternalis* vagy intrafamiliaris átviteli lehetőségére ugyanis éppen a *S. mutans* törzsek hasonló „mutacin típusa” alapján lehet következtetni.

A mutacinképzés jelentősége *in vivo* az lehet, hogy a mutacintermelő *S. mutans* törzsek gátolhatják a mutacinérzékeny mikroorganizmusok megtelepedését a szájban. Mint Rogers és mtsai (1978) beszámoltak róla, egy mutacinogén *S. mutans* törzs megakadályozta az *A. viscosus* megtelepedését gnotobiotikus patkányokban. Ilyen módon a mutacinogén törzsek befolyást gyakorolhatnak a szájflóra ökológiájára, összetételére, ami a cariesképződés szempontjából lényeges lehet.

A S. mutans cariogén szerepének mechanizmusa

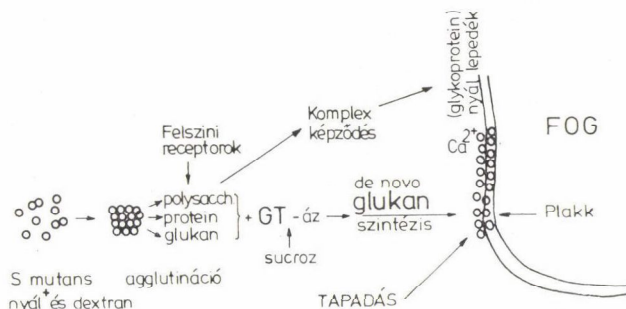
Ma már bizonyított az az észlelés, hogy a cariesképződés nagyrészt bakteriális infekció eredménye. A folyamatban többféle mikroorganizmus játszhat szerepet, de a legnagyobb jelentősége a *S. mutans*nak van (Hamada és Slade 1980, Vass és Bánóczy 1976). A cariesképzés mechanizmusa röviden a következő: a *S. mutans* egy extracelluláris enzimet szekretál, a glukozil-transzferázt, amely szacharózból egy nagy, nem oldódó glukóz-polimert készít, a *glukánt*, a következő egyenlet szerint:



A glukán szorosan tapad a baktériumokhoz és a fogak felszínéhez, ezáltal szoros kontaktusba hozza az életképes streptococcusokat a fogzománcsal. A streptococcusok a glukán-plakkban fermentálják a fruktózt, mely a szacharózból hasadt le, ezáltal tejsav keletkezik, mely a szoros kontaktus révén dekalcifikálja a fogakat (Hamada és Slade 1980, Schmalz 1979).

A *S. mutans* kezdeti megtapadása a fogakon bonyolult mechanizmus útján történik és számos különböző komponens jelenlétét igényli. Így fontos pl. a nyál eredetű *lepedék* előzetes képződése a fogakon, melyben a megfelelő *nyálkomponensek* megtalálhatók. Továbbá fontos *kellő számú baktérium* (Berkowitz és mtsai 1980, Loesche és mtsai 1979), *dextrán* és *szacharóz* jelenléte.

Az egyes vagy kisebb csoportokban levő baktériumok agglutináló nyálkomponensek és dextrán hatására nagyobb csoportokba *aggregálódnak*. A baktériumok felszínén levő *receptorok* (nem specifikus poliszacharidok, proteinek és glukán) (Hamada és Torii 1980) megkötik az extracelluláris GT-ázt. Létrejön a *S. mutans* és a lepedékkomponensek kölcsönös egymásrahatása, feltehetőleg Ca^{++} *hidak* kialakulása, illetve egy kémiai *komplex* képződése útján, a lepedék glikoproteinje és a baktériumsejt felületén levő poliszacharidok között. A *S. mutans* felületéhez tapadt GT-ázokhoz szacharóz jelenlétében *újonnan* szintetizált glukán kötődik, ami a tapadást a fogakon is megerősíti. A továbbiakban a folyamat haladása — caries kifejlődése — nagymértékben függ a *S. mutans* szaporodásától és a glukánszintézistől. A plakk „érését”, mely különböző Gram pozitív és esetenként Gram negatív speciesteket is tartalmaz, a



2. ábra. A *S. mutans* kezdeti tapadási mechanizmusának sematikus ábrázolása

S. mutans glukan szintézise mediálja, a glukan biztosítja a plakk stabilitását (Hamada és Slade 1980). A fenti folyamatot szemlélteti sematikusán a 2. ábra. Az egyes megjelölt lépések természetesen nemcsak a megjelölt, hanem más sorrendben, sőt egyidejűleg, egymással párhuzamosan, szinkronban is történhetnek. Várható, hogy a további kutatások folyamán a tapadási, illetve plakk-képzési mechanizmus újabb lépései, részletei is megismerésre kerülnek. Ezeknek a lépéseknek, fázisoknak jobb, részletesebb megismerése és a különböző fázisokba való specifikus beavatkozás, azaz az egyes lépések blokkolása lehet elvileg a cariogén képesség gátlásának egyik megközelítési módja.

A caries elleni mikrobiológiai védekezés lehetőségei

A caries elleni komplex — egyéni és társadalmi — védekező, megelőző tevékenység, mint a só, a víz vagy a tej fluorozása, helyes étkezés és megfelelő szájhigiéne biztosítása mellett, a specifikus mikrobiológiai védekezés döntő jelentőségű lehet a caries elleni küzdelemben.

Vakcinálás

A *S. mutans* különböző celluláris és extracelluláris komponensei elleni ellenanyagok hatásosnak bizonyultak a baktérium különböző biológiai aktivitásával szemben *in vitro* és *in vivo* is (Hamada és Slade 1980). Ezért az egyik legkézenfekvőbb védekezési mód a caries ellen a *S. mutans*sal való vakcinálás (Lehner 1975). Egyes kutatók felfogása szerint az IgG ellenanyagot tartalmazó savó biztosítja a védelmet (Caldwell és mtsai 1977, Challacombe és Lehner 1980, Lehner és mtsai 1975b, 1976), más kutatók pedig azt feltételezik, hogy a szekréciós IgA ellenanyag a nyálban, gátolja a *S. mutans* fogfelületeken való megtapadását (Evans és mtsai 1975, McGhee és mtsai 1975, Michalek és mtsai 1976, Taubman és Smith 1974). Az is lehetséges, hogy a két

mechanizmus párhuzamosan működik és az opszonizáció, illetve a fagocitózis is szerepet játszik (Hamada és Slade 1980).

Már számos különböző jellegű vakcinálási kísérletet végeztek a *S. mutans*-sal, illetve termékeivel, kísérleti állatban és emberben. *Aktív* védőoltást végeztek pl. élő és elölt *teljes S. mutans* antigénnel, és *GT-áz készítményekkel*. Alkalmazták a vakcinákat *parenterálisan*, *lokálisan* és *enterális kapszula* formájában. Próbálkoztak *passzív* védőoltással is (Hamada és Slade 1980, Russel és Colman 1981, Walker 1981, Linzer és mtsai 1981). A következőkben ezek közül említünk néhányat.

Lehner és mtsai (1975a, b) inkomplett Freund adjuvánssal kevert *S. mutans* sejtekkel immunizáltak rhesus majmokat. A vakcinálás védelmet nyújtott, de az adjuváns önmagában is késleltette a caries kialakulásának megkezdődését. Az immunizálás fokozta a savó IgG és IgM titereit, míg a nyál IgA szintje csak csekély emelkedést mutatott a kontroll majmokhoz viszonyítva. A caries redukció együtt járt a *S. mutans* sejtek (telepképző egységek) számának csökkenésével a fissurákban (Lehner és mtsai 1977). A cariessel szembeni védelmet majmokban úgy is sikerült kialakítani, hogy az állatokat intravénásan *passzív* módon immunizálták ellenanyagokkal. Az IgG, IgA és IgM molekulák a plazmából a szájüregbe kerülnek a tasakfolyadék útján és így hozzájárulnak a lokális védelmi mechanizmushoz (Challacombe és mtsai 1978, Linzer és mtsai 1976).

Egyre több adat bizonyítja, hogy a *lokális* immunitás játssza a legfontosabb szerepet a caries elleni védelemben, amit a szekréciós IgA ellenanyagok biztosítanak. Taubman és Smith (1974) kimutatta, hogy a formalinnal *elölt S. mutans* sejtekkel való *lokális* immunizálás hatására emelkedik a nyál IgA szintje és csökken a caries kifejlődése konvencionális és gnotobiotikus patkányokban egyaránt. *Sejtkéntes GT-áz* készítménnyel való orális immunizálással hasonló eredményeket kaptak patkányokban, hörsögökben és majmokban (Bahn és mtsai 1977, Smith és mtsai 1979, Taubman és Smith 1977). McGhee és mtsai (1975) szintén hatásos immunitást tudtak elérni *S. mutans* egész sejtekkel való lokális immunizálással gnotobiotikus patkányokban. A specifikus IgA ellenanyagok szintje a nyálban összefüggést mutat patkányokban a caries csökkenésével és a *S. mutans* élő csíraszám csökkenésével a plakkban (Michalek és mtsai 1978). Russel és mtsai (1980) legújabb vizsgálati eredményei felvetik annak a lehetőségét is, hogy az immunizálás a caries redukcióján kívül — paradox módon — esetleg annak gyakoriságát is növelheti. Mestecky és mtsai (1978) szekréciós IgA immunválaszt mutattak ki embereknél, akik formalinnal kezelt *S. mutans* OMZ 176-os törzset tartalmazó *kapszulát* nyeltek. Távoli szekréciós mirigyekben, mint a nyál- és könnymirigyek, egyidejűleg megjelent az ellenanyag, de a savóban nem emelkedett az ellenanyagszint.

A *S. mutans egyéb antigén-komponensei* is figyelmet érdemelnek a caries elleni vakcinaként való felhasználást illetően. Egyes szerotípusok típuspecifi-

fikus poliszaharidjai és glukánjai elleni antitestek ugyanis gátolják a megfelelő szerotípus *in vitro* tapadását (Hamada és Slade 1976, Mukasa és Slade 1973, 1974). A „d” szerotípusú baktériumsejtek falából izolált, ramnózban gazdag poliszacharid izolálása pedig arra mutat, hogy a típuspecifikus poliszacharidon kívül más polimerek tanulmányozása is szükséges ebben a vonatkozásban (Pollock és mtsai 1976).

A vakcinálással kapcsolatban meg kell említenünk, hogy az *emberi szív-szövet* és a *S. mutans* törzsek bizonyos komponensei között immunológiai keresztreakciókat figyeltek meg (Cohen és mtsai 1979, Hughes és mtsai 1980, Russel 1979, Van de Rijn és mtsai 1976). Ezeknek a komponenseknek a jelenléte az emberi vakcinákban igen nagy fontosságú lehet. Az is régi észlelet, hogy a *S. mutans* szubakut *endocarditist* okozhat (Abercombie és Scott 1928). Ezt újabban többen is megerősítették (Harder és mtsai 1974, Horodniceanu és mtsai 1977, Lockwood és mtsai 1974). Feltételezik, hogy a *S. mutans* által szintetizált glukán segíti elő a baktérium sejtek tapadását a szívbillentyűkhöz és ez lenne az első lépés az *endocarditis* patogenezisében, hasonlóan a *caries*hez. Durrack és mtsai (1978) nyulakon vizsgálták a *S. mutans*sal való előzetes immunizálás hatását kísérletesen előidézett *endocarditis* iránti fogékonyságra. Magas titerű komplementkötő ellenanyag szinttel rendelkező állatokban szignifikánsan kisebb arányban fejlődött *endocarditis*, mint az alacsony titerrel rendelkezőkben. Ezek az eredmények arra mutatnak, hogy a *S. mutans*sal való vakcinálás *caries* ellen, nem növeli az immunizáltak fogékonyságát a *S. mutans* okozta *endocarditis* iránt.

Mikróbaellenes ágensek alkalmazása

Számos kísérletet végeztek a *S. mutans* eliminálására különböző mikróbaellenes ágensekkel. A *S. mutans* igen érzékeny penicillinnel, eritromicinnel, cefalotinnel, meticillinnel és sok antibiotikummal szemben (Baker és Thornsberry 1974, Ferreti és Ward 1976, Little és mtsai 1979, Mychajlonka és mtsai 1980), *in vitro* kísérletekben. Az egyes szerotípusok között érzékenységbeli különbségek lehetnek. Így pl. az „a” és „b” szerotípusok érzékenyek bacitracinnal, illetve polymixin-B-vel szemben, más szerotípusok pedig nem (Little és mtsai 1979). Az antibiotikumok *in vitro* hatékonyságának ellenére általában nem tartják praktikusnak ezeknek használatát *caries* ellen (Hamada és Slade 1980). Újabb kísérletek azonban arra utalnak, hogy bizonyos antibiotikumok, mint a vancomycin (DePaola és mtsai 1974, Jordan és DePaola 1977) és a kanamycin (Loesche és mtsai 1977) rövid ideig helyileg alkalmazva jó hatásúak a *S. mutans* ellen.

Más mikróbaellenes ágensek, mint a jód (Caufield és Gibbons 1979, Gibbons és mtsai 1974, Tanzer és mtsai 1977), a *fluorid* (Ciardi és mtsai 1980,

Loesche és mtsai 1973, 1975, Streckfuss és mtsai 1980, Yost és VanDemark 1978), a *bisguanidinek* (Evans és mtsai 1977, Gjermo és mtsai 1970, Tanzer és mtsai 1977), a *chlorhexidin* (Emilson és Westergren 1979) és a *detergensek* (Tanzer és mtsai 1979) szintén alkalmasak helyileg a *S. mutans* és más cariogén baktériumok elnyomására. Ezeknek az antimikrobás és antiplakk ágenseknek jelentős részéről bebizonyosodott, hogy gátolják a *S. mutans* GT-áz aktivitását (Ciardi és mtsai 1978, Hamada és Slade 1980).

Specifikus enzimek alkalmazása

Különböző *enzimekkel* is végeztek már sikeres kísérleteket a caries megelőzése céljából. Egy talajbaktériumból izolált enzim, az ún. *mutanolizin* hatására a *S. mutans* törzsek lizist szenvednek és csökken a caries indukció specifikus-patogén mentes (SPF) hörsögökben (Hamada és mtsai 1978b, Osugi és mtsai 1974, Liberman és mtsai 1981). Az $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glukanázzal végzett kísérletek, beleértve emberi klinikai kísérleteket is, ellentmondó eredményekkel jártak (Guggenheim és mtsai 1969, Hamada és Slade 1980). Az $\alpha(1 \rightarrow 3)$ glukanázról azaz a *mutanázról* kimutatták azonban, hogy gátolja a caries indukciót (Guggenheim és mtsai 1972, 1975). Ezt az enzimet a *Trichoderma harzianum*-ból (Guggenheim és Haller 1972) izolálták. A mutanáz enzim gyengíti a *S. mutans* kolonizálódását a plakokban (Kelstrup és mtsai 1973) és emberben is gátolja a plakkképződést és a gingivitist (Kelstrup és mtsai 1978).

Ilyen $\alpha(1 \rightarrow 3)$ glukanáz enzimet Trichodermákon kívül más speciesekből, mint pl. flavobaktériumokból (Ebisu és mtsai 1975) és streptomycesekből (Inoue és mtsai 1975) is izoláltak, de in vivo hatásuk még nem ismeretes. A *Fusarium moniliforme*-ből izolált *dextranázról* nemrég kimutatták (Simonson és Jackola 1979), hogy sokkal nagyobb az affinitása a hidroxipatitához, mint a *Penicillium*-ból izolált dextráznak. A kutatók feltételezik ezért, hogy határozottabban interferál a *S. mutans* kezdeti tapadásával és a plakokban való felszaporodásával.

IRODALOM

- Abercombie, G. F. és Scott, W. M.: Lancet, ii 697 (1928).
 Bahn, A. R., Shklair, I. L. és Hayashi, J.: J. Dent. Res., **56**, 1586 (1977).
 Baker, C. N. és Thornsberrry, C.: Antimicrob. Agents Chemother., **5**, 268 (1974).
 Beachey, E. H., Campbell, G. L. és Ofek, I.: Infect. Immun., **9**, 896 (1974).
 Berkowitz, R. J. és Jordan, H. V.: Arch. Oral Biol., **20**, 725 (1975).
 Berkowitz, R. J., Jordan, H. V. és White, G.: Arch. Oral Biol., **20**, 171 (1975).
 Berkowitz, R. J., Torner, I., és Qreen, P.: Arch. Oral Biol., **25**, 221 (1980).
 Bourgeau, G. és McBride, B. C.: Infect. Immun., **13**, 1228 (1976).
 Brathall, D.: Odontol. Revy **21**, 143 (1970).
 Brathall, D.: Odontol. Revy **23**, 401 (1972).
 Bright, J. S., Rosen, S. és Chorpenning, R. W.: J. Dent. Res., **56**, 1421 (1977).

- Caldwell, J., Challacombe, S. J. és Lehner, T.: J. Med. Microbiol., **10**, 213 (1977).
- Campbell, R. G. és Zinner, D. D.: J. Nutrit., **100**, 11 (1970).
- Carlsson, J.: Arch. Oral Biol., **12**, 1657 (1967).
- Carlsson, J.: Odontol. Revy, **19**, 137 (1968).
- Carlsson, J.: Caries Res., **4**, 97 (1970).
- Carlsson, J. és Egelberg, J.: Odontol. Revy, **16**, 112 (1965).
- Carlsson, J., Grahnen, H., Jonsson, C. és Winkler, S.: Arch. Oral Biol., **15**, 1143 (1970a).
- Carlsson, J., Grahnen, H., Jonsson, G. és Winkler, S.: J. Dent. Res., **49**, 415 (1970b).
- Carlsson, J. és Griffith, C. J.: Arch. Oral Biol., **19**, 1105 (1974).
- Carlsson, J., Söderholm, G. és Almfeldt, I.: Arch. Oral Biol., **14**, 243 (1969).
- Caufield, R. W. és Gibbons, R. J.: J. Dent. Res., **58**, 1317 (1979).
- Challacombe, S. J. és Lehner, T.: Arch. Oral Biol., **24**, 917 (1980).
- Challacombe, S. J., Russel, M. W., Hawkes, J. E. Bermeier, L. A. és Lehner, T.: Immunology, **35**, 923 (1978).
- Chassy, B. M., Beall, J. R., Bielawski, R. M., Porter, E. V. és Donkersloot, J. A.: Infect. Immun., **14**, 408 (1976).
- Ciardi, J. E., Reilly, J. A. és Bowen, W. H.: Caries Res., **14**, 24 (1980).
- Ciardi, J. E., Bowen, W. H. és Rølla, G.: Arch. Oral Biol., **23**, 301 (1978).
- Ciardi, J. E., Rølla, G., Bowen, W. H. és Reilly, J. A.: Scand. J. Dent. Res., **85**, 387 (1977).
- Cohen, B., Colman, G. és Russel, R. R. B.: Br. Dent. J., **147**, 9 (1979).
- Coykendall, A. L.: J. Gen. Microbiol., **83**, 327 (1974).
- DePaola, P. E., Jordan, H. V. és Berg, J.: J. Dent. Res., **53**, 108 (1974).
- De Stoppelaar, J. D., König, K. G., Plasschaert, A. J. M. és van der Hoeven, J. S.: Arch. Oral Biol., **16**, 971 (1971).
- De Stoppelaar, J. D., van Houte, J. és Dirks, O. B.: Caries Res., **4**, 114 (1970).
- DiPersio, J. R., Mattingly, S. J., Higgins, M. L. és Stockman, G. D.: Infect. Immun., **10**, 597 (1974).
- Donoghue, H. D. és Tyler, J. E.: Arch. Oral Biol., **20**, 381 (1975).
- Drucker, D. B. és Werran, J.: Arch. Oral Biol., **24**, 965 (1980).
- Duchin, S. és van Houte, J.: Infect. Immun., **20**, 120 (1978).
- Durack, D. T., Gilliland, R. G. és Petersdorf, R. G.: Infect. Immun., **22**, 52 (1978).
- Ebisu, S., Kato, K., Kotani, S. és Misaki, A.: J. Bacteriol., **124**, 1489 (1975).
- Ebisu, S., Kato, K., Kotani, S., és Misaki, A.: J. Biochem., **78**, 879 (1975).
- Eduardsson, S.: Odontol. Revy, **21**, 153 (1970).
- Edwardsson, S. és Krasse, B.: Arch. Oral Biol., **12**, 1015 (1967).
- Eisenberg, A. D., Bender, G. R. és Marquis, R. E.: Arch. Oral Biol., **25**, 133 (1980).
- Ellen, R. P. és Gibbons, R. J.: Infect. Immun., **5**, 826 (1972).
- Emilson, C. G. és Westergren, G.: Scand. J. Dent. Res., **87**, 288 (1979).
- Evans, R. T., Baker, P. J., Coburn, R. A. és Genco, R. J.: J. Dent. Res., **56**, 559 (1977).
- Evans, R. T., Emmings, F. G. és Genco, R. J.: Infect. Immun., **12**, 293 (1975).
- Facklam, R. R.: Int. J. Syst. Bacteriol., **24**, 313 (1974).
- Ferreti, J. J. és Ward, M.: Antimicrob. Agents Chemother., **10**, 274 (1976).
- Figures, W. R. és Edwards, J. R.: Carbohydrate Res., **88**, 107 (1981).
- Fitzgerald, R. J.: Caries Res., **2**, 139 (1968).
- Fitzgerald, R. J. és Adams, B. O.: J. Clin. Microbiol., **1**, 239 (1975).
- Fitzgerald, R. J., Jordan, H. V. és Stanley, H. R.: J. Dent. Res., **39**, 923 (1960).
- Fitzgerald, R. J. és Keyes, P. H.: J. Am. Dent. Assoc., **61**, 9 (1960).
- Freedman, M., Birkhed, D. és Granath, K.: Infect. Immun., **21**, 17 (1978).
- Frostell, G., Keyes, P. H. és Larson, R. H.: J. Nutrit., **93**, 65 (1967).
- Germaine, G. R., Harlander, S. K., Leung, W. L. S. és Schachtele, C. F.: Infect. Immunol., **16**, 637 (1977).
- Germaine, G. R. és Schachtele, C. F.: Infect. Immun., **13**, 365 (1976).
- Gibbons, R. J.: In: Saliva and dental caries. Information Retrieval Inc., I. Kleinberg, S. A. Ellison és I. D. Mandel Eds. Washington, D. C. (1979).
- Gibbons, R. J. és Banghart, S.: Arch. Oral Biol., **12**, 11 (1967).
- Gibbons, R. J., DePaola, P. F., Spinell, D. M. és Skobe, Z.: Infect. Immun., **9**, 481 (1974).
- Gibbons, R. J. és Fitzgerald, R. J.: J. Bacteriol., **98**, 341 (1969).
- Gibbons, R. J. és Quershi, J. V.: Infect. Immun., **22**, 665 (1978).
- Gibbons, R. J. és Spinell, D. M.: In: (Ed) W. D. McHugh Dental plaque. Livingstone, Inc. Edinburgh (1970).
- Gibbons, R. J. és van Houte, J.: Ann. Rev. Microbiol., **29**, 19 (1975a).
- Gibbons, R. J. és van Houte, J.: Ann. Rev. Microbiol., **26**, 121 (1975b).
- Gjermo, P., Baastad, K. L. és Rølla, C.: J. Periodontal Res., **5**, 102 (1980).

- Gold, O. G., Jordan, H. V. és van Houte, J.: Arch. Oral Biol., **18**, 1357 (1973).
- Greer, S. B., Hsiang, W., Musil, G. és Zinner, D. D.: J. Dent. Res., 1594 (1971).
- Grenier, E. M., Eveland, W. C. és Loesche, W. J.: Arch. Oral Biol., **18**, 707 (1973).
- Guggenheim, B.: Helv. Odontol. Acta, **14**, 89 (1970).
- Guggenheim, B. és Burckhardt, J. J.: Helv. Odontol. Acta, **18**, 101 (1974).
- Guggenheim, B. és Haller, R.: J. Dent. Res., **51**, 394 (1972).
- Guggenheim, B., König, K. G., Mühlemann, H. R. és Regolati, B.: Arch. Oral Biol., **14**, 555 (1969).
- Guggenheim, B., Regolati, B. és Mühlemann, H. R.: Caries Res., **6**, 289 (1972).
- Guggenheim, B., Regolati, B., Rieth, P. és Weller, H. K.: Dtsch. Zahnärztl. Z., **30**, 611 (1975).
- Guggenheim, B. és Schroeder, H. E.: Helv. Odontol. Acta, **11**, 131 (1976).
- Gustafsson, B. E., Quensel, C. E., Lanke, L. S., Lundquist, C., Grahnen, H., Bonow, B. E. és Krasse, B.: Acta Odontol. Scand., **11**, 232 (1954).
- Hamada, S.: FEMS Microbiol. Lett., **5**, 141 (1977).
- Hamada, S. és Slade, H. D.: Microbiol. Rev., **44**, 331 (1980).
- Hamada, S., Kobayashi, Y. és Slade, H. D.: Microbiol. Immunol., **22**, 279 (1978c).
- Hamada, S., Masuda, N., Ooshima, T., Sobue, S. és Kotani, S.: Jpn. J. Microbiol., **20**, 33 (1976a).
- Hamada, S., Mizuno, J., Murayama, Y., Ooshima, T., Masuda, N. és Sobue, S.: Infect. Immunol **12**, 1415 (1976b).
- Hamada, S. és Ooshima, T.: J. Dent. Res., **54**, 140 (1975).
- Hamada, S., Ooshima, T., Torii, M., Imanishi, H., Masuda, N., Sobue, S. és Kotani, S.: Microbiol. Immunol., **22**, 301 (1978).
- Hamada, S. és Slade, H. D.: Infect. Immunol., **14**, 68 (1976).
- Hamada, S. és Slade, H. D.: Arch. Oral Biol., **24**, 399 (1979).
- Hamada, S., Tai, S. és Slade, H. D.: Infect. Immun., **21**, 213 (1978a).
- Hamada, S. és Torii, M.: Infect. Immun., **20**, 592 (1978).
- Hamada, S. és Torii, M.: J. Gen. Microbiol., **116**, 51 (1980).
- Hamada, S., Torii, M., Kotani, S., Masuda, N., Ooshima, T., Yokogawa, K. és Kotani, S.: Arch. Oral Biol., **23**, 543 (1978b).
- Hamada, S., Torii, M., Kotani, S. és Tsuchida, Y.: Infect. Immun., **32**, 364 (1981).
- Harder, E. J., Wilkowske, C. J., Washington II, J. A. és Ceraci, J. E.: Ann. Intern. Med., **80**, 364 (1974).
- Hardie, J. M. és Bowden, G. H.: J. Dent. Res., **55**, 166A (1976).
- Hay, D., Gibbons, R. J. és Spinell, D. M.: Caries Res., **5**, 111 (1971).
- Horodniceau, T., Delbos, F. és Chabbert, Y. A.: Ann. Microbiol. (Paris) **128A**, 205 (1977).
- Hughes, M. Machardy, S. M., Sheppard A. J. és Woods, N. C.: Infect. Immunol., **27**, 576 (1980).
- Ikedo, T., Otake, S., Hirasawa, M., Williams, K., Kiyoyno, H., McGhee, J. R. és Shiota, T.: Infect. Immun., **27**, 25 (1980).
- Inoue, M., Egami, T., Yokogawa, K., Kotani, H. és Morioka, T.: Agric. Biol. Chem., **39**, 1391 (1975).
- Janda, W. M. és Kuramitsu, H. K.: Infect. Immun., **14**, 191 (1976).
- Jordan, H. V. és DePaola, P. E.: Arch. Oral Biol., **22**, 193 (1977).
- Kelstrup, J., Funder-Nielsen, T. D. és Møller, E. N.: Acta Odontol. Scand., **31**, 249 (1973).
- Kelstrup, J. és Gibbons, R. J.: Arch. Oral Biol., **14**, 251 (1969).
- Kelstrup, J., Holm-Pederson, P. és Poulsen, S.: J. Den. Res., Scand. **86**, 93 (1978).
- Kelstrup, J., Richmond, S., West, C. és Gibbons, R. J.: Arch. Oral Biol., **15**, 1109 (1970).
- Keyes, P.: J. Am. Dent. Assoc. **76**, 1357 (1968).
- Klein, J. P. és Frank, R. M.: J. Biol. Buccale, **1**, 79 (1973).
- Köhler, B. és Bratthall, D.: Scand. J. Dent. Res., **86**, 35 (1978).
- Krasse, B.: Arch. Oral Biol., **11**, 429 (1966).
- Krasse, B. és Carlsson, J.: Arch. Oral Biol., **15**, 25 (1970).
- Kuramitsu, H. K.: Infect. Immunol., **10**, 227 (1974).
- Kuramitsu, H. K. és Ingersoll, L.: Infect. Immun., **20**, 652 (1978).
- Kuramitsu, H. K., Wondrack, L. és McGuinness, M.: Infect. Immun., **29**, 376 (1980).
- Larson, R. H.: In: Art and science of dental caries research R. S. Harris Ed. Acad. Press. Inc. N. Y. (1968).
- Lehner, T.: Br. Med. Bull., **31**, 125 (1975).
- Lehner, T., Caldwell, J. és Challacombe, S. J.: Arch. Oral Biol., **22**, 393 (1977).
- Lehner, T. Challacombe, S. J. és Caldwell, J.: Arch. Oral Biol., **13**, 911 (1975a).
- Lehner, T., Challacombe, S. J. és Caldwell, J.: Nature, **254**, 517 (1975b).
- Lehner, T., Challacombe, S. J. és Caldwell, J.: J. Dent. Res., **55**, 166C (1976).
- Lieberman, S., Coleman, E. és Bleiweis, A. S.: Infect. Immun., **31**, 808 (1981).

- Linke, H. A. B.: *J. Clin. Microbiol.*, **5**, 604 (1977).
- Linzer, R.: In: *Immunologic aspects of dental caries*. W. H. Bowen, R. J. Genco, T. C. O'Brien (Ed.), Inc., Washington, D. C. (1976).
- Linzer, R., Gill, K. és Slade, H. D.: *J. Dent. Res.*, **55**, 109A (1976).
- Linzer, R., Evans, R. T., Emmings, F. G. és Genco, R. J.: *Infect. Immun.*, **31**, 345 (1981).
- Little, W. A., Thomson, L. A. és Bowen, W. H.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **15**, 440 (1979).
- Lockwood, W. R., Lawson, L. A., Smith, D. L., McNeill, K. M. és Morrison, F. S.: *Ann. Intern. Med.*, **80**, 369 (1974).
- Loesche, W. J., Bradley, D. R. és Woolfolk, M. T.: *J. Dent. Res.*, **56**, 254 (1977).
- Loesche, W. J. és Grenier, E.: *J. Dent. Res.*, **55**, 87A (1976).
- Loesche, W. J. és Korman, K. S.: *Arch. Oral Biol.*, **21**, 551 (1976).
- Loesche, W. J., Murray, R. J. és Mellberg, J. R.: *Caries Res.*, **7**, 283 (1973).
- Loesche, W. J., Rowan, J., Straffon, L. H. és Loos, P. J.: *Infect. Immun.*, **11**, 1252 (1975).
- Loesche, W. J. és Straffon, L. H.: *Infect. Immun.*, **26**, 498 (1979).
- Loesche, W. J., Svanberg, M. L. és Pape, H. R.: *J. Dent. Res.*, **58**, 1765 (1979).
- Loesche, W. J., Syed, S. A., Murray, R. J. és Mellberg, J. R.: *Caries Res.*, **9**, 139 (1975).
- Long, L. és Edwards, J.: *Carbohydr. Res.*, **24**, 216 (1972).
- Mäkinen, K. K.: *Int. Dent. J.*, **22**, 363 (1972).
- Masuda, N., Tsutsumi, N., Sobue, S. és Hamada, S.: *J. Clin. Microbiol.*, **10**, 497 (1979).
- Maynard, M. T. és Kuramitsu, H. K.: *Infect. Immun.*, **23**, 873 (1979).
- McCabe, M. M., Hamelik, R. M. és Smith, E. E.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **78**, 273 (1977).
- McCabe, M. M. és Smith, E. E.: *Infect. Immun.*, **7**, 829 (1973).
- McCabe, M. M. és Smith, E. E.: In: *Immunological aspects of dental caries*. W. H. Bowen, R. J. Genco (Ed). Information Retrieval Inc., Washington, D. C. (1976).
- McGhee, J. R., Michalek, S. M., Webb, J., Navia, J. M., Rahman, A. F. R. és Legler, D.: *J. Immunol.*, **114**, 300 (1975).
- Melvaer, K. L., Helgeland, K. és Rölla, G.: *Arch. Oral Biol.*, **19**, 589 (1974).
- Mesteczky, J., McGhee, J. R., Arnold, R. R., Michalek, S. M., Prince, S. J. és Babb, J. L.: *J. Clin. Invest.*, **61**, 731 (1978).
- Michalek, S. M., McGhee, J. R. és Babb, J. L.: *Infect. Immun.*, **19**, 217 (1978).
- Michalek, S. M., McGhee, J. R., Mesteczky, J., Arnold, R. R. és Bozzo, L.: *Science*, **192**, 1238 (1976).
- Michalek, S. M., McGhee, J. R., Shiota, T. és Devenyns, D.: *Infect. Immun.*, **15**, 466 (1977).
- Miller, C. H. és Kleinman, J. L.: *J. Dent. Res.*, **53**, 427 (1974).
- Minah, G. E. és Loesche, W. J.: *Infect. Immun.*, **17**, 43 (1977b).
- Minah, G. E. és Loesche, W. J.: *Infect. Immun.*, **17**, 55 (1977a).
- Montville, T. J., Cooney, C. L. és Sinskey, A. J.: *Infect. Immun.*, **18**, 629 (1977).
- Mukasa, H. és Slade, H. D.: *Infect. Immun.*, **8**, 555 (1973).
- Mukasa, H. és Slade, H. D.: *Infect. Immun.*, **9**, 419 (1974).
- Mychajlonka, M., McDowell, T. D. és Shockman, G. D.: *Antimicrob. Agents and Chemother.*, **17**, 572 (1980).
- Navia, J. M.: *Animal models in dental research*. University of Alabama Press, University, Ala. (1977).
- Navia, J. M. és Lopez, H.: *J. Dent. Res.*, **56**, 222 (1977).
- Newman, M. G. és Socransky, S. S.: *J. Periodontal Res.*, **12**, 120 (1977).
- Nisizawa, T., Imai, S., Akada, H., Hinoide, M. és Araya, S.: *Arch. Oral Biol.*, **21**, 207 (1976).
- Ono, K., Nuessle, D. W. és Smith, E. E.: *Carbohydrate Res.*, **88**, 119 (1981).
- Orland, F. J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **78**, 285 (1959).
- Ørstavik, D., Kraus, F. W. és Henshaw, L. C.: *Infect. Immun.*, **9**, 794 (1974).
- Osugi, T., Shibata, H., Inoue, M. és Morioka, T.: *J. Dent. Health (Jpn)*, **24**, 365 (1974).
- Perch, B., Kjems, E. és Ravn, T.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **82**, 357 (1974).
- Peros, W. J. és Gibbons, R. J.: *Infect. Immun.*, **32**, 111 (1981).
- Pollock, J. J., Iacono, V. J., Bicker, H. G., MacKay, B. J., Katona, L. J. és Taichman, L. B.: In: *Proceedings: Microbiol Aspects of Dental Caries* H. M. Stiles, W. J. Loesche és T. C. O'Brien (Ed). Information Retrieval Inc., Washington D. C. (1976).
- Qureshi, J. V., Goldner, M., le Riche, W. H. és Hargreaves, J. A.: *Caries Res.*, **11**, 141 (1977).
- Ritz, H. L.: *Arch. Oral Biol.*, **12**, 1561 (1967).
- Rogers, A. H.: *Arch. Oral Biol.*, **20**, 853 (1975).
- Rogers, A. H.: *Arch. Oral Biol.*, **21**, 243 (1976).
- Rogers, A. H., van der Hoeven, J. S. és Mikx, F. H. M.: *Arch. Oral Biol.*, **23**, 477 (1978).
- Rölla, G.: In: *Microbial aspects of dental caries* H. M. Stiles, W. J. Loesche és T. C. O'Brien (Ed). Information Retrieval Inc., Washington, D. C. (1976).

- Rölla, G.: *Caries Res.*, **11** (Suppl. 1), 243 (1977a).
 Rölla, G.: *Swed. Dent. J.*, **1**, 241 (1977b).
 Rölla, G., Bonesuol, P. és Opermann, R.: In: *Saliva and dental caries*. I. Kleinberg, S. A. Ellison, és I. D. Mandel (Ed). Information Retrieval Inc., Washington, D. C. (1979).
 Russel, R. R. B.: *J. Gen. Microbiol.*, **114**, 109 (1979).
 Russel, R. R. B.: *J. Gen. Microbiol.*, **118**, 383 (1980).
 Russel, R. R. B. és Colman, G.: *Arch. Oral Biol.*, **26**, 23 (1981).
 Russel, M. W., Bergmeier, L. A., Zanders, E. D. és Lehner, T.: *Infect. Immun.*, **28**, 486 (1980).
 Russel, M. W., Challacombe, S. J. és Lehner, T.: *Immun.*, **40**, 97 (1980).
 Schachtele, C. F., Germaine, G. R. és Harlander, S. K.: *Infect. Immun.*, **12**, 934 (1975a).
 Schachtele, C. F., Staat, R. H. és Harlander, S. K.: *Infect. Immun.*, **12**, 309 (1975b).
 Scherp, H. W.: *Science*, **173**, 1199 (1971).
 Schmalz, G.: *Zahnärztliche Welt und Reform*, **88**, 263 (1979).
 Schuster, G. S., Morse, P. K. és Dirksen, T. R.: *Caries Res.*, **12**, 28 (1978).
 Shklair, I. L. és Keene, H. J.: *Arch. Oral Biol.*, **19**, 1079 (1974).
 Shklair, I. L. és Keene, H. J.: In: *Microbial aspects of dental caries* (Ed). Information, Retrieval Inc., Washington, D. C. (1976).
 Simonson, L. G. és Jackola, D.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **16**, 9 (1979).
 Simonson, L. G. és Reiher, D. A.: *Arch. Oral Biol.*, **26**, 143 (1981).
 Slade, H. D.: In: *Immunological aspects of dental caries*. W. H. Bowen, R. J. Genco és T. C. O'Brien (Ed). Information Retrieval Inc., Washington, D. C. (1976).
 Slade, L. D.: In: *Microbiology*. 1977. American Society for Microbiology D. Schlessinger (Ed). Washington, D. C. (1977).
 Slade, L. D.: In: *Infective endocarditis*, American Heart Association Monograph no. 52, E. L. Kaplan és A. V. Taranta (Ed). American Heart Association, Dallas (1978).
 Slots, J.: *J. Dent. Res.*, **84**, 1 (1977a).
 Slots, J.: *J. Dent. Res.*, **85**, 114 (1977b).
 Smith, D. J., Taubman, M. A. és Ebersole, J. L.: *Infect. Immun.*, **26**, 82 (1979).
 Spinell, D. M. és Gibbons, R. J.: *Infect. Immun.*, **10**, 1448 (1974).
 Staat, R. H. és Schachtele, C. F.: *Infect. Immun.*, **9**, 467 (1974).
 Strechfuss, J. L., Perkins, D., Horton, I. M., Brown, L. R., Dreizen, S. és Graves, L.: *J. Dent. Res.*, **59**, 151 (1980).
 Tanzer, J. M.: *Infect. Immun.*, **25**, 526 (1979).
 Tanzer, J. M., Slee, A. M. és Kamay, B. A.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **12**, 721 (1977).
 Tanzer, J. M., Slee, A. M., Kamay, B. és Scheer, E. R.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **15**, 408 (1979).
 Taubman, M. A. és Smith, D. J.: *Infect. Immun.*, **9**, 1079 (1974).
 Taubman, M. A. és Smith, D. J.: *J. Immunol.*, **118**, 710 (1977).
 Thompson, L. A., Little, W. és Hageage, G. J.: *J. Dent. Res.*, **55**, 80A (1976).
 Tinanoff, N., Tanzer, J. M. és Freedman, M. L.: *Infect. Immun.*, **21**, 1010 (1978).
 Trautner, K. és Felgenhauer, B.: *Caries Res.*, **13**, 1 (1979).
 Van der Hoeven, J. S.: *Arch. Oral Biol.*, **21**, 431 (1976).
 Van de Rijn, I., Bleiweis, A. S. és Zabriskie, J. B.: *J. Dent. Res.*, **55**, C59 (1976).
 Van Houte, J. és Upeslaci, V. N.: *J. Dent. Res.*, **55**, 216 (1976).
 Van Houte, J., Upeslaci, V. N., Jordan, H. V., Skobe, Z. és Green, D. B.: *J. Dent. Res.*, **55**, 202 (1976).
 Vass, Z. és Bánoczy, J.: *Fogorvosi Szle.*, **69**, 65 (1976).
 Walker, J.: *Infect. Immun.*, **31**, 61 (1981).
 Wenham, D. G., Hennessey, T. D. és Cole, J. A.: *J. Gen. Microbiol.*, **114**, 117 (1979).
 Wu-Yuan, C. D., Tai, S. és Slade, H. D.: *Adv. Exp. Med. Biol.*, **107**, 737 (1978).
 Wu-Yuan, C. D., Tai, S. és Slade, H. D.: *Infect. Immun.*, **23**, 600 (1979).
 Yamamoto, T., Imai, S., Nisizawa, T. és Araya, S.: *Arch. Oral Biol.*, **20**, 389 (1975).
 Yost, K. G. és VanDemark, P. J.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **35**, 920 (1978).
 Zinner, D. D., Jablon, J. M., Aran, A. P. és Saslaw, M. S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **118**, 766 (1965).

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója. Műszaki szerkesztő: Sándor István
A kézirat nyomdába érkezett: 1981. VI. 29. — Terjedelem: 11,9 (A/5) ív

82.9798 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György



TARTALOMJEGYZÉK

<i>Kulin László: Az atrophias és dekomponált csecsemők optimális életfolyamatainak organizátora, bioregulátora a komfort klímamiliő</i>	3
<i>Ralovich Béla: A magyarországi emberi listeriosis esetek tanulságai</i>	15
<i>Török Tamás, Vizi E. Szilveszter, Magyar Kálmán és Knoll József: Az elektrogén Na⁺-pumpa szerepe az adrenalin elektrofiziológiai hatásaiban tengeri malac Taenia Coli simaizmon</i>	33
<i>Antoni F. András, Makara B. Gábor és Rappay György: Szomatotropin elválasztást serkentő anyag a mediobasalis hypothalamusban</i>	49
<i>Bodó Miklós, Szentirmay Zoltán, Sugár János, Bak Mihály és Svastits Egon: Biometriai adatok szerepe az emlőmegbetegedések aspirációs cytológiai vizsgálatában</i>	65
<i>Bánóczy Jolán, A caries etiopatogenezisének kérdései és a prevenció mai állása</i>	81
<i>Nász István és K. Nász Ildikó: A mikrobák szerepe a caries etiológiájában és a mikrobiológiai védekezés lehetőségei</i>	115

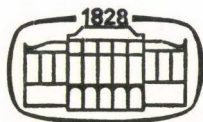
Megjelent: 1982. III. 2.

SZERKESZTI: KNOLL JÓZSEF

32.

KÖTET

A MAGYAR
TUDOMÁNYOS
AKADÉMIA
V. ORVOSI
TUDOMÁNYOK
OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI



AKADÉMIAI KIADÓ, 1981

3-4.

SZÁM

ORVOSTUDOMÁNY

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztályának
Közleményei

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

BABICS ANTAL, DONHOFFER SZILÁRD, GEGESI KISS PÁL,
KERPEL-FRONIUS ÖDÖN, LAPIS KÁROLY, NÁSZ ISTVÁN, PETRÁNYI GYULA,
PETRI GÁBOR, RADNÓT MAGDA

FŐSZERKESZTŐ

KNOLL JÓZSEF

SZERKESZTŐ

KNOLL BERTA

SZERKESZTŐSÉG: 1445 BUDAPEST, NAGYVÁRAD TÉR 4. SOTE GYÓGYSZERTANI INTÉZET
KIADÓHIVATAL: 1363 BUDAPEST, ALKOTMÁNY UTCA 21.

Az Orvostudomány változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Négy füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

Az Orvostudományban az Osztály rendezvényein elhangzott előadások, az Osztály tagjainak eredeti vagy összefoglaló közleményei, továbbá az MTA saját intézeteinek közleményei jelennek meg. Kéziratok a következő címre küldendők:

Orvostudomány

1445 Budapest, Nagyváradi tér 4.

A közlésre el nem fogadott kéziratokat a szerkesztőség lehetőleg visszajuttatja a szerzőhöz, de felelősséget a beküldött kéziratok megőrzéséért vagy továbbításáért nem vállal.

Az Orvostudomány előfizetési ára kötetenként 100 forint. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (1363 Budapest, Alkotmány u. 21. Pénzforgalmi jelzőszámunk 215-11488), külföldre a KULTURA Külkereskedelmi Vállalatnál (1389 Budapest Postafiók 149. Pénzforgalmi jelzőszám: 218-10 990) vagy annak külföldi képviselőinél és bizományosainál.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztálya a következő idegen nyelvű folyóiratokat adja ki:

1. *Acta Chirurgica*,
2. *Acta Medica*,
3. *Acta Microbiologica*,
4. *Acta Morphologica*,
5. *Acta Paediatrica*,
6. *Acta Physiologica*.

E lapok hivatottak a magyar orvostudomány eredményeinek legjavát a külfölddel megismertetni.

A cikkek orosz, német, angol vagy francia nyelven jelennek meg a szerző kívánsága szerint, összefoglaló pedig további egy, ill. két nyelven. A dolgozatot magyar vagy a megfelelő idegen nyelven a következő címre kell beküldeni:

Acta Chirurgica szerkesztősége, 1082 Budapest, Üllői út 78/b.

Acta Medica szerkesztősége, 1083 Budapest, Szigony u. 43.

Acta Microbiologica szerkesztősége, Országos Közegészségügyi Intézet,
1097 Budapest, Gyáli út 4.

Acta Morphologica szerkesztősége, Szövet- és Fejlődéstani Intézet,
1091 Budapest, Üllői út 93.

Acta Paediatrica szerkesztősége, 1083 Budapest, Bókay J. u. 53.

Acta Physiologica szerkesztősége, 7642 Pécs, Rákóczi u. 80. Élettani Intézet.

A LÉZER BIOMEDIKÁLIS HATÁSAIRA VONATKOZÓ VIZSGÁLATOK ÉS EREDMÉNYEK*

MESTER ENDRE, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1981. VII. 6.

Századunk egyik legnagyobb tudományos felfedezése a lézer. A biológiai kutatás és az orvosi alkalmazás területein is új, szinte beláthatatlan lehetőségeket jelent. A vonatkozó irodalmi adatoknak még vázlatos ismertetése is meghaladná a közlemény kereteit, ezért csak a saját munkatársakkal együtt végzett kísérletes és klinikai munkánk eredményeiről szeretnék röviden beszámolni a következőkben.

1. A *Kísérletek* először a klinika impulzus üzemű rubinlézer készülékével, majd He—Ne, ill. Argonion folyamatos üzemű gázlézerrel történtek és 15 különféle biológiai rendszerben, a lézereffektus vizsgálatára irányultak.

1.1. Vizsgáltuk a rubinlézer hatását a leukociták baktérium (staph. pyog. aureus) fagocitozisára. A fehérvérsejteket részben emberi keringő heparinos vérből ülepítéssel, részben patkányok hasüregéből előzetes bouillon-oltással nyertük. Kísérleteinkhez ülepített natív sejteket használtunk. A fagocitozist *Ludány és Vajda* (Mester és mtsai 1971) módszere szerint határoztuk meg. Megállapítottuk, hogy a fehérvérsejtek baktérium-fagocitozisát $0,05 \text{ J/cm}^2$ beeső energia sűrűség (BES) tetemesen fokozza, míg $2-4,0 \text{ J/cm}^2$ kifejezetten gátolja. Beigazolódott továbbá, hogy a methylenkék és Janus B zöld festékelőzet vizsont felfüggeszti. Megállapítottuk, hogy a natív fehérvérsejtekre sorozatosan alkalmazott kis BES-ek kumulálódva, gátló nagy energiaként hatnak, az *Arndt—Schulz* féle biológiai alaptörvénynek megfelelően.

1.2. Ezt a hatást jórészen ferment-effektusnak tartottuk. Erre utalt — mások eredményei mellett — a leukociták kataláz-aktivitásának változása is. Vizsgálatainkban különböző BES lézersugárzásnak tettük ki patkány-leukociták megfelelően előkészített mintáit. Utána *Frenyó* (Mester és mtsai 1971) módszere szerint megmértük azoknak a kataláz-aktivitását és azt tapasztaltuk, hogy a $0,05 \text{ J/cm}^2$, de különösen az 5 J/cm^2 BES fokozza, az 50 J/cm^2 BES pedig csökkenti az aktivitást a kezeletlen kontrollhoz képest.

*A Központi Fizikai Kutató Intézet, a Magyar Optikai Művek és a Számítástechnikai Automatizálási Kutató Intézet támogatásával készült munka. .

1.3. Vizsgáltuk továbbá rubinlézer *in vitro* hatását *Ehrlich* ascitestumor növekedésére (Mester és mtsai 1971). A daganat növekedését s a daganatsejtek mitosis-indexét, elektronmikroszkópos képét és az állatok túlélését viszonyítottuk azonos donortól származó, de nem-sugarazott daganatsejtekkel inokulált kontrollcsoporthoz. Hat kísérletsorozatban a sugarazott sejtekkel beoltott állatok testsúlya 10–16%-kal, a daganatsejtek száma 19–30%-kal haladta meg a kontrollcsoportét. A különbség három sorozatban bizonyult magasan szignifikánsnak. A 10 egérből álló csoportban a sugarazott sejtek inokulálása után a túlélés rövidebbnek bizonyult, mint az azonos állatot tartalmazó kontrollcsoportban.

1.4. A kis energiájú sugárzásnak fokozó, a nagyobbak gátló hatását tapasztaltuk C₅₇Bl és fehér egerek szőrének növekedésében is (Mester és mtsai 1971). 3–5 héten át adagolt heti 1 J/cm² BES (rubin) a szőrnövekedést fokozta, de a 10–11. sugárzás után gátlás lépett fel. Az ismételten alkalmazott kis adagok jelen esetben is kumulálódva gátlást eredményeztek. A frakcionáltan alkalmazott sugárzások biológiai hatása szummálódott, akkor is, ha a frakcionálást időben elhúzva alkalmaztuk. Hosszabb kezelés után a szőrtüszőkön szövettanilag gyulladásos, majd atrofiás elváltozások keletkeztek. Tizenöt kezelés után a hám egyes részei szélesedtek a bazális sejtek burjánzása következtében, ami már talán preblasztomatozisos jelenségnek fogható fel, de 30 besugárzás után ez már atrofiába ment át, az effektusok szummálódása következtében. Ezen idő alatt egyes állatok belső szerveiben is mutatkoztak elváltozások. Például a májban több rétegre terjedő, tok-alatti koagulációs sejtnekrozisok. Három egérben az elülső hasfal felőli vékonybélfalban keletkezett elhalás és következményes peritonitis. *Fine* és *mt* (1965) és mások vizsgálataiból ismeretes, hogy a máj és a belek érzékenyek direkt, nagyenergiájú lézer behatására, de, hogy ilyen kisenergiájú impulzusok szummálódása folytán az ép bőrön keresztül is elhalások jöhetnek létre az elgondolkodtató és fontosnak látszik ennek a további alaposabb tisztázása.

1.5. Fehér egerek hátán műviileg létrehozott 10 mm átmérőjű kerek teljes bőrhiány gyógyulása rubinlézer-sugár hatására jelentősen meggyorsul (Mester és mtsai 1969). Valószínű, hogy a sugár olyan ingert jelent, ami a sebszéleken és a seb alapján elhelyezkedő sejtek aktivitását fokozza, az oszlások számát növeli és a sarjszövet képződését gyorsítja. Mikroszkópos vizsgálattal a kezelt seb területén az oszló sejthalakok száma nagyobb volt és a seb telődése gyorsabb ütemben haladt. A stimuláló hatás akkor érvényesült legjobban, ha a kezelést hetenként kétszer, összesen négy alkalommal végeztük, és egy-egy sugárzáskor 1,1 J/cm² BES-t alkalmaztunk.

1.6. Tekintve, hogy a bélnyálkahártya sugárzásokkal szemben igen érzékeny, vizsgálat tárgyává tettük a rubinlézer-sugár hatását — *in situ* — a bél-mucosa mikromotilitására, ill. a bélbolyhok mozgására (Mester és mtsai 1971). Megállapítottuk, hogy a kisebb energia (1–3 J/cm² a bélbolyhok auto-

mációs mozgását fokozza, míg ennél nagyobb gátolja, sőt meg is szünteti. Körülbelül 7 J/cm^2 BES-ű sugár alkalmazása után már destruktív jelek mutatkoznak. Valószínűnek tartjuk, hogy a sugárzásnak az automáciát fokozó hatása a ganglionok közvetítésével történik.

1.7. Vizsgáltuk a rubinlézer hatását az ereződést elősegítő patkány-mellékvese összkivonattal kezelt házinyulak szaruhártyáin (Mester és mtsai 1971). A megfigyeléseinket 18 nyúlból nyert kéthetes kísérleti anyagon, lupe-nagyítással, makroszkópos preparátumokon és az ezekből készített szöveti metszeteken tettük. Kisebb BES-ben ($1-3 \text{ J/cm}^2$) a lézer a mellékvese összkivonat ereződést elősegítő degeneratív jellegű hatását kvalitatíve és quantitátíve is csökkentette. Nagyobb BES (5 J/cm^2) gyulladás, fekélyképződés és perforáció mellett quantitátíve fokozta. A roncsoló adagú lézersugárnak távolhatása is van, mivel az ellenoldali — csak mellékvese összkivonattal kezelt — kontrollszemek szaruhártyájának érterületét is növelte.

1.8. A $0,05$ és 26 J/cm^2 közötti BES tartományban a rubinlézer-sugárnak a haemoglobin-szintézisre gyakorolt hatását *in vitro* besugárzott shortterm patkány csontvelőkultúrákon figyeltük. Paralel tenyészetekben külön követtük a hem- és globinszintézis alakulását ^{59}Fe , ill. ^{14}C glycine (Amersham) inkorporáció-mérésével. Alacsony BES tartományban a hem-szintézis jelentősen fokozódott, majd magasabb értékeknél gátlódásba hajlott át, a globinszintézisben kezdeti kisfokú csökkenés után ugyancsak látszott emelkedés, ez végig mérsékelt maradt, és főleg azoknál az értékeknél jelentkezett, ahol a hem-szintézisben már gátlódás volt. A haemoglobin két komponensének eltérő fokú szintézise, feltehetően, a kétféle fehérje különböző mértékű energiaabszorpciójával hozható összefüggésbe (Mester és mtsai 1971).

1.9. *E. coli* CR 54 tenyészetben 1 J/cm^2 BES hatására exogen fénystabilizátor (methylenkék) jelenlétében a relatív sejtszám — a kontrollhoz viszonyítva — jelentősen emelkedett. Nagy (120 J/cm^2) BES-el kezelt baktériumtenyészetben a túlélő sejtek száma az alkalmazott BES-el párhuzamosan csökkent. A sugárzást túlélő baktériumsejtek sokkal kisebb kolóniákat képeztek, mint a kontrollsejtek, és azok átlagmérete csökkent a BES növelésével, ami nyilvánvalóan annak a következménye, hogy ezeket a kolóniákat subletálisan sérült baktériumsejtek alakították ki (Mester és mtsai 1973).

Azonos feltételek mellett megismételve a kísérleteket, a DNS mennyiségi változását mértük a ^{14}C jelzett timidin inkorporációja alapján. Radioaktív ribonukleinsav-prekursor felvételének mérése alapján kitűnt, hogy kis BES hatására az *E. coli*-sejtek fokozott mértékben inkorporálják a jelzett uridint, ami az RNS szintézis stimulálását tükrözi.

1.10. A lézer biológiai hatásának megközelítésére a sugárzásra különösen érzékeny két tesztobjektumot választottunk:

- a) Kutyakísérletben a bélnyálkahártya mikromotilitása kis BES-re (2 J/cm^2) átmenetileg fokozódik. Ezt a hatást az előzetesen parenterálisan

adott AET (AET: aminoacetyl-thiouronium) felfüggeszti vagy erősen mérsékeli.

- b) A lézersugár serkentő, ill. gátló hatását az AET a leukociták baktérium-fagocitozisanál is mérsékeli. A nevezett anyag a tiol-fermentek SA gyökét védi a károsító sugárhatással szemben (Mester 1971).

1.11. Újabb vizsgálataink szerint rubinlézer alkalmazásával tengerimalac ileum *Auerbach*-plexusából fokozott acetylcholin-release (felszabadulás) érhető el. Megítélésünk szerint ez is stimulatív effektus (Vizi és mtsai 1977).

1.12. A lézersugárzás és anti-timocita szérums kezelés hatása egér bőr-homotranszplantatum túlélésére tulajdonképpen modellkísérlet volt (Naményi és mtsai 1975). Klinikai jelentőségét az adja meg, hogy kiterjedt égési sebek kapcsán, amikor idegen bőr szabad átültetése válik szükségessé, nem közömbös, hogy a transzplantatum meddig életképes, meddig nyújt védelmet a súlyos égést elszenvedett sérültek folyadék és ionvesztésének gátlásában.

Transzplantátumként beltenyészett törzsből származó him CBA egerek farokbőrét használtuk. A recipiens állatok 20–25 gr-os him random Swiss albino egerek voltak. A lézerbesugárzást folyamatos üzemi, 20 mW teljesítményű He–Ne gázlézerrel, fókuszálatlan, merőlegesen beeső, azonos energia sűrűségű sugárral végeztük.

Az anti-timocita szérumskezelés a transzplantálás utáni 2. és 5. napon i. p. 0,5–0,5 ml anti-timocita szérumsal (ATS) történt. Az ATS-t 10–11 napos him Swiss egerek timocitáival nyulakban termeltük. Az ATS hatásosságát a túlélés fokozódásával mértük.

Az alkalmazott lézersugár önmagában csak kismértékben fokozta a transzplantatum túlélését. A csak ATS-sel kezelt állatok túlélési ideje a kontrollhoz képest 56,2%-kal nőtt meg. Ez a hatás lézerkezelés eredményeképpen további 28,5%-kal nagyobb lett. Az MST (mean survival time) tehát az ATS és lézer együttes alkalmazásával 84,7%-kal volt nagyobb, mint a kontrollonál.

Irodalmi adatok szerint égési sebek kezelésében újabban alkalmazzák az immunszuppresszió és allo-, valamint xenograft transzplantáció kombinációját. A hatásos immunszuppresszív anyagok azonban a szervezet fertőzéselleni védekezését is rontották, ami égési sérülteknél különösen veszélyes, még antibiotikumok mellett is.

Kis energiájú lézerbesugárzás és immunszuppresszív kezelés együttes alkalmazása azonban új lehetőségeket jelenthet allo-, ill. xenograft-transzplantáció esetében.

Kísérleteink alapján tehát, ha az eredmények összetevőt egyelőre nem is tisztáztuk biztosan, annyit megállapíthattunk, hogy egéren végzett allo-transzplantáció esetében az anti-timocitaszérums kezelés és lézerbesugárzás együttes alkalmazásával az allotranszplantatum hosszabb túlélését lehet elérni, mint ATS vagy lézerbesugárzás egyedüli alkalmazásával.

1.13. Limfocita transzformáció változása lézersugárzás hatására (Mester

és mtsai 1974). A limfocita transzformációs-teszt a celluláris immunreakció vizsgálatának specifikus módszere a szenzibilizáció *in vitro* kimutatására. Ugyanakkor bizonyos mitogen anyagok nem-specifikusan is képesek a limfocitákat nagy blasztos sejtekké átalakítani, amikor a morfológiai változásokkal együtt a sejtanyagcserében is változások következnek be a DNS és RNS szintézis fokozódása tekintetében. Emberi limfocitákban a phytohaemagglutinin (PHA) stimulálására megindul a nukleinsavak de novo szintézise és az említett transzformáció kitűnően mérhető radioaktív purinok, pirimidinek beépülése alapján, mert ezek az értékek a DNS-t szintetizáló sejtek mennyiségét tükrözik.

Ebben a munkában a lézersugárzás hatását vizsgáltuk PHA-val stimulált emberi limfocitákra, radioaktív timidinnek a DNS-be történő beépülés mérésével.

Mikroszkópos és folyadékszcintillációs méréseinkből egyaránt kitűnt, hogy nem-stimulált limfocitatenyészetek esetében sem a kontrollban, sem a lézerrel kezelt tenyészetekben sejtszaporulatot és blasztképződést regisztrálni nem lehetett. A PHA-val stimulált limfocitatenyészetekben az irodalmi adatokkal egyezően, 60–80%-ban sikerült mikroszkóposan blasztképződést kimutatni. A blasztképződés tükrében a PHA-val stimulált és lézerrel kezelt tenyészetben összehasonlítva a kezeletlen, de stimulált sejtekkel, mintegy 20%-ban pozitív különbséget, blasztképződés fokozódást lehetett megfigyelni. Az 1 J/cm²-es rubinlézer energia kiszolgáltatása esetén a PHA-val stimulált limfociták DNS szintézisének rátája többszöröse a kezeletlenekének. A nem-stimulált limfociták esetében a lézerkezelés önmagában hatástalannak bizonyult.

Tekintettel arra, hogy a nem-stimulált limfocitatenyészetekben a lézerkezelés hatástalan maradt, úgy tűnik, hogy adott körülmények között az alkalmazott lézerenergia nem közvetlenül a limfociták metabolizmusára fejt ki serkentő hatását, hanem azon faktorok egyikére vagy többjére van hatással, amelyek a stimulációt indukálják.

Gondolom, hogy ez — *ceteris paribus* — vonatkozik az előbbi kísérlet-sorozatra is és mindkettő ígéretes kezdetnek látszik a lézer feltehető immunológiai hatásának a kutatása szempontjából.

1.14. Az immunszuppresszív hatás tisztázására vizsgáltuk még a lézer közvetlen befolyását a T és B limfocitákra. Rubin, He—Ne és Argonion lézert használtunk és megállapítottuk, hogy a jelenség függ a beeső energiától, a lézer teljesítményétől és az alkalmazott fény hullámhosszától. Alacsony BES tartományban (0,5–1 J/cm² az impulzus és folyamatos üzemű lézer kombinációjával, az argonion 488 nm, valamint a He—Ne 632 nm hullámhosszával érhető el a legkedvezőbb eredmény (Mester és mtsai 1978).

1.15. Ugyancsak az immunszuppresszív effektus vonatkozásában összehasonlítottuk a monokromatikus polarizált és nem-polarizált normálfény,

valamint a lézerefény hatását (Mester és mtsai 1978). A He—Ne gázlézer 632 nm, lineárisan polarizált, 50 mW teljesítményű volt. Az inkoherens fényforrás halogénlámpa volt, hidegfénytükör és megfelelő filterek mellett, azonos teljesítmény, hullámhossz és BES alkalmazásával. Eredményeink szerint az inkoherens fény hatása a lézeréhez viszonyítva 0,74% volt. Megfelelő síkú plan-polarizációval azonban 80%-os hatásfok volt elérhető. Hogy a két polarizált fényforrás közötti 20%-os különbség hogyan magyarázható, ahhoz további vizsgálatok szükségesek.

2. A sebgyógyulás stimulálása

2.1. Klinikai eredmények: Kedvező kísérleti eredményeink alapján 1971-ben kezdtünk foglalkozni nehezen vagy egyáltalán nem gyógyuló emberi sebek, ill. fekélyek kezelésével és a sebgyógyulás lézerrel való befolyásolhatóságának kérdésével. A sebgyógyulás folyamatának molekuláris szinten való kutatása az utóbbi 20 év biokémiai, autoradiografiai, enzimhisztokémiai és elektronmikroszkópos vizsgáló módszereinek kifejlődése által vált lehetővé. Mikroszkóposan gyulladás, proliferáció és reorganizáció jelentkezik. Ezek a sebgyógyulás egyes stádiumait jelentik. Az első kettő a gyulladásos és proliferációs fázis a granulációs szövet kialakulásával jár együtt, a harmadikra pedig egyrészt a kontrakció, másrészt a hegyszövet „megérése” a jellemző. A

Az esetek megoszlása aetiológia szerint

	Gyógyult	Javult	Nem javult
1. Mechanikus eredetű bőrfekély	18	3	
2. Égés után nem gyógyuló bőrfekély	15	2	
3. Radionekrozis röntgen + elektrokoagulációs tumorkezelés után	15	6	2
4. Lypodystrophia diabetica	6	3	1
5. Trofik sebgyógyulási zavar	18	2	1
6. Hosszú ideje fennálló varicosus lábszárfekély	38	3	
7. Ismétlődő orbánc utáni makacs fekély	8	3	
8. Postthrombotikus fekély	57	30	23
9. Decubitus	15		
10. Postoperatív sebgyógyulási zavar	26		2
11. Bőrnekrozis kumarinkezelés következtében	6		
12. Bőrnekrozis fertőzés következtében	16		1
13. Erosio portionis uteri	4		
14. Ulc. interstitialis vesicae urin. (fiberoptikával)	4	2	
15. Allergiás vasculitis	4	1	
	250	55	30

Kezelés: hetenként $2 \times 4 \text{ J/cm}^2$ a seb egész területére He—Ne (50 mW), ill. Argonion gázlézerrel (100 mW).

Átlagos gyógytartam: 12—16 hét

sérülés utáni korai fázis jellegzetes változásait követően később jelennek meg a fibroblasztok. Az általuk termelt kollagen nagy húzószilárdságával biztosítja és adott esetben pótolja a sebzés következtében beállott szövetdefektust.

Saját tapasztalataink olyan fekélyekre, ill. nemgyógyuló sebekre vonatkoznak, amelyek a szokásos therapiás eljárásokra — a plasztikai műtéteket is beleértve — nem gyógyultak. A kezeléseket eleinte He—Ne (50 mW), az utóbbi 40 esetben argonion lézerrel (488 nm hullámhossz, 100 mW) végeztük és eredményeinket aetiológiai csoportosításban a táblázatban mutatjuk be.

Illusztrációképpen csak két esetet szeretnénk röviden ismertetni a következőkben:

ad 3. 1. eset: 67 éves férfi beteg

Négy éve a jobb lateralis boka mögött radionekrozis, ami melanoma miatti műtét + röntgenkezelés (100 Gy) után jött létre. Lézerkezelés (He—Ne 50 mW, 4 J/m²) 21 alkalommal. Az eredmény az 1—4. felvételeken követhető.

ad 11. 2. eset: 56 éves nőbeteg

Pyelotomia után 8 nappal thrombozis lépett fel a bal combján és pulmonális emboliára gyanús attackok jelentkeztek. Kumarinkezelést kezdtünk és ennek következtében a hetedik napon kiterjedt bőrelhalás lépett fel a jobb lumbalis tájon. A nekrotikus rész eltávolítása után, az előbbi esethez hasonló módon, lézerkezelést kezdtünk, ami az 5—8. felvételeknek megfelelően 8 hét alatt eredményes volt.

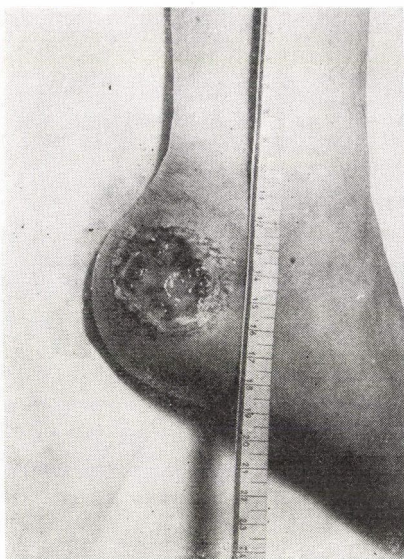
Végleges gyógyulás általában azokban a klinikai esetekben várható, amelyekben nem általános vérkeringési zavar áll fenn (pl. vena vagy arteria femoralis elzáródás), hanem lokális folyamat, illetve, amelyekben az általános keringési zavart korrigálni lehet. Tapasztalataink szerint a lézer jó előkészítősül, esetleg kiegészítésül szolgálhat bőrpasztikai műtétekhez is.

További kísérletek és klinikai tapasztalatok lesznek hivatottak arra, hogy a lézer helyét megállapítsák a sebgyógyulás therapiás eszközei között.

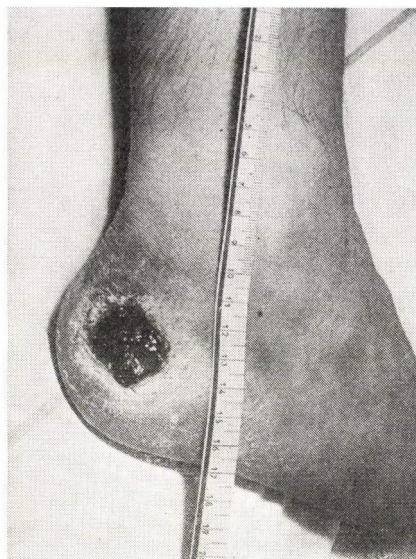
A hatásmechanizmus felderítésére irányuló újabb *vizsgálataink* és *kísérleteink* a következők voltak:

2.1.1. Sorozatos elektronmikroszkópos (Mester és mtsai 1974) vizsgálatokkal követtük a gyógyulás folyamatát. A besugárzás előtti mintában számos, főként fibroblasztnak megfelelő sejt és kollagenrost látható. Az első besugárzást követően a kollagenrostok szaporodtak és a sejtes állomány kevesbedett. Ezen kívül intracitoplazmatikusan és a sejtközötti állományban elektrodenzmaggal bíró vezikulák foglaltak helyet.

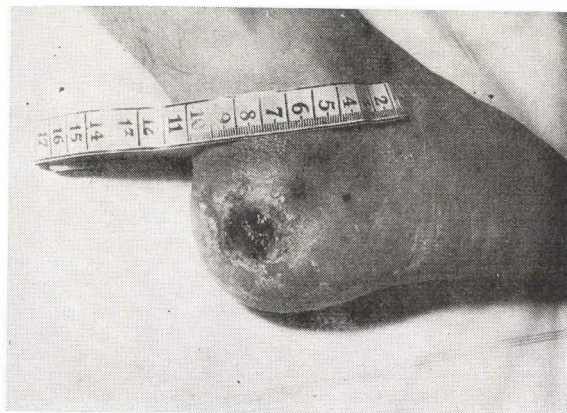
A második lézerezés után intracellulárisan a lizoszoma-szerű testek száma növekedett, a mitokondriumok duzzadtak, a sejtközötti térben a kollagenállomány és a vezikulák további szaporodása volt látható. A harmadik besugárzást követően — hasonlóképpen — a kollagenállomány és a vezikulák további szaporodása volt követhető. A továbbiakban ez a kép nem változott. A seb-



1. ábra. 67 éves férfi melanoma miatt radikális műtét. Utána 100 Gy röntgen-terápia. Kezelés előtt



2. ábra. 5 lézer-kezelés után



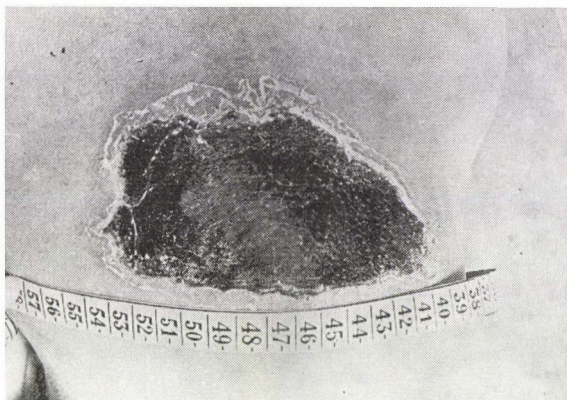
3. ábra. 15 lézer-kezelés után

felület nem-besugárzott területeiről kimetszett anyagban az egyes időpontokban kevésbé kifejezetten, de hasonló elváltozások jöttek létre.

2.1.2. A 2-C glicin és 3-H prolin-inkorporáció utáni aktivitásmérés alapján (Mester és mtsai 1973) úgy találtuk, hogy a valószínű támadáspont a kollagenszintézis és ennek alapján alakult ki az a feltevésünk, hogy a lézerstimuláció elsősorban a sebgyógyulás kollagenfázisát érinti. Ezt az elektronmikroszkópos vizsgálataink is megerősítik. Úgy véljük, hogy a gyógyulás szerkezeti alapját az aktivizált kollagentermelés képezi és szerepet kell tulajdonítanunk a centrális



4. ábra. 21 lézer-kezelés után. Gyógyult



5. ábra. 56 éves nőbeteg. Veseműtét után kumarin-kezelés, majd 4 nappal később a lumbális tájon bőrelhalás, amit sebészi úton eltávolítottunk. A bőrelhalás eltávolítása előtti kép



6. ábra. A lézer-kezelés előtt. Nekrektomia után



7. ábra. 4 hét után (8 kezelés He—Ne lézerrel)



8. ábra. 8 hét után gyógyult (16 kezelés)

maggal bíró vezikuláknak. Feltételezzük, hogy ezek olyan bioaktív anyagokat tartalmaznak, melyek a gyógyulást a nem-besugárzott területeken is katalizálják. Emellett szól az, hogy a stimuláló hatás eléréséhez nem szükséges az egész fekély maradéktalan besugárzása. Ez felvetette annak lehetőségét, hogy ezt a távolhatást egy, a besugárzott területben keletkező humorális anyag váltja ki és ennek bizonyítására visszatértünk egy korábbi módszerünkhöz, a leukociták baktériumfagocitozisének lézerrel való stimulálásához.

2.1.3. Ebben a kísérletsorozatban (Mester és mtsai 1975) ülepített hasúri leukocitát választottunk kísérleti objektumként. Hogy a lézersugár hatásának időtől való függését tisztázni tudjuk, a besugárzásokat azonos átlagos energiával végeztük, normál és Q-kapcsolt üzemből rubinlézerrel (1 milliszekundum, illetve 1 nanoszekundum idő alatt). Az ülepített leukocitákat a besugárzás után azonnal homolog szérumban tartalmazó Ringer-oldatban szuszpendáltuk és

5 aliquot részre osztottuk el. A kontrollmintákkal, amelyeket a kísérletekkel azonos módon kezeltünk — azzal a különbséggel, hogy nem kaptak lézersugarat — hasonló módon jártunk el. A besugárzást követően azonnal, majd 1, 2, 3 és 4 óra múlva egy-egy kontroll és besugárzott mintát centrifugáltunk, a sejtek felülszóit friss, normál leukocitapopulációval összehozva vizsgáltuk a szupernatansoknak a fagocitózisra gyakorolt hatását. Eredményeink igazolták, hogy a besugárzott sejtekből valóban kilép egy olyan anyag, amely normál leukocitapopuláció fagocitafunkcióját fokozni képes, továbbá:

- a serkentő anyag koncentrációja, a besugárzás után eltelt idő függvényében — változik a környező médiumban, sőt a négyórás kísérleti időtartam végére a szupernatans gátló hatású lett;
- Q-kapcsolt üzemben végzett besugárzás után a médium serkentő és gátló hatása kifejezettebb és korábban érvényesül.

2.1.4. Ezek alapján feltételeztük, hogy a lézer a hatás korai stádiumában a sebgyógyulás enzimatiszus történéseit befolyásolja. Ezért a következőkben a serkentő BES-ben alkalmazott lézer hatását vizsgáltuk patkány bőrsebben, hisztokémiailag *Raekallio* (1979) szerint lokalizálható borostyánkősav-dehidrogenáz, tejsav-dehidrogenáz, savanyú foszfatáz és nem-specifikus észteráz-aktivitásra, a sebgyógyulás korai szakaszában (Mester és mtsai 1974). Megállapítottuk, hogy a sebszélhez közel eső ép szövetzónában a hám bazális sejteiben a borostyánkősav-dehidrogenáz, a fibroblasztokban ezenkívül a tejsav-dehidrogenáz és a nem-specifikus észteráz aktivitása volt fokozott a kontrollhoz képest, 8—48 órával a sebzés után. A fibroblasztok fokozott működésére való felkészülés tehát enzimhisztokémiai módszerekkel már 8 órával a sebzés után detektálható és a lézerkezelés ezt az aktivitást fokozza.

2.1.5. Következő munkánkban (Sanders és mt 1954) a sebgyógyulás egy másik döntő fázisát, az új vérerek kialakulását és ennek a folyamatnak lézersugárral történő befolyásolását vizsgáltuk. Eredményeink szerint a lézer a regenerálódó szövet vérkeringésének kialakulását jelentősen fokozta. Kísérleteinkben a *Sanders*-féle „ear chamber” technikát alkalmaztuk és naponta a szokásos módon He—Ne sugárkezelést végeztünk. A „beültetést” követő 18. napon készült felvételeken mutatkozott legjobban az a jelentős rekapillarizáció-fokozódás a sugarazott állatokban a kontrollhoz képest, amit a lézer hatásának tulajdonítunk.

2.1.6. A szakítási szilárdságnak a lézersugár hatására beálló változását követtük abban a kísérletsorozatban, amelyben a patkányok vágott és csokkival egyesített sebeinek a gyógyulását figyeltük és megállapítottuk, hogy a lézer szakítási szilárdságot fokozó hatása a 8. napon, tehát a sebgyógyulás proliferatív-vaszkuláris fázisában volt a legkifejezettebb, ami egyezik a megelőző kollagenproduktív revaszkularizációs kísérleteink eredményeivel.

2.1.7. A rubinlézer hatását vizsgáltuk human fibroblaszt-tenyészet makromolekuláinak a (RNS, DNS, fehérje) szintézisére (Tóth és mt 1975).

Azt mértük, hogy a fehérjék a DNS és RNS szintéziseinek specifikus, radioaktívan jelölt előanyagait milyen mértékben inkorporálják az előzetesen lézersugárral kezelt, illetve a kezeletlen kontrolltenyészetek sejtjei. A hatást 4 sorozatban vizsgáltuk. Mindegyikben 3 lézerrel kezelt és 3 kezeletlen tenyészetet inkubáltunk külön (^3H) -uridinnel, (^3H) -timidinnel, illetve ^{14}C -valinnal.

Eszerint a jelzett uridin- és valin-beépülést a besugárzás kismértékben fokozza. A timidin beépülésre kifejtett stimulatív hatás viszont sokkal kifejezettebb. Mivel a timidin-beépülés mértéke általában a sejtciklus S-fázisában levő sejtek számáról ad felvilágosítást, feltehető, hogy a lézersugárzás az osztódó sejtek számát növeli.

2.1.8. Kísérletesen vizsgáltuk patkányok hátbőrén ejtett sebekben az E és F típusú prostaglandin (PG) tartalom változását 50 mW teljesítményű He—Ne lézer 1 J/cm^2 BES hatására a sebzéstől eltelt idő függvényében (Cseh és mt 1978). A kontrollhoz képest 4 nap múlva mindkét PG-féleség jelentősen felszaporodott. Nyolc nap múlva azonban a PG E_2 -tartalom a kontroll szintje alá csökkent, miközben a PG F_2 tovább növekedett.

Fentiek szerint a lézernek a sebgyógyulást serkentő hatása összefügg a PG-képződés fokozásával és a különböző prostaglandinok szintváltozásai hozzájárulhatnak a sebgyógyulás részfolyamatának — a gyulladásos fázisnak — a felgyorsulásához.

Összefoglalva a 250 gyógyult, lézerrel kezelt klinikai eset tapasztalatait és a sebgyógyulás bioregulációs folyamatánál, illetve — a lézer hatásmechanizmusának tisztázására végzett — kísérleteink eredményeit, a stimulatív effektust bizonyítani tudtuk a következőkben:

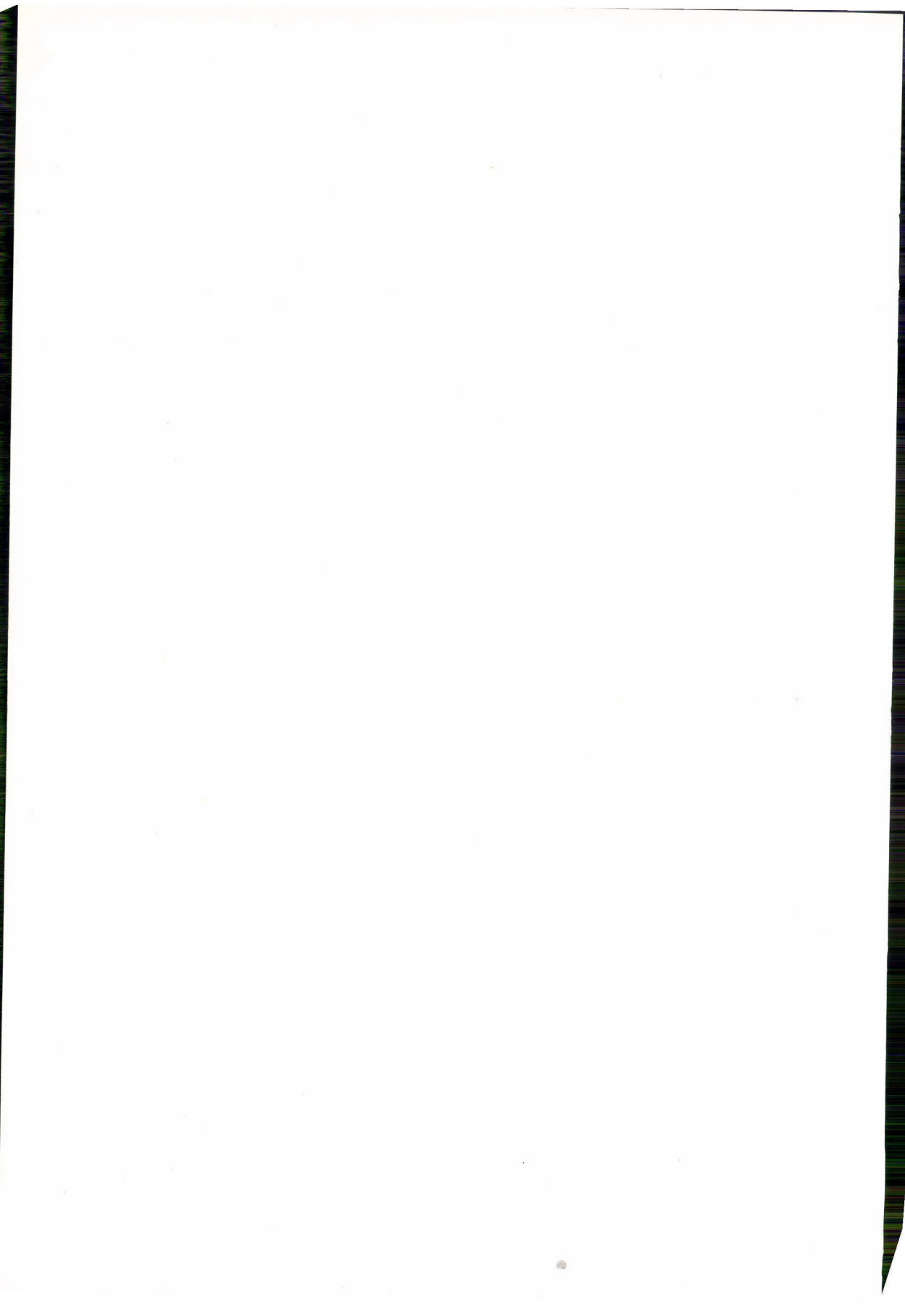
1. Sorozatos fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatokkal,
2. A kollagen termelésben,
3. A lézersugár hatásának időtől való függésében,
4. A fibroblasztok borostyánkősav-dehidrogenáz, tejsav-dehidrogenáz és nem-specifikus eszterázaktivitásában,
5. A nyúl „ear chamber”-ének vaszkularizációjában,
6. Varrott sebek szakítási szilárdságának fokozásában,
7. Az emberi sejtenyészetekből származó fibroblasztok RNS és DNS fehérjeszintézisében, és végül
8. A prostaglandin-tartalom változásában, tehát a sebgyógyulás alapját képező valamennyi fontos regulációs folyamatban.

Klinikai eredményeink és azok elméleti alátámasztása talán feljogosít minket arra, hogy a lézert adott esetben a sebgyógyulás stimulálására ajánljuk.

IRODALOM

- Bácsy, E., Mester, E., Spiry, T., Tisza, S.: Enzymatic—histochemical study on stimulation of wound healing by laser rays *Acta Chir. Acad. Sci. Hung* 15. 203. 1974
 Cseh, Gy., Szabó, J., Görög, P. és Mester, E.: Kísérletes Orvostudomány, 30, 37, (1978).

- Fine, S. és Klein, E.*: Biol. Med. Physics., **10**, 49, (1965).
- Gamaleya, N. F.*: Laser in experiments and clinical practice. Moscow, (1972).
- Goldman, L. és Rockwell, R. J. Jr.*: Lasers in Medicin (Ed: Gordon and Breach), New York, (1972).
- Kovács, I. B., Mester, E. és Görög, P.*: Experientia, **30**, 1275, (1974).
- Mester, E., Juhász, J., Varga, P. és Karika, Gy.*: Lyon Chir., **65**, 335, (1969).
- Mester, E., Lapis, K. és Tota, J.*: Arch. Geschwulstforsch., **38**, 210, (1971).
- Mester, E., Ludány, Gy., Frenyó, V., Sellyei, M., Szende, B., Gyenes, G., Ihász, M., Kiss, A. F. Döklén, A. és Tota, G. J.*: Panmin. Medica, **13**, 538, (1971).
- Mester, E.*: A laser-sugár biomedikális hatásaira vonatkozó vizsgálatok. Doktori disszertáció, Budapest, (1971).
- Mester, E. és Jászági Nagy, É.*: Stud. Biophysica, **35**, 227, (1973).
- Mester, E., Korényi-Both, A., Spiry, T., Scher, A., és Tisza, S.*: Z. Exp. Chirurgie, **7**, 9, (1974).
- Mester, E., Bácsy, E., Spiry, T. és Tisza, S.*: Acta Chir. Acad. Sci. Hung., **15**, 203, (1974).
- Mester, E., Jászági Nagy É. és Hamar, M.*: Radiobiol. Radiother., **15**, 767, (1974).
- Mester, E., Bácsy, E., Korényi-Both, A. és Kovács, I.*: Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Forum, **261**, (1974).
- Mester E., Ketskeméty I., Döklén A., Kozma L., Héjjas M., Pintér F. és Tisza, S.*: Biológia, **23**, 163, (1975).
- Mester E.*: A biológia aktuális problémái **7**, 153, (1976).
- Mester, E.*: Laser Surgery Proceedings Jerusalem, Acad. Press., p. 190, (1976).
- Mester, E., Tisza, S., Csillag, L. és Mester, A.*: Chirurg. Prax., **22**, 377, (1977).
- Mester, E., Nagylucskay, S., Waidelich, W., Tisza, S. és Greguss, P.*: Arch. Dermatological Research, **263**, 241, (1978).
- Naményi, J., Mester, E., Földes, I. és Tisza, S.*: Acta Chir. Akad. Sci. Hung., **16**, 327, (1975).
- Raekallio, J.*: Enzyme histochemistry of wound healing VEB G. Fischer Verl., Jena, (1979).
- Sanders, A. G.*: Br. J. Exp. Pathol., **35**, 2, (1954).
- Tóth M. és Mester E.*: Kísér. Orvostud., **27**, 331, (1975).
- Vizi, E. S., Mester, E., Tisza, S. és Mester, A.*: J. Neural. Transmission, **40**, 305, (1977).
- Wolbarsht, M. L.*: Laser Applications in Medicine and Biology Plenum Press, New York—London, Vol. 1. (1971); 2. (1974); 3. (1977).



AZ INTRA- ÉS POSTOPERATÍV FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS KÉRDÉSEI*

INCZE FERENC, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1981. III. 30.

Alighanem közhely, hogy a műtéti fájdalom csillapítására való törekvés egyidős a sebészettel. Valóban hatásos eszközök azonban a múlt század negyvenes évéig nem állottak rendelkezésre.

A döntő áttörést, a „sebészek évszázadának” a kezdetét 1846. október 16-a hozta meg, amikor William Thomas Green *Morton* először mutatta be sikerrel az aether narcosist, a bostoni Massachusetts General Hospital műtőjében.

Ugyanitt vallott kudarcot 1845. januárjában Horace *Wells* a nitrogén-oxydul altatással, holott saját fogát már 1844. december 11-én fájdalommentesen húzatta ki John *Riggs*-szel (Thorwald 1959). Az ő felfedezése végül mégis időtállóbbnak bizonyult.

Azóta tisztázódtak a fájdalomérzés anatómiai és élettani alapjai. Ezen ismeretek, valamint a történelmileg kialakult különböző altatási és helyi érzéstelenítő módszerek tudományos összehangolásából született meg a ma végzett műtéti érzéstelenítő eljárások rendszere (1. táblázat).

A centrális érzéstelenítés lényege a központi idegrendszer tevékenységének átmeneti gátlása, tágabb értelemben a fájdalom tudatosulásának átmeneti felfüggesztése.

A klasszikus narcosist egyetlen szer inhalációval vagy intravénásan bejuttatott nagy adagjával: mononarcosissal végezték. Ma a fájdalomatlanságot, öntudatvesztést, reflexgátlást és izomellazulást külön-külön alkalmazott specifikus hatású szerek subtoxikus adagjainak kombinációjával végezzük. A légutakat endotrachealis tubus tartja szabadon, a narcosishoz felhasznált gázokat és gőzöket altatógéppel tudjuk pontosan adagolni, a légzést támogatni vagy pótolni.

A fájdalom tudatosulását különleges stimulációs (akupunctura), illetve elektromos módszerekkel is felfüggeszthetjük.

*A Korányi Sándor Társaság 1981. február 20-i „Fájdalomcsillapítás a klinikumban” című Szimpóziumán elhangzott előadás nyomán.

1. táblázat

Műtéti érzéstelenítő eljárások rendszere

Centrális	<i>Inhalatiós</i>		<i>Intravénás</i>	<i>Kombinált</i>	<i>Különleges</i>
	Gőz	Gáz	barbiturát	N ₂ O—O ₂ +	akupunctura,
	aether	N ₂ O	steroid	relaxans +	elektrostimula-
	halothan		γ—OH	inhalatiós,	tiós analgesia
	methoxyfluran		propanidid	vagy i. v.	=ESA
	enfluran		ketamin	(NLA II., vagy	elektronarcosis
			etomidát	benzodiazepin	
				+ fentanyl v.	
				egyéb analg.)	
Peripheriás	<i>Gerincvelőközeli érzéstelenítés</i>				
	Lumbális, spinális		Epidurális (caudalis)	Paravertebralis	
	anaestheticum opiát		anaestheticum opiát	somatikus bloká	
	<i>Vezetékes érzéstelenítés</i>				
	Plexus	Idegfutatásnak megfelelő	Harántmetszet (tok)	I. v. regionális	
	<i>Helyi érzéstelenítés</i>				
	Kémiai	Fizikai (hideg)			
felületi	infiltrációs,	chloraethyl			
(nyálkahártya)	körülfeccskendezés	jég			

A periphériás érzéstelenítés lényege, hogy az idegrostban az akciós potenciál tovaterjedését lipoidoldékony bázisok a permeabilitás csökkentésével reverzibilisen gátolják, megtartott öntudat mellett. A periphériás érzéstelenítés támadáspontja a gerincvelő közelében vagy attól távolabb, esetleg a fájdalom-érző receptorok területében lehet.

Centrális érzéstelenítés

Minden gépi altatás alapvető analgetikus szere a gáznemű nitrogén-oxydul, melyet *Pristley* állított elő 1772-ben. Igen stabil vegyület, semelyik emberi szövettel nem lép reakcióba. Deprimálja a központi idegrendszert, valószínűleg az oxigénnek az agysejtekből való kiszorítása által. Ezért legfőbb 60—70%-os koncentrációban szabad adagolni, 30—40% oxigénnel együtt. Erős analgeticum: *Dundee és Moore* (1960) szerint 50%-os töménységben is felülmúlja a meperidin hatását — viszont gyenge hypnoticum. A vérben való rossz oldékonysága miatt hatása igen gyorsan beáll és ugyanígy szűnik is meg. *Wallman és mtsai* (1965) kimutatták, hogy az agyi véráramlást nem befolyásolja, de az agyi anyagcserét 23%-kal csökkenti. *Harper* (1965) szerint nem

befolyásolja az agyi vérkeringés autoregulációját sem. Kevésbé toxikus szer, azonban napokig prolongált alkalmazása *Lassen* (1956), majd *Green* (1963) és *Eastwood* (1963) megfigyelése szerint csontvelőelváltozásokat, leukopeniát, agranulocytosist okozott. Csirke-embriókban gátolja a mitochondriális elektron-transportot (*Anderson* 1966), de emberi terhességre gyakorolt káros hatása nincs kimutatva.

Az 1950-es évek óta kutatás indult az aethernél kedvezőbb gőznemű narcotikum után. 1951-ben synthetizálták az első halogénezett szénhidrogént, a fluroxent, amely azonban gyúlékonysága miatt nem terjedt el. 1956-ban került *Raventós* munkássága alapján klinikai alkalmazásra a halothán, amely máig is a legkiterjedtebben alkalmazott inhalációs narcotikum. 1960-ban *Artusio* és mtsai alkalmazták először a methoxyfluránt, amely az eddig legerősebb analgetikus hatású inhalációs altatószer. Alkalmazásának azonban határt szab nephrotoxicitása. A sort eddig az 1963-ban *Krantz* által kipróbált enfluran zárja. Utóbbi teljesen stabil vegyület. Az izomrelaxansok hatását potenciálja, analgetikus hatása a halothánénál erősebb, a narcosis szintje könnyen kormányozható.

Az agyi anyagcserét valamennyi inhalációs gőz-narcotikum 50%-kal csökkenti. Az egyes szerek anaestetikus potenciáljának összehasonlítására vezette be *Eger* 1965-ben a MAC (minimális alveolaris anaestetikus koncentráció) fogalmát (2. táblázat). A legpotensebb gőz-narcotikum a methoxyfluran, majd a halothan, enfluran, végül az aether következik.

2. táblázat

Inhalációs altatószerek relatív hatékonysága

Inhalációs anaestheticum	MAC vol%	Bevezető vol%	Fenntartó vol%
nitrogénoxidul		60–80	50–70
aether	2,5	10–30	5
enfluran	1,68	2–4,5	1,5–2,5
halothan	0,77	1–4	0,5–1,5
methoxyfluran	0,15	3	0,25–0,5

Az intravénás narcotikumok sorát a barbiturátok nyitották meg 1932-ben az Evipannal, e szerek azonban nem rendelkeznek analgetikus hatással.

A sort *Murphy* és mtsai (1955) közlése nyomán a diabeteses és icterusos betegekben előnyös steroid-származék hydroxydion, majd 1960-ban a *Laborit* által bevezetett, légzésdepressiót nem okozó gammahydroxyvajsav folytatta. Mindkét szer közepes fokban analgetikus tulajdonságú. A gammahydroxyvajsav tapasztalatunk szerint jól bevált a császármetszések és intubáció nélküli microlaryngoskopiák érzéstelenítésére.

A kombinált intravénás narcosis terén a *De Castro* és *Mundeleer* által 1959-ben bevezetett neuroleptanalgesia jelentett gyökeres újítást. Ennek lényege egy butyrophenon származék neuroleptikum (korábban haloperidol, később dehydrobenzperidol) és egy szintetikus analgetikum (előbb phenoperidin, később a morfinnál 100-szor erősebb, pyrrolidin-származék fentanyl) kombinációja. Az újabb szerek alkalmazásából álló neuroleptanalgesia II. standard technikájának kidolgozása és elterjesztése *Henschel* (1966) érdeme. A neuroleptanalgesia szelektíve deprimálja a hypothalamus-formatio reticularis rendszert, jelentős vegetatív stabilitás és teljes analgesia mellett. A hypnotikus hatást nitrogén-oxid, az izomellazulást relaxansok adagolásával lehet elérni. Az eljárás a 70-es évek domináló módszere lett, mert idős, cachexiás, szív-, máj- és vesekárosodásban szenvedő, „poor risk” betegek altatását is megoldotta.

Az 1970-es évektől a neuroleptikum butyrophenonoknak egyre élesebb versenytársuk támadt a benzodiazepinokban. A diazepam (Seduxen) 1969-óta, a flunitrazepam (Rohypnol) 1973-óta ismert. Histamint nem szabadítanak fel, a szív munkáját *Tarnow* és *mtsai* (1979) vizsgálatai szerint csökkentik. Ami a mi szempontunkból jelentős, *Stumpf* és *mtsai* (1979) kimutatták, hogy a benzodiazepinek a nitrogén-oxid-dallal analgesia szempontjából supraadditív (synergista) kölcsönhatásúak. *Mayrhofer* (1979) szellemes jelszóval jellemzi a 80-as évek várható anaesthesiáját: „Meghalt a neurolepsia, éljenek a benzodiazepinek!”

A műtéti analgesiát a legnépszerűbb fentanylon kívül bármelyik narcotikus analgetikummal biztosítani lehet. Ezek aequipotens adagjait mutatja a 3. táblázat.

Az 1964-ben bevezetett, jó analgetikus propanididet és az 1971-ben forgalomba hozott, pusztán hypnotikus, szteroid-származék alphadiont csak megemlítem. Mindkét szer rövid beavatkozások altatására alkalmas, de allergiás reakciókat válthat ki.

3. táblázat

Narcotikus analgetikumok relatív hatékonysága
(*Stoffregen* (1980) nyomán, kiegészítve)

Analgetikum neve	Aequipotens adag	Relatív hatékonyság	
		meperidinhez képest	morphinhez képest
meperidin	1000,0 µg	1	1/8
tramadol	1000,0 µg	1	1/8
pentazocin	500,0 µg	2	1/4
morphin	125,0 µg	8	1
piritramid	62,5 µg	16	2
azidomorphin	3,125 µg	320	40
fentanyl	1,25 µg	800	100

Az imidazol-karboxylát származék etomidát-ot *Janssen* 1971-ben állította elő, *Doenicke* 1972-ben próbálta ki klinikailag. Közel ideális intravenás altatószer, de analgetikus hatása nincs.

Speciális esetekben: gyermekek és idős emberek, shockos, hypovolaemiás betegek altatására igen jó a *Corssen* és *Domino* által 1966-ban kipróbált, phen-cyclidin-származék ketamin. Mély analgesiát okoz. A szív munkáját fokozó hatása benzodiazepinekkel (*Jackson* és *mtsai* 1978), illetve fentanyllal (*Tarnow* és *mtsai* 1979) ellensúlyozható.

Pauser (1980) megállapítja, hogy manapság alig van olyan nagyobb anaesthesiologiai kongresszus, ahol ne szólnának az akupuncturáról. A kínai tapasztalatok alapján a 70-es évek elejétől európai anaesthesiologusok is megpróbálkoztak az elektromos stimulációval végzett akupuncturás analgesiával (ESA), amit többnyire hypnotikus, analgetikus és izomellazító szerekkel kombináltak. Hazánkban *Boros* és *mtsai* (1977), valamint *Szolnoki* és *Martikány* (1980) rendelkezik tapasztalatokkal. Bizonyos, hogy az ESA-val narcotikus analgetikumot lehet megtakarítani (*Tolksdorf* és *mtsai* 1980). A megtakarítást *Schaer* (1979) standardizált körülmények között 10 percnként 0,2 µg/kg fentanylnak találta. *Abdulla* és munkacsoportja (1979 a, b, c) az ESA során a keringésnek és a catecholamin-szintnek, mint a műtési stressz indikátorának figyelemre méltó stabilitását tapasztalta. A plazma cortisol-szint emelkedett ugyan a műtét során, de nem haladta meg a normális határokat, csupán a keringési homeostasis autoregulációjának fenntartását szolgálta.

Akárhogyan is ítéljük meg az akupunctura értékét, kétségtelen érdeme, hogy előbbre vitte a fájdalomra vonatkozó alapkutatót. Hatásmechanizmusa a morfológiai substratumhoz kötődő nyugati orvostudomány számára sokáig megmagyarázhatatlannak tűnt. Ma számos kutató: *Chang-Hsian-Tung* (1979), *Mayer* (1977), *Pauser* (1980), *Pomeranz* (1976), *Schulz* (1978), *Taube* (1978) endorphin-felszabadításban valószínűsíti. *Grabow* és *mtsai* (1980, a), valamint *Sovak* és *Engel* (1976) a fájdalom-impulzusok hypnosuggestiv kondicionált gátlását, *Brix* és *mtsai* (1979) pedig az ismétlődő fájdalomingertől való figyelemelvonást tartják az elektrostimulációs akupuncturás analgesia alapjának. *Melzack* (1979) szerint a gyorsan vezető idegrostok ingerülete megakadályozza a lassan vezető fájdalmi idegrostok ingerületének az átkapcsolódását: hyperstimulációs analgesiaról van szó.

Egy másik különleges centrális érzéstelenítő eljárás az elektroanalgesia, illetve elektronarcosis. Előnye, hogy gyorsan hat, nem toxikus, elmarad a postnarcotikus depressio. A narcosis mélysége azonban nehezen állapítható meg, erősebb áramerősség és magasabb frekvencia pedig epileptiform görcsöket okozhat, ezért célszerű endotrachealis nitrogén-oxid alattatással kombinálni. *Persianinov* (1975) 500 nőgyógyászati műtétet altatott sikerrel ezzel a módszerrel.

Taube (1978) megállapítása szerint az elektronarcosis és elektroanalgesia hatékonysága bizonyítottan endorphin-felszabaduláson alapszik.

Peripheriás érzéstelenítés

A peripheriás érzéstelenítési módszerek közül csak az intravénás regionális, valamint a lumbális és epidurális anaesthesiát szeretném kiemelni.

Az intravénás regionális anaesthesiát *Bier* már 1908-ban leírta. Egyszerűsége, gyors technikai kivitelezése, hatékonysága miatt *Holmes* (1963) munkássága nyomán a módszer ismét népszerűvé vált a felső végtag amúgy is vértelenítésben végzendő műtéteihez. Mellékhatás nélkül 90% fölötti siker érhető el 0,5 ml/kg 0,33%-os lidocain (*Schiller* 1976) vagy 1,0–1,5 ml/kg 0,25%-os mepivacain (*Eckstein és mtsai* 1981) befecskendezésével.

Epidurális punctiót *Corning* végzett először 1885-ben, majd a technikát *Läwen* (1910), később *Dogliotti* (1931) tökéletesítette. Az első lumbális anaesthesiát *Bier* végezte 1898-ban. A kétféle érzéstelenítési módszer javallataiban, ellenjavallataiban, hatásmechanizmusában, szövődményeiben igen nagy a hasonlóság. Történetüket siker, majd súlyos szövődmények okozta csalódás, az utóbbi években pedig soha nem látott fellendülés jellemzi. Ennek magyarázata a tökéletesebb punctiós tűk, szövetbarát kathéterek, megbízható gázsterilizálás, hatékony, kevésbé toxikus, csupán 1–2 perces latencia-idejű és 2 órán túl is ható érzéstelenítő szerek bevezetésében, a folyamatos technika kidolgozásában, végül a régen életveszélyes légzésbénulásos szövődmény leküzdésének megoldottságában keresendő. Mindamellet a gerincvelőközeli érzéstelenítés biztonságának a feltétele az épp oly szoros betegellenőrzés, mint amilyent altatáskor megkívánunk.

A 4. táblázat a lumbális és epidurális érzéstelenítéshez használatos anaesthetikumokat, az 5. táblázat a kétféle érzéstelenítés összehasonlítását szemlélteti.

A gerincvelőközeli érzéstelenítések részaránya — egyre emelkedő tendenciával — a nagyműtéti anaesthesiák 8–13%-át teszi ki. Hazai népszerűsítésük *Tassonyi és mtsai* (1973) érdeme.

A folyamatos epidurális anaesthesia előnye többek között, hogy a postoperatív szakban is folytatható. Ezzel elérkeztünk a postoperatív fájdalomcsillapítás kérdéséhez.

Postoperatív fájdalomcsillapítás

A műtét utáni fájdalom megfelel a klasszikus elképzeléseknek: sérülés = fájdalom. Mindazonáltal pszichés megélését, intenzitását számos tényező befolyásolja. Régóta ismeretes, hogy a fájdalom tudatosulása függ a személyiségtől és a lelkiállapottól. Csatamezőn sebesült katonáknak csak 20%-a igényel fájdalomcsillapítót, szemben a közlekedési sérültek 80%-ával. *Melzack* (1978) szerint a fájdalom küszöbe és a fájdalom toleranciája erős egyéni különbségeket

mutat. *Lynn és Eysenck* (1961) azt találta, hogy az introvertált és neurotikus személyek rosszabbul tűrik a műtét utáni fájdalmat, mint a kiegyensúlyozottak. Ugyanezt támasztották alá később *Baum és Lötters* (1980), valamint *Grabow és mtsai* (1980, b) vizsgálatai. Utóbbi munkacsoport a műtét időtartamát is lényeges tényezőnek tartja.

Parkhouse és mtsai (1961) azt állapították meg, hogy a műtét utáni fájdalom szorosan összefügg a műtét helyével: a legfájdalmasabbak a gyomor és az epeutak műtétei, ezután egyéb hasi műtétek, majd a nyak műtétei, végül a lágyéksérvműtétek következnek. *Loan és Dundee* (1967) a thoracotomiát találta a leginkább és a végtagműtéteket a legkevésbé fájdalmasaknak.

A műtét utáni fájdalomérzés az anaesthesia formájától is függ: a fájdalomcsillapítás iránti igény *Ferrari és mtsai* (1969) szerint kisebb neuroleptanalgesia után, mint inhalációs narkosis után, valószínűleg a dehydrobenzperidol elhúzó-dó hatása következtében. Kombinált akupunkturás anaesthesia után is többen megfigyeltek postoperatív hypalgesiát: *Herget és mtsai* (1976), *Pongratz és mtsai* (1977), *Stellpflug és mtsai* (1978).

A postoperatív fájdalmat funkcionális szempontból feloszthatjuk állandó, tompa fájdalomra, amely ópiátokkal jól csillapítható — és a mozgás, köhögés közben érzett, a frissen átmetszett izomzat összehúzódása által okozott éles fájdalomra, amelyet sokkal nehezebb csökkenteni.

A postoperatív fájdalom shock kialakulását, a vitálkapacitás és a ventiláció csökkenését, a természetes mozgékony-ság korlátozást eredményezheti, ezért feltétlenül csillapítani kell. Ez történhet a hagyományos, nem invazív gyógyszereléssel és különböző, invazívabb blokádkezelésekkel.

Az előbbieik közül az egyébként légzésdeprimáló kábító fájdalomcsillapítók óvatos használata paradox módon elősegíti a hatásos köhögést és a szabadabb mozgást az ágyban, ami biztosíték a légúti szövődmények és a thrombosis ellen. *Spence* (1980) szerint a legeredményesebb módszer a narcotikus analgeticumoknak a beteg igényéhez, kis, intravénás adagokkal való „titrálása”. A jövő útját programozott automatikus fecskendőrendszerben látja, amelyet a beteg vezérelhet. Az analgesia eszközének kezűgyben való léte népszerű a betegek körében és a fájdalomtól való félelmet csökkentve megszakítja azt a circulus vitiosus, amely a fájdalom, védekező izom-spasmus, újabb fájdalom ismétlődéséből áll. *Grabow és mtsai* (1980, b) is úgy vélik, hogy a postoperatív fájdalmat merev sémáktól mentesen, a beteg egyéni igényéhez szabva kell csillapítani.

A szóba jövő narcotikus analgeticumok legrégebbike a morphin, de mellékhatásai miatt a *Schaumann* által 1940-ben ismertetett, rövidebb hatású, nyolcszor gyengébb meperidin részben kiszorította a használatból. *Stoelting* (1965) újabb analgeticum, a pentazocin hatását vizsgálta. Közel kétszer erősebb, mint a meperidin (*Fazio* 1970). *Davie, Scott és Stephen* (1970) megállapította, hogy míg a meperidin légzésdeprimáló hatása ismételt adagoktól kumulá-

4. táblázat

A lumbális és epidurális érzéstelenítéshez használatos érzéstelenítő szerek
(Bergmann (1977), Hauenschild (1977), Henschel (1977), Moore (1971), Schulte-Steinberg (1977) nyomán).

Gyógyszer neve	Előállítás éve	Hatékony-ság procain-hoz képest	Toxicitás procainhoz képest	Latencia idő, percben	Hatás idő-tartama	Oldat töménysége	Maximális adag		Megjegyzés
							tonogén nélkül	tonogénnel	
Procain (Novocain)	1904	1	1	5–10	45–60 p.	2–10%	500 mg	1000 mg	L
Dibucain (Nupercain)	1929	20 ×	60 ×		1,5–3 ó.	0,06% 0,25%	30 mg	30 mg	L
Tetracain (Pantocain)	1928	10 ×	10–20 × (felületi)	5–10	1–2 ó.	1–14%	20 mg	20 mg	L
Lidocain (Xylocain)	1943	4 ×	2 ×	1–2	2–4 ó.	1,5–5%	200 mg	500 mg	E Nem fixálódik!
Prilocain (Citanest)	1960	4 ×	2 ×	1–2	2–3 ó.		300 mg	500 mg	Methaemoglobin-aemia!
Mepivacain (Carbocain)	1956	4 ×	2 ×	1–2	2–3 ó.	4%	300 mg	500 mg	E Nem fixálódik!
Bupivacain (Marcain)	1957	16 ×	8 ×	1–2	3–10 ó.	0,5%	75 mg 40 mg	150 mg	E L
Carticain (Ultracain)				1–3	2 ó.	5% 2%	80–100 mg 400 mg		L E
Etidocain (Duranest)						0,5–1%	300 mg		E

Jelmagyarázat: L = lumbális anaesthesia, E = epidurális anaesthesia

5. táblázat

A lumbalis és epiduralis érzéstelenítés összehasonlítása
(Bergmann (1977) és Hauenschild (1977) nyomán)

	Lumbalis	Epiduralis	A hátrányok következménye
Punctiós technika	egyszerű	nehéz	2–3%-os sikertelenség
Módszer időigénye	csekély	hosszabb	a műtéti program késleltetése
Gyógyszeremennyiség	csekély	5–10× több	toxikus reakció
Az érzéstelenítés hatásfoka	jó (2% hatástalan)	bizonytalanabb (8–9% hatástalan)	a műtéti program késleltetése
Érzéstelenség időtartama	anaesthetikumtól függő, korlátozott	„folyamatos” (kathéteres) technika esetén korlátlan	elhúzódó műtétkor altatásra kell áttérni
Vérnyomásesés	gyakori	ritkább	szöveti hypoxia
Akaratlan durapunctio	nincs	előfordul (2% körül)	totalis spinalis blokk (légzés- és vasomotorbénulás)
Fejfájás	előfordul (1%-ban)	alig	postoperatív zavar
Idegrendszeri szövődmény	lehetséges	alig lehetséges	jogi következmény

Előnyös tulajdonságok *aláhúzva*.

lódik, pentazocinnal ez nem következik be: postoperatív használata biztonságosabb. *Schmucker* és *mtsai* (1980) vizsgálatai szerint a pentazocin mind az aortás, mind a pulmonális nyomást emeli, ezért szívbetegeknek intravénásan legfeljebb 0,5 mg/kg adható.

További szintetikus opiát a piritramid. Ez a morfinnál kétszer erősebb, a meperidinnél háromszor tartósabb (6 órai) hatású analgeticum. Nincs sem emetikus, sem obstipatiós hatása, muscúlarisan adva a légzést alig deprimálja, a hozzászokás veszélye is csekélyebb.

Sajnos, az újabb kábító fájdalomcsillapítókra is érvényes *Keats* (1956) azon megállapítása, hogy aequi-analgetikus adagban mellékhatásaik is egyforma erősek.

Napjaink ígéretének a *Knoll* (1978) által vizsgált azidomorphin, illetve azidomorphin-homopirimidazol kombináció látszik. A morfinnál negyvenszer erősebb, hatásszélessége, dependencia-kapacitása igen kedvező (l. a 3. táblázatot).

A postoperatív fájdalom rendszeren fokozatosan csökken és 48 óra múlva már elviselhető mértékű. *Masson* (1967) szerint azonban a betegnek a seb-fájdalmon kívül is számos körülmény okoz szenvedést: fáradtság, félelem, álmatlanság, nasogastrikus szonda, draincső, infusio, állandó katéter, hányinger, puffadás, láz. Ezeknek az elviselésére a fájdalomcsillapítók mellé célszerű sedatívumokat, neuroleptikumokat, tranquillánsokat, antipyretikumokat, antiemetikumokat is adni.

A postoperatív fájdalomak csillapítására invazívabb módszerek is állnak rendelkezésre: ilyen pl. az intercostalis blokád, de a legnépszerűbb a folyamatos epidurális analgesia. Ez *Spence* (1980) szerint tökéletes fájdalomatlanságot okoz, bár technikailag igényes és magas színvonalú felügyeletet kíván. *Simpson* és *mtsai* (1961) szerint az általa elérhető akadálytalan légzés, köhögés, bronchus-relaxatio a bronchitises, emphysemás, tüdőszövődményektől veszélyeztetett betegeken megéri a fáradságot. A módszer nemkívánatos mellékhatása a sympathicolysis miatti tensioesés és a motoros bénulás.

Az utóbbi 4–5 év fejleménye a gerincevelő hátsó szarvában levő substantia gelatinosa opiátreceptorainak a felfedezése, ami *Yaksh* és *Rudy* (1976) munkája nyomán elméleti alapot adott narcotikus analgetikumok intra- vagy peridurális alkalmazásához. Ez a módszer az utolsó 1–2 év jelentős újdonsága és egyre jobban terjed részben műtėti (*Müller* 1980), részben, sőt elsősorban postoperatív fájdalom csillapítására. Az eljárást *Behar* és *mtsai* (1979) kezdeményezésére *Mathews* (1979), *Graham* (1980), *Johnston* (1980), *Müller* (1980), *Zenz* (1981) és mások alkalmazták sikerrel. Egyesíti a systemás opiát-analgesia és a peridurális anaesthesia előnyeit, hátrányaik nélkül. Peridurális opiáttal dissociatív analgesia érhető el: a fájdalomérzés megszűnik, de a hő- és mélyérzés megmarad. Nem következik be se motoros, se sympathikus blokád, következményes hypotensióval. A légzés és köhögés fájdalomtalan lesz, anélkül, hogy centrális depresszió gátolná. A mozgás, tornáztatás, korai felkeltés akadálytalan. *Utting* és *Smith* (1979) szerint az epidurális morphin hatása jóval hosszabb (14 ± 10 óra), mint a systemásan adotté. A hatás nem korlátozódik az alsó testfelre: *Johnston* (1980), valamint *Zenz* és *mtsai* (1981) tapasztalata szerint a lumbális szúrásból felvezetett katéteren át beadott morfinnal még sorozat bordatörés fájdalmait is lehet csillapítani.

Piritramid és ópium kivételével bármely opiát alkalmazható peridurálisan (*Börner* és *mtsai* 1980), bár eddig a morfin adta a legjobb eredményeket. *Müller* és *mtsai* (1980) véleménye szerint az opiátok konvencionális epidurális anaesthesiával is kombinálhatók.

Postoperatív fájdalomcsillapítás a közvetlen műtét utáni órákban elektroanalgesiával is elérhető. A módszer neurovegetatív védelmet, reflex-kikapcsolást is biztosít és előnyös alternatíva analgetikumok, antipyretikumok iránti allergia esetén.

Végül szeretnék arra is utalni, hogy az invazív analgesiás módszerek nemcsak műtéti és műtét utáni fájdalomcsillapításra, hanem *Galley* (1952) nyomán periphériás érbetegségek kezelésére, valamint visceralis fájdalmak csökkentésére (pl. acut pancreatitis esetében) is alkalmazhatók.

Összefoglalás

Minden kombinált gépi centrális érzéstelenítés (altatás) alapvető analgetikus szere a gáznemű nitrogén-oxid.

Az inhalációs narcosisra legelőször alkalmazott aethert az elmúlt 15 évben hatékonyabb gőznemű anaestheticumok váltották fel (halothan, methoxyfluran, enfluran).

A kombinált intravénás altatás gyökeres újítása — a barbiturátok, majd steroidok bevezetése után — a 70-es években domináló neuroleptanalgesia volt. Napjainkban a butyrophenonokat a benzodiazepinek váltják fel. Speciális feladatokra a gammahydroxyvajsav és a ketamin vált be.

Az akupunktúrás anaesthesia Európában nem terjedt el, de megtermékenyítette a fájdalomra vonatkozó alapkutatást.

A periphériás érzéstelenítési módszerek közül az infiltrációs helyi érzéstelenítés alkalmazása visszaszorulóban van, viszont soha nem látott fellendülés jellemzi a különböző regionalis, de elsősorban a gerincvelőközeli érzéstelenítési eljárásokat.

A postoperatív fájdalom csillapítását a beteg egyéni igényéhez kell szabni. Az újabb és újabb major analgetikumok mellett itt is az epidurális anaesthesia, legújabbán pedig az epidurális morfin adagolás hódít teret.

A fájdalom csillapítása legalább annyira művészet, mint amennyire tudomány. A szakismereteken túl a beteg helyzetével való azonosulást is megkívánja az orvostól.

IRODALOM

- Abdulla, W., Sostegno, C., Frey, R. és Gärtner, J.*: Anaesthesist, **28**, 221 (1979).
Abdulla, W., Cordes, U., Sostegno, C., Beyer, J., Frey, R. és Gärtner, J.: Anaesthesist, **28**, 237 (1979).
Abdulla, W., Sostegno, C., Frey, R. és Gärtner, J.: Anaesthesist, **28**, 243 (1979).
Anderson, N. B.: Acta Anaesth. Scand. (Suppl. 22) 1 (1966).
Artusio, J. F., Van Poznak, A., Hunt, R. E., Tiers, F. M. és Alexander, M.: Anesthesiology, **21**, 512 (1960).
Baum, J. és Lötters, G.: Anaesthesist, **29**, 454 (1980).
Behar, M., Magora, F., Olswang, D. és Davidson, J. T.: Lancet, **1**, 527 (1979).
Bergmann, H.: Langenbecks Arch. Chir. **345**, 515 (1977).
Bier, A.: Dtsch. Z. Chir. **51**, 361 (1899).
Bier, A.: Arch. Klin. Chir. **86**, 1007 (1908).
Boros M., Matkó I., Kovács G., Tanos B. és Tárnoky K.: Orv. Hetil. **118**, 2632 (1977).
Börner, U., Müller, H., Stoyanov, M. és Hempelmann, G.: Anaesthesist, **29**, 570 (1980).
Brix, R., Fitzal, S. és Gedlicka, W.: Anaesthesist, **28**, 60 (1979).

- Chang-Hsian-Tung*: Chin. Med. J. (Engl.) **92**, 7 (1979).
- Corning, J. L.*, 1885: cit.: *Jakab T. és Lencz L.* (Szerk.): A műtéli érzéstelenítés. Medicina, Budapest, p. 24 (1977).
- Corssen, G. és Domino, E. F.*: Anesth. Analg. (Cleveland) **45**, 29 (1966).
- Davie, I., Scott, D. B. és Stephen, G. W.*: Brit. J. Anaesth. **42**, 113 (1970).
- De Castro, J. és Mundeleer, P.*: Anesth. Analg. (Paris) **16**, 1022 (1959).
- Doenicke, A.*: Proc. 6. Internat. Fortbildungskurs f. klin. Anaesth., Wien, 21—25 Mai, 1973.
- Dogliotti, A. M.*: Zbl. Chir. **56**, 3141 (1931).
- Dundee, J. W. és Moore, J.*: Brit. J. Anaesth. **32**, 453 (1960).
- Eastwood, D. W., Green, C. D., Lambdin, M. A. és Gardner, R.*: New Engl. J. Med. **268**, 297 (1963).
- Eckstein, K.—L., Rogacev, Z., Grahovac, Z. és Vicente-Eckstein, A.*: Regional-Anaesthesia, **4**, 10 (1981).
- Eger, E. I., Saidman, I. J. és Brandstater, B.*: Anesthesiology, **26**, 756 (1965).
- Fazio, A. N.*: Cur. Ther. Res. **12**, 73 (1970).
- Ferrari, H. A., Fuson, R. L. és Dent, S. J.*: South. Med. J. **62**, 1201 (1969).
- Galley, A. H.*: Proc. roy. Soc. Med. **45**, 34 (1952).
- Grabow, L., Eysenck, H. J. és Pyhel, N.*: Anaesthesist, **29**, 567 (1980).
- Grabow, L., Schubert, F., Pyhel, N. és Eysenck, H. J.*: Anaesthesist, **29**, 464 (1980).
- Graham, J. L., King, R. és McCaughey, W.*: Anaesthesia, **35**, 158 (1980).
- Green, C. D. és Eastwood, D. W.*: Anesthesiology, **24**, 341 (1963).
- Harper, A. M.*: Acta Neurol. Scand. (Suppl. 14.) 94 (1965).
- Hauenschild, E.*: Anaesthesist, **26**, 398 (1977).
- Henschel, W. F.*: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Band 9. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, (1966).
- Henschel, W. F.*: Langenbecks Arch. Chir. **345**, 525 (1977).
- Herget, H. F., L'Allemand, H., Kalweit, K., Walter, P., Hehrlein, F. W. és Schleppe, R. M.*: Anaesthesist, **25**, 223 (1976).
- Holmes, C., McK.*: Lancet, **1**, 245 (1963).
- Hutschenreuter, K.*: Langenbecks Arch. Chir. **345**, 487 (1977).
- Jackson, A. P., Dhadphale, P. R., Callaghan, M. L. és Alseri, S.*: Brit. J. Anaesth. **50**, 375 (1978).
- Janssen, R. A. J., Niemegeers, C. J. E., Schellekens, K. H. L. és Lenaerts, F. M.*: Arzneimittel Forsch. **21**, 1234 (1971).
- Johnston, J. R. és McCaughey, W.*: Anaesthesia, **35**, 155 (1980).
- Keats, A. S.*: J. chron. Dis. **4**, 72 (1956).
- Knoll J.*: Orv. Hetil. **119**, 1203 (1978).
- Krantz, Jr., J. G.*: Unpublished data to Ohio Medical Products (1964).
- Laborit, H., Jouany, J., Gerard, J. és Fabiani, F.*: Presse Med. **68**, 1867 (1960).
- Lassen, H. C. A., Heninckron, E., Neubirch, F. és Kristenson, H. S.*: Lancet, **1**, 527 (1956).
- Läwen, A.*: Zbl. Chir. **35**, 708 (1910).
- Loan, W. B. és Dundee, J. W.*: Practitioner, **198**, 759 (1967).
- Lynn, R. és Eysenck, H. J.*: Percept. Mot. Skills, **12**, 161 (1961).
- Masson, A. H. B.*: Brit. J. Anaesth. **39**, 713 (1967).
- Matheus, E.*: Lancet, **1**, 673 (1979).
- Mayer, D. J., Price, D. D. és Rafii, A.*: Brain Res. **121**, 368 (1977).
- Mayrhofer, O.*: Anaesthesist, **28**, 1 (1979).
- Melzack, R.*: Das Rätsel des Schmerzes. Hyppokrates, Stuttgart pp. 23—25 (1978).
- Melzack, R.*: Int. Rehab. Med. **1**, 111 (1979).
- Moore, D. C.*: Regional Block. A Handbook for Use in the Clinical Practice of Medicine and Surgery. (Fourth Ed., Fourth Print.) Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Ill. pp. 12—16 (1971).
- Murphy, F. J., Guadagni, N. P. és Debon, F.*: J. Amer. Med. Ass. **158**, 1412 (1955).
- Müller, H., Börner, U., Stoyanov, M. és Hempelmann, G.*: Anaesthesist, **29**, 656 (1980).
- Parkhouse, J., Lambrechts, W. és Simpson, B. R. J.*: Brit. J. Anaesth. **33**, 345 (1961).
- Pauser, G.*: Anaesthesist, **29**, 453 (1980).
- Persianinov, L. S.*: Acta obstet. et gynecol. Scand. **54**, 373 (1975).
- Pomeranz, B. és Chiu, D.*: Life Sci. **19**, 1757 (1976).
- Pongratz, W., Linke, W., Baum, M. és Richter, J. A.*: Anaesth. Prax. **13**, 19 (1977).
- Raventós, J.*: Brit. J. Pharmacol. **11**, 394 (1956).
- Schaer, H.*: Anaesthesist, **28**, 52 (1979).
- Schaumann, O.*: Arch. exper. Path. und Pharmacol. **196**, 109 (1940).
- Schiller, M. G.*: Clin. Orthop. **118**, 25 (1976).
- Schmucker, P., van Ackern, K., Franke, N., Noisser, H., Miltzer, H., Peter, K., Kreuzer, E. és*

- Türk, R.: *Anaesthesist*, **29**, 475 (1980).
- Schulte-Steinberg, O.: *Langenbecks Arch. Chir.* **345**, 499 (1977).
- Schulz, G.: *Dtsch. Arztebl.* **40**, 2255 (1978).
- Simpson, B. R., Parkhouse, J., Marshall, R. és Lambrechts, W.: *Brit. J. Anaesth.* **33**, 628 (1961).
- Sovak, M., Engel, R.: *Anaesthesist*, **25**, 208 (1976).
- Spence, A. A.: *Brit. Med. J.* **281**, 367 (1980).
- Stellpflug, H., Wickings, E. J. és Nieschlag, E.: *Prakt. Anaesth.* **13**, 483 (1978).
- Stoelting, V. K.: *Anesth. Analg. (Cleveland)* **44**, 769 (1965).
- Stoffregen, J.: *Anaesthesist*, **29**, 673 (1980).
- Stumpf, Ch., Jindra, R., Huck, S. és Ewers, H.: *Anaesthesist*, **28**, 3 (1979).
- Szolnoki, A. és Martikány, D. I.: *Anaesth. Int. Ther.* **10**, 87 (1980).
- Tarnow, J., Hess, W., Schmidt, D. és Eberlein, H. J.: *Anaesthesist*, **28**, 9 (1979).
- Tassonyi, E., Szappanyos, G., Gemperle, M. és Rifat, K.: *Anaesth. Int. Ther.* **3**, 19 (1973).
- Taube, H.-D.: *Anaesthesist*, **27**, 2 (1978).
- Thorwald J.: *A sebészek évszázada. Gondolat, Budapest*, pp. 113—124 és 127—133 (1959).
- Tolksdorf, W., Ewen, T., Kattermann, R., Klose, R. és Lutz, H.: *Anaesthesist*, **29**, 459 (1980).
- Utting, J. E. és Smith, J. M.: *Anaesthesia*, **34**, 320 (1979).
- Wallman, H., Alexander, S. C., Cohen, P. J., Smith, T. C., Chase, P. E. és Van der Molen, R. A.: *Anesthesiology*, **26**, 329 (1965).
- Yaksh, T. L. és Rudy, T. A.: *Science*, **192**, 1357 (1976).
- Zenz, M., Piepenbrock, S., Hüsch, M., Otten, G. és Otten, B.: *Anesthesist*, **30**, 28 (1981).

FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS ACUT MYOCARDIALIS INFARCTUSBAN

BÖSZÖRMÉNYI ERNŐ, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1981. V. 4.

Az acut myocardialis infarctusban történő fájdalomcsillapítás nem csupán a hippocrateszi orvosi eskü szellemében való ténykedés, hanem az egyik legnagyobb haemodynamikai változással összefüggő acut történéis legmegfelelőbb gyógyításának is egyik döntő eszköze. A fájdalom olyan szervben keletkezik, amely a vérkeringés pumpája, s a benne keletkező fájdalom is ezt a pumpa-funkciót veszélyezteti s ezzel magát az életet is!

Az orvostudományban az utolsó 30 évben hatalmas fejlődésnek lehetünk szemtanúi. Ezek a felfedezések forradalmasították diagnosztikai lehetőségeinket, sikeresebbé tették terápiás beavatkozásainkat vagy alapvetően új lehetőségeket nyitottak meg a beteg ember gyógyításában.

Comroe és Dripps (1976) a 30 éves periódus tíz legfontosabb cardiovascularis és pulmonologiai felfedezése között említi a szívsebészetet, az érsebészetet, a hypertonia gyógyszeres kezelését, a szív resuscitációt, a myocardium ischaemia belgyógyászati kezelését, az oralis diureticumokat, az intenzív őrzőszobákat, a chemoterápiát, diagnosztikai módszereket és a poliomyelitis prevencióját.

Itt, a Magyar Tudományos Akadémián, s éppen a Korányi Sándor Társaság symposiumán érdemes megemlíteni, hogy az előbb felsorolt 10 legfontosabb („top ten”) felfedezés zöme *alapkutatásból származott*, ezeknek 37%-a nem klinikai irányú alapkutatás, 25%-a klinikai irányú alapkutatás volt, azaz összesen mintegy 62% volt ilyen jellegű kutatás.

Hogyan kapcsolódik mindez előadásom tárgyához, az acut myocardialis infarctusban végzett fájdalomcsillapításhoz? A felsorolt legjelentősebb eredmények között sorolták fel a hypertonia gyógyítását és a myocardialis ischaemia kezelését. Nos, mindkettőben nagy szerepet játszanak a béta-blokkolók, amelyeknek klinikai gyakorlatba való bevezetése az alfa és béta receptorok felfedezésével függ össze.

Ugyanis Ahlquist kb. 30 éve szembetalálkozott azzal a rejtéllyel, hogy

*A Korányi Sándor Társaság 1981. február 20-i „Fájdalomcsillapítás a klinikumban” című Szimposiumán elhangzott előadás nyomán.

miért okoz a phenylephrin vasoconstrictiót, az isoprenalin vasodilatációt, az adrenalin pedig mindkét hatást kiválthatja.

A legegyszerűbbnek tűnt annak feltételezése, hogy kétfajta receptor létezik, az alfa és a béta receptor.

De kb. 10 évig tartott, míg az új elképzelést elfogadták. A régebbi koncepciót Cannon állította fel, aki a Sympathin E és a Sympathin I anyagában 2 átvivő jelenlétét vélte felfedezni.

Az 1950-es évek végén és az 1960-as évek elején megjelentek a különböző béta-blokkolók, ezeknek is később a szelektív formái s ezáltal új terápiás lehetőség nyílt meg a hypertonia és az angina pectoris gyógyításában.

A receptor koncepciót más gyógyszer hatásmechanizmusának a magyarázatára is kiterjesztették, így pl. a serotoninra és a *morfiumra*.

Érdekes a valóban hatékony gyógyszerek sorsa: divatos gyógyszerek egy időre kiszorítják őket a forgalomból, míg új köntösben, új koncepció alapján megint visszatérnek és szilárd bázisát képezik a gyógyításnak.

A myocardialis ischaemia okozta *fájdalom* a nagymértékű autonóm idegrendszeri aktivitásnak tulajdonítható (Braunwald 1980) és a fájdalom csökkentése kritikus tényező az akut myocardialis infarctusos beteg gondozásában, kezelésében.

Mivel a fájdalmat számos gyógyszerrel lehet csökkenteni, érthető, hogy az akut myocardialis infarctusban keletkező fájdalmat is többféleképpen kezelték és kezelik (1. táblázat).

Az 1. táblázatban néhány ilyen gyógyszert tüntettem fel, korántsem a teljesség igényével.

1. táblázat

Fájdalomcsillapítás AMI-ban

Gyógyszer	Hatáserősség ~Mo*	Hatástartam	Bomlás helye	Mellékhatás	Egyéb hatás
Dolargan = (Demerol, Meperidin, Pethidin HCL)	6–8 × ↓	2–3 ó	máj	hányás, fejfájás, tachycardia	sima izmok görcsét oldja (+)
Pentazocin = (Talwin, Fortalgesic)	2–3 × ↓	3–4 ó		nausea, hányás, hallucináció légzés depr.	—
Nitrogén oxid (N ₂ O)	= ↓ ?	rövid		szédülés, szájszárazság	O ₂ szükségletkínálatra nem hat
Morfin	100%	i. v. gyors, több órán át hat	jórészt vesén át	nausea, hányás, RR csökkenés	—

* morfiumhoz viszonyított hatáserősség

A Dolargan (Demerol, Meperidin, Pethidin-Hydrochlorid) hatásereősége 6–8-szor gyengébb, mint a morfiné, mellékhatásai fejfájás, hányás, tachycardia, pozitív hatása viszont, hogy a sima izmok görcsét oldja.

A Pentazocin 2×3 -szor gyengébb hatású, mellékhatásai ugyanúgy vannak.

A nitrogén oxidul hatásereősége kisebb mint a morfiné, azonban egyesek szerint vannak előnyei a többi gyógyszerrel szemben. Az O_2 -anyagcserére nem hat (Wynne 1977).

A morfin előnye, hogy i. v. adva gyorsan hat, hatása több órán át is fennmarad, mellékhatásai között a vérnyomáscsökkenés is szerepet játszhat.

A táblázatból kimaradt a *Droperidol* és *Fentanyl* kombináció, amelyet szintén sokan használnak.

Most részletesebben 2 gyógyszerrel foglalkozom: az egyik a nitrogén oxidul (N_2O), a másik a morfin.

Kissé részletesebben a N_2O -ról.

Thompson és *Lown* (1976) a nitrogén oxidult 35%-os koncentrációban 69 myocardium infarctusos betegen alkalmazták dupla vak kísérletben, további 42 infarctusos betegen klinikai vizsgálatban. Az N_2O nem okozott haemodinamikai változásokat vagy jelentős ellentétes hatásokat.

Kiemelik, hogy különösen visszatérő fájdalmak esetében, intermittálva, akár 1 hétig is lehet alkalmazni.

A betegek 39%-ában teljesen, 36%-ában pedig részlegesen megszűnt az infarctus kiváltotta fájdalom, így tehát az esetek mintegy 74–75%-ában eredményes kezeléssel beszélhetünk. A 35% N_2O mellett 65%-os O_2 belégzést alkalmaztak. Az összehasonlítás 100%-os O_2 belégzéssel szemben történt.

Meg kell jegyezni, hogy a jó eredményt elsősorban az enyhe fájdalom esetében érték el; a mérsékelt, súlyos vagy agonizáló fájdalom esetében a nitrogén oxidul kb. 25%-ban volt csak eredményes.

Thompson és *Lown* azt is megemlítik közleményükben, hogy szovjet szerzők már 1962 óta szintén eredményesen alkalmazzák a nitrogén oxidot. Ebben a vonatkozásban *Petrovskij* és *Efuni* (1962) *Lukomszkij* és *Kazmina* (1963) *Pekker* (1965) és *Ioszova* (1965) nevét kell megemlítenünk.

Stern és mtsai (1978) precíz haemodinamikai méréseket végeztek 50% N_2O és 50% O_2 belélegeztetés hatásának tanulmányozására és érdekes módon olyan betegeknél is eredményes volt a kezelés, akiknél előzőleg morfiomot adtak (5 beteg), ill. 2 betegben a morfin vérnyomáscsökkenést okozott s emiatt kellett N_2O belélegeztetésre áttérni.

8 betegben 19 epizód alatt teljes fájdalomcsillapítást értek el, de minden betegben megszűnt vagy minimálisra csökkent a fájdalom.

Fontos hangsúlyozni, hogy a szívfrekvencia, a pulmonalis capillaris nyomás, a perctérfogat, a közép-artériás vérnyomás változatlan maradt N_2O belégzésre, tehát ilyen szempontból a legbiztonságosabb kezelésnek számít!

Nem befolyásolja viszont a myocardium oxigén igényét és O_2 felhasználását.

A nitrogén oxidról tehát kedvező eredmények ismeretesek, ennek ellenére sem Magyarországon, sem másutt, nem alkalmazták szélesebb körben. Ennek elsősorban nyilván az az oka, hogy polyaethylén arc-maszkból kell belélegezni a pontosan dozozott keveréket, s ehhez állandó ellenőrzésre, mérésre van szükség. Ennek ellenére, jól felszerelt őrzőszobákban alkalmazását érdemes lenne megfontolni.

A másik gyógyszer, amelyről részletesebben megemlékezem a *morfin*. Egy időben, különösen Angliában a morfint hypotenzív hatása miatt nem ajánlották, de az amerikai irodalomban manapság is változatlanul a vezető helyen van az acut myocardialis infarctusos *nagy* fájdalom megszüntetésében. Intravénásan 4–8 mg-ot (1%-os oldatból fél–egy ml) kell alkalmazni és 10–15 perces intervallumokban megismételni, *amíg a fájdalom nem csökken*, vagy amíg nyilvánvaló toxicitás, mint pl. a légzés depressziója, kizárja a gyógyszer további alkalmazását. Némely betegen jelentősen nagy kumulatív morfiум dózis (2–3 mg/kg! kb. 210 mg azaz 20 ml 1%-os oldat) is szükségessé válhat (Braunwald 1980).

A szorongás csökkentése morfiумmal csökkenti a beteg nyugtalanságát és az *autonom idegrendszer aktivitását*, ezzel következményesen *redukálja a myocardialis anyagcsere igényt!* Különösen kedvező a morfiум alkalmazása, ha a szívinfarctushoz pulmonalis pangás vagy pulmonalis oedema társul (Vismara 1976). Ennek az a magyarázata, hogy a morfin *perifériás* vasodilatatiót okoz (arteriás és vénás oldalon egyaránt) főleg olyan betegeken, akiknek excessiv sympatho-adrenalis aktivitásuk van. Alégzési munka csökken, a szív frekvencia lassul, amely a sympathicus tónus gyengülésének és a vagus tónus felerősödésének a secundaer következménye (Zelis 1974).

A légzésdepresszió súlyos fájdalom, vagy pulmonalis oedema jelenlétében a morfin-adás szokatlan komplikációja, de ha a beteg cardiovascularis státusa javul, akkor a ventilatio javulása bekövetkezhethet, s ekkor érvényre juthat a légzésdeprimáló hatás. Ezt *Narcan* adásával lehet kezelni 0,4 mg-os dózisban i. v., 5 perces időintervallumokban, 1,2 mg maximumig. *Nausea* és *hányás* zavaró mellékhatás lehet nagy dózisu morfin alkalmazás után, ezt atropinnal lehet megszüntetni (de lehet alkalmazni Torecant-thioaethylperazint is).

A hypotensiot a minimumra lehet csökkenteni *háton fekvő helyzetben* és az alsó végtagok felemelésével, ha a *systolés vérnyomás 100 Hgmm alá* csökken. *Nyilvánvaló, hogy ilyen testhelyzet nem kívánatos pulmonalis oedema jelenlétében*, de a *morfin ritkán okoz hypotensiot* ilyen körülmények között. Az *atropin* járulékos alkalmazása 0,5 mg–1,5 mg-os dózisban intravénásan hasznos lehet az *excessiv vago-mimeticus morfin hatás csökkentésében*, különösen, hogy ha *hypotensio és bradycardia* vannak jelen.

Mindenesetre *morfium antagonistáknak* mindig kéznél kell lenniök, amikor morfint adunk.

Kerülni kell a morfium adását, hogyha az acut pulmonalis oedema intracranialis vérzéssel, zavart mentális állapottal, bronchialis asztmával, vagy csökkent ventilatioval társul, amit az emelkedett arterialis $p\text{CO}_2$ jelez (a $p\text{CO}_2$ normális tartománya 38–42 Hgmm).

Szólni kell itt a reflexek szerepéről, jelentőségéről. Az ischaemiás szívből eredő reflexek klinikai jelentősége még nem teljesen tisztázott, de úgy tűnik, hogy szerepet játszhatnak a klinikai lefolyásban, még hozzá jelentős szerepet némely betegben (Jarisch 1948, Frink 1971, Dawes 1954). A Bezold—Jarisch reflex tulajdonképpen experimentalis reflex, amelynek mind afferens, mind efferens ösvényei vannak a *vagus idegben* és amelyek *sinus bradycardiát*, *hypotensiot* és *valószínűleg perifériás vasodilatációt* okoznak (Costantin 1963, Sampson 1967). A Bezold—Jarisch reflex *helye* a szívreceptorokban ismeretlen (Juhász-Nagy 1961, James 1967). A szívet jórészt a cervicalis régióból eredő sympathicus és parasympathicus idegek látják el, amelynek fejlődéstani magyarázata van.

A szív sympathicus és parasympathicus idegei mind afferens, mind efferens rostokat egyaránt tartalmaznak. Az afferensek átvisznek impulzusokat a központi idegrendszerbe, az efferensek a magasabb központok irányítása alatt vannak (agyban, hypothalamusban, agytörzsben).

A vagus izgalomról kimutatták, hogy elnyomja a pacemaker aktivitást a sino-atrialis csomóban, lassítja az impulzus átvitelt az AV-csomóban; továbbá csökkenti a pitvarok és kisebb mértékben a kamrák kontrakcióját (Harman, 1968).

Térjünk vissza a szívben keletkező reflexekre

Bizonyíték van arra, hogy a klasszikus Bezold—Jarisch reflexen kívül hasonló reflexek keletkeznek a szívben a *chemoreceptorokból*, amelyeket a myocardialis ischaemia stimulál (Costantin 1963, Coleridge 1964, Juhász-Nagy 1961, Kolat 1967, Malliani 1972, Pasyk 1971, Hanley 1971, Thoren 1972). Ugyanígy a feszülést jelző receptorokból (baroreceptorok), amelyeket a bal kamrai distensio vagy feszülés hoz létre (Ross 1961, Aviado 1962, Brown 1965, Lloyd 1972) Néhányan a kutatók közül arra a következtetésre jutottak, hogy a Bezold—Jarisch típusú reflexek nem mutathatók ki myocardialis infarctusos betegeken. Schlant (1974) véleménye szerint viszont valószínű, hogy a Bezold—Jarisch-nak megfelelő reflex mégiscsak jelen lehet, különösen némely betegben, akinek acut posterior vagy inferior myocardium infarctusa van és az ischaemia a cholinerg ganglionok és idegvégződésiek stimulációját eredményezheti az interatrialis septum alsó részében. James (1962) a híres amerikai anatómus a

posterior infarctusban fellépő rendkívüli vagotonia okául a *Juhász-Nagy* (1961) és *Szentiványi* (1962) által a coronaria sinus környékén leírt vagalis neuroreceptorok jelenlétét nevezi meg, *klinikai*lag tehát éppen az ő jelentős felfedezésük adhat magyarázatot. *Az így keletkező vagus reflex felelős lehet a gyakran előforduló intenzív bradycardiáért, szívblockért, hypotensioért, nyálfolyásért, hányásért vagy nauseáért, bronchospasmusért és a tracheában keletkező égő érzésért*, amelyet a betegek ezen csoportjában észlelünk, különösen hogy ha kimutatható, hogy a tünetek *atropinnal* megszüntethetők (James 1962, 1968).

A postinfarctusos sinus bradycardiás betegeken, különösen, hogyha azt nem változtatja meg az atropin, a rhythmus az adenosin vagy más rokon nucleotidáknak a sinus csomóra gyakorolt negatív chronotrop hatásával hozható összefüggésbe.

Az adenosin és a rokon nucleotidák a myocardialis sejtből szabadulnak ki az ischaemia stimulusára és fontosak lehetnek a normális metabolikus coronaria vasodilatatio autoregulációjában (Gorlin 1965, Sampson 1971, Epstein 1971, Brown 1965, Haddy 1969, Parker 1972, Katori 1966).

A számított teljes peripherias resistencia némely acut myocardialis infarctusos betegen normális vagy csökkent volt a significans hypotensio ellenére, amely normálisan reflexes vasoconstrictiot vált ki, így a perifériás vascularis elégtelenség vagy autonóm idegrendszeri elégtelenség típusa talán magában a szívben keletkező reflexekből eredvén jelen lehet némely betegen, akiknél hypotensio fejlődik ki infarctus után, de akik nem növelik a perifériás vascularis resistenciát a szokásos módon. Ha a szívből eredő reflexek legalábbis részben felelősek ezért a syndromáért, a kezdeti stimulus a szívben kapcsolatban lehet az ischaemiával (a kémiai anyagok felszabadulásával vagy produkciójával, amelyek stimulálják a chemoreceptorokat, mint a Bezold—Jarisch reflexnél) vagy bétareceptorokat a myocardium ischaemiás területén vagy coronaria erekben passzív vongálódás miatt.

Bármelyik típusú reflexben efferens impulzusok visszatérhetnek a szívhez a vagus idegeken keresztül és csökkentik mind a pitvari, mind a kamrai contractilitást (Harman 1968, valamint áttevédnék az autonóm rendszer rostjain a perifériás vascularis rendszerre és/vagy csökkentik a vasoconstrictiot vagy vasodilatatiót okoznak némely érterületen (Jarisch 1948, Costantin 1963, Paintal 1955, Hanley 1971, Thoren 1972).

Az is lehetséges, hogy a reflex a vérnyomás reflexes csökkenése protectiv collapsus mechanismust reprezentál, amely hasonló ahhoz, amit a visceralis sensoros idegek stimulatioja idéz elő pl. a solaris plexus vagy a herék ütése következtében vagy a periosteum vagy arterialis fal izgalma vagy a szemgolyó nyomása következtében (Dawes 1954).

Előadásom elején említettem a *Fentanyl—Droperidol kombinációt* a fájdalom enyhítésére. A Balatonfüredi Állami Kórházban 1980-ban kezelt friss infarctusos betegek közül kiválasztottunk 55-öt, s feldolgoztuk adataikat.

Közülük összesen 34-en kaptak Fentanylt + Droperidolt, 10 beteg a Droperidol helyett Dolargant vagy Morfint kapott a Fentanylhoz. Egyedül morfint egyetlen beteg sem kapott.

Nem tudom, hogy más intenzív betegellátó részlegen mi a gyakorlat, de az a benyomásom, hogy sok helyen elfelejtkezünk arról, hogy a morfin nemcsak a legmegbízhatóbb fájdalomcsillapító, hanem az alfa és béta receptorokra való kedvező hatása révén segíti a beteget a súlyos haemodinamikai katasztrófa elkerülésében s így adott esetben életmentő lehet.

Összefoglalás

Szerző az orvostudományban a legutóbbi 30 év alatt bekövetkező nagy fejlődést lehetővé tevő 10 legfontosabb felfedezés között az alfa és béta receptorok kimutatását, a bétablokkolók kifejlesztését említi meg.

Az acut myocardialis infarctusban keletkező fájdalom a nagymértékű autonóm idegrendszeri aktivitásnak tulajdonítható.

Ennek a fájdalomnak a megszüntetésében, éppen a bonyolult reflex-mechanizmusok kedvező befolyásolása miatt is, a morfium foglalja el még mindig az első helyet.

IRODALOM

- Aviado, D. M.: *Circ. Res.* **10**, 831 (1962).
 Braunwald, J.: *Heart Disease. A Text Book of Cardiovascular Medicine* WB. Saunders Company, Philadelphia—London—Toronto p. 1355 (1980).
 Brown, A. M.: *J. Physiol.* **197**, 203 (1965).
 Coleridge, H. M., Coleridge, J. C. G. és Kidd, C.: *Am. J. Physiol.* **174**, 323 (1964).
 Comroe, H. Jr. és Dripps, D.: *Science* **192**, 105 (1976).
 Costantin, L.: *Am. J. Cardiol.* **11**, 205 (1963).
 Dawes, G. S. és Comroe, J. H. Jr.: *Physiol. Rev.* **34**, 1967 (1954).
 Epstein, S. E., Redwood, D. R., Goldstein, R. E., Beiser, G. D., Rosing, D. R., Glancy, D. L., Reis, R. L. és Stinson, E. R.: *Ann. Intern. Med.* **75**, 263 (1971).
 Frink, R. J. és James, T. N.: *Am. J. Physiol.* **221**, 1464 (1971).
 Gorlin, R.: *Circulation* **32**, 138 (1965).
 Haddy, F. J.: *Am. J. Med.* **47**, 274 (1969).
 Hanley, H. G., Costin, J. C. és Skinner, N. S. Jr.: *Am. J. Cardiol.* **27**, 513 (1971).
 Harman, M. A. és Reeves, T. J.: *Am. J. Physiol.* **215**, 1210 (1968).
 Ioszava, K. V.: *Kardiologija*, **5**, 54 (1965).
 James, T. N.: *Am. Heart J.* **64**, 416 (1962).
 James, T. N.: *Bull. N. Y. Acad. Med.* **43**, 1041 (1967).
 James, T. N.: *Progr. Cardiovasc. Dis.* **10**, 410 (1968).
 Jarisch, A. és Zotterman, J.: *Acta Physiol. Scand.* **16**, 31 (1948).
 Juhász-Nagy A. és Szentiványi M.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther* **131**, 39 (1961).
 Juhász-Nagy A., Szentiványi M., Horkay I. és Vámosi B.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hungaricae* **26**, 319 (1965).
 Katori M. és Berne R. M.: *Circ. Res.* **19**, 420 (1966).
 Kolatat T., Ascanio, G., Tallarida, R. J. és Oppenheimer, M. J.: *Am. J. Physiol.* **213**, 71 (1967).
 Lloyd, T. C. Jr.: *Am. J. Physiol.* **222**, 1511 (1972).
 Lukomskij, P. E. és Kazmina, P. V.: *Szov. Med.* **27**, 3 (1963).
 Malliani, A., Peterson, D. P., Bishop, V. és Brown, A. M.: *Circ. Res.* **30**, 158 (1972).

- Paintal, A. S.*: Quart. J. Exp. Physiol. **40**, 348 (1955).
Pasyk, S., Bloor, C. M., Khouri, E. M. és Gregg, D. E.: Am. J. Physiol. **220**, 646 (1971).
Parker, J. O.: Arch. Intern. Med. **129**, 790 (1972).
Pekker, I. L.: Szov. Med. **28**, 103 (1965).
Ross, J., Frahm, C. J. és Braunwald, E.: J. Clin. Invest. **40**, 563 (1961).
Petrovskij, B. V. és Efuni, Sz. N.: Hirurgia, **38**, 7 (1962).
Sampson J. J., és Hutchinson, J. C.: Dis. **10**, 1 (1967).
Sampson, J. J. és Cheitlin, M. D.: Progress Cardiovascular Dis. **13**, 507 (1971).
Schlant, R. C.: Altered Cardiovascular Physiology of coronary atherosclerotic heart disease. In: Hurst J. W.: The Heart. Third. Ed. McGraw-Hill Book Comp. A Blakiston Publ. New York. pp. 1017—1037 (1974).
Stern, M. S., Katz, R. L., McElroy, C. R. és Shine, K. I.: Circulation **58**, Suppl. II: 171 (1978).
Szentiványi, M. és Juhász-Nagy, A.: Quart. J. Exp. Physiol. **47**, 289 (1962).
Thompson, P. L. és Lown, B.: JAMA **235**, 924 (1976).
Thoren, P.: Acta Physiol. Scand. **85**, 455 (1972).
Vismara, L. A., Leaman, D. M. és Zelis, R.: Circulation **54**, 355 (1976).
Wynne, J., Mann, T., Alpert, J. S. és Grossman, W.: Circulation **55**—56 Suppl. III 8/18 (1977).
Zelis, R., Mansour, E. J., Capone, R. J. és Mason, D. T.: J. clin. Invest. **54**, 1247 (1974).

REGIONÁLIS ANAESTHESIÁK A TRAUMATOLÓGIAI GYAKORLATBAN

MOLNÁR EDIT

Országos Traumatológiai Intézet, Budapest

Közlésre érkezett: 1981. IV. 8.

A műtéti érzéstelenítés terén régi idők óta két különböző eljárás vetélkedik egymással: a narkózis és a regionális érzéstelenítés. Az utóbbi karrierje valamivel később kezdődött. Morton első aether narkózisát 1846-ban végezte, a helyi érzéstelenítés kezdetét 1884-től, C. Koller szemészeti cocain anaesthesiájától számítjuk.

Ettől kezdve a kétféle érzéstelenítés egymás mellett élt és virágzott, s közben hol az egyik, hol a másik került előtérbe. Új altatószerek és eljárások az altatás híveinek táborát erősítették, míg a cocainnál jobb, kevésbé toxikus, tehát veszélytelenebb helyi érzéstelenítő szerek bevezetése a klinikai gyakorlatba (1904: novocain, 1946: lidocain) a regionális anaesthesiák alkalmazásának adtak újabb lendületet.

Az intratracheális narkóizstechnika és a curare izomrelaxánsként való alkalmazása (Griffith és Johnson 1942) forradalmi változást jelentett. Olyan narkózis eljárások születtek, amelyek az altatás kockázatát minimálisra csökkentették, lehetővé tették a sebészet hatalmas fellendülését és szükségsszerűvé az anaesthesiológiát, mint önálló szakma kialakulását.

Úgy tűnt egy ideig, hogy a műtéti érzéstelenítés terén a narkózis egyeduralkodóvá válik. A különböző vezetékes érzéstelenítések, amelyeket régen a sebészek végeztek, csaknem feledésbe merültek, egészen addig, amíg az anaesthesiológusok saját maguknak újra felfedezték azokat.

A helyi érzéstelenítésnek olyan előnyei vannak, amelyek ezt az „újrafelfedezést” érthetővé és indokolttá teszik.

1. Egyszerű: minimális felszerelést igényel.
2. Olcsó.
3. Kevésbé terheli a szervezetet.
4. Akut esetekben a narkózisnál kevésbé kockázatos, mivel az aspiráció veszélyét kiküszöböli.

*A Korányi Sándor Társaság 1981. február 20-i „Fájdalomcsillapítás a klinikumban” című Symposiumán elhangzott előadás nyomán.

A baleseti sebészetben különösen tág tere van a regionális anaesthesiák alkalmazásának.

1. A sérülések jelentős része a végtagokat érinti, s a végtagok kitűnően érzésteleníthetők különböző vezetékes módszerekkel.
2. Manapság a sérültek többsége korai műtéti ellátásban részesül, néhány órával a kórházi felvételt követően. Ilyenkor a beteg nincs műtetre előkészítve, telt gyomorral kerül a műtőasztalra, ez pedig altatásnál az aspiráció veszélyét jelenti. — Regionális érzéstelenítés ezt a súlyos veszélyt kiküszöböli, mivel a beteg éber állapotban és védőreflexeinek birtokában marad.
3. A traumatológiai beteganyag nem kis része idős sérült, akik különböző cardio-pulmonális és anyagcsere betegségekben szenvednek. Számukra a regionális érzéstelenítés kisebb megterhelést jelent, tehát veszélytelenebb, mint a narkózis.
4. Tömeges sérültáramlás esetén, amikor több műtét egyidejű elvégzése szükséges, nagy előny, hogy egy szakember több sérült érzéstelenítését végezheti el vezetékes módszerekkel. Nagy forgalmú baleseti ügyeleteinkben a műtétek zökkenőmentes lebonyolítása regionális anaesthesia nélkül ma már szinte elképzelhetetlen.

A baleseti sebészetben leggyakrabban alkalmazott regionális érzéstelenítések: a plexus brachialis blockád és az intravénás regionális anaesthesia (IVRA) — a felsővégtag érzéstelenítésére; a spinalis és az epiduralis anaesthesia — az alsóvégtag, csípőtáj, alhas és gáttáj érzéstelenítésére.

Említésre méltónak tartom, hogy a felsorolt eljárások egyike sem új. August Bier már 1898-ban végzett spinális anaesthesiát, tehát még a cocain-korszakban. A periduralis anaesthesia atyjaként *Dogliottit* tartják számon, aki 1931-ben publikálta az eljárással szerzett tapasztalatait, — de már a 20-as években is történtek ilyen próbálkozások. Az első IVRA-t is Bier végezte 1908-ban. A supraclavicularis plexus érzéstelenítés klinikai alkalmazása *Kulenkampff* nevéhez fűződik, 1911-ben ismertette, s ugyanebben az évben *Hirschel* axillaris behatolásból kezdte érzésteleníteni a plexus brachialist.

Az évek során valamennyi eljárást sokan és sokféleképpen módosították. A módosítások többnyire az alkalmazás technikáját érintették, vagy újabb érzéstelenítők felfedezésekor az alkalmazott szerek változtak. A változtatások célja mindig a jobb eredmények elérése volt: lehetőleg gyorsan beálló és minél hosszabb ideig tartó érzéstelenség, a szövődmények és sikertelenségek számának csökkentésével.

Az alábbiakban röviden ismertetem az említett eljárások lényegét.

Spinalis anaesthesia

Igen hatásos és kíméletes módja az alsó testfél érzéstelenítésének. Az érzéstelenítő szert a subarachnoidalis térbe (a durazsákba) fecskendezzük, az L_{2-3} , L_{3-4} vagy az L_{4-5} csigolyák között. Nagyon kis mennyiségű érzéstelenítő szer beadása elegendő az anaesthesia létrehozásához: 10–20 mg tetracain, 40–80 mg lidocain, 15–20 mg bupivacain. Nincs még egy regionális érzéstelenítés, ahol az érzéstelenítő szer ilyen csekély mennyiségével ilyen nagy területre kiterjedő anaesthesiát lehetne létrehozni.

Az érzéstelenítő szer támadáspontja elsősorban a gerincvelői ideggyökökben van, de újabb vizsgálatok kimutatták, hogy a gerincvelőbe is diffundál az érzéstelenítő egy része. Mivel a spinális ideggyökökben a motoros, sensoros és szimpatikus rostok együtt találhatók, a bénító hatás motoros plegiát, anaesthesiát és szimpatikus bénulást is eredményez.

A hatás kiterjedését (segmentalis magasságát) több tényező befolyásolja: a beadás helye, a beadott szer mennyisége és nem utolsósorban a gravitáció. Mivel az érzéstelenítő oldatot folyadékba — a liquorba — adjuk, a beadott szer mozgását a két folyadék fajsúlyának viszonya határozza meg. A mozgás irányát, s ezzel együtt az anaesthesia magasságát befolyásolni tudjuk az érzéstelenítő oldat fajsúlyának és a beteg testhelyzetének változtatásával.

Az anaesthesia általában 5–10 percen belül beáll, a motoros bénulás néhány perccel később. A hatás időtartama a beadott szer függvénye, 2%-os lidocainnal 60–90 perces, 1%-os tetracainnal 2–3 órás, 0,5%-os bupivacainnal 6–8 óráig tartó anaesthesiát tudunk létrehozni. Az érzéstelenítés időtartama adrenalinval meghosszabbítható.

Az érzéstelenítő szer helyes megválasztásával alkalmazkodni tudunk a műtét várható időtartamához. A legújabb, hosszú hatású érzéstelenítők: a bupivacain és az etidocain használatával nemcsak a műtéti, hanem a posztoperatív szak első óráinak fájdalommentességét is biztosíthatjuk. Megszűnt tehát a sebészeknek az a — régebben indokolt — aggálya, hogy az érzéstelenítés hatása esetleg még a műtét befejezése előtt elmúlik.

A spinális anaesthesia veszélyei, nemkívánatos mellékhatásai közül kettő érdemel különös figyelmet. Az egyik a hypotensio, a másik az ún. „post-spinális” fejfájás.

A hypotensio oka az anaesthesiával együtt létrehozott szimpatikus bénulás, következményes vasodilatatioval. Normovolaemiás állapotban nem szokott kialakulni, vagy egészen kismértékű a vérnyomás csökkenése. Hypovolaemiás állapotokban azonban igen jelentős vérnyomásesés következhet be, amely maradandó hypoxiás károsodások okozója lehet, ha gyors folyadékbevitellel és vasopressorokkal nem sikerül hamar rendezni.

Különösen veszélyeztetettek azok az idős, exsiccált betegek, akiknek sclerotikus érrendszere és degenerált szívizomzata nem képes a keringés válto-

zásaihoz alkalmazkodni, agyi-, szívizom- és vese vérellátásuk pedig éppen a kompenzáltág határán van. Anaemia egyidejű jelenléte a hypoxiás károsodás veszélyét tovább fokozza.

A hypovolaemiás állapot, akár vérzés, akár exsiccosis idézi elő, a spinális anaesthesia abszolút kontraindikációja.

Ami a másik említett szövődményt: a fejfájást illeti, ez nem a műtéti időszakot, hanem a postoperatív szakot terheli. Oka — a leginkább elfogadott elmélet szerint — a liquorhypotensio. Ez úgy jöhet létre, hogy a lumbáltűvel a durán ejtett sebzésen át liquor szivárog kifelé, s a következményes liquorhypotensio fejfájást idéz elő. A fejfájás többnyire a 2–3-ik postoperatív napon kezdődik és mozgásra fokozódik.

Megfelelő preventív intézkedésekkel ez a szövődmény elhárítható, legalábbis az esetek nagy részében. Ezek közül a legfontosabb a kíméletes lumbálpunctiós technika, a lehető legvékonyabb tű alkalmazásával. Az első postoperatív napon szigorú ágynyugalmat rendelünk el, és bőséges folyadékbevitelről gondoskodunk.

A spinális anaesthesia indikációs területe a baleseti sebészetben: a csípőtáji törések, a comb, térd, lábszár és a bokatáj sérüléseinek műtéti el látása.

A combnyak és trochantertáj törései főként idős korban fordulnak elő, gyakran rossz állapotú betegeknél. Számukra a spinális anaesthesia kisebb megterhelést jelent, mint a narkózis.

A fiatalabb beteganyagon a telt gyomor, az aspiráció veszélye miatt részesítjük előnyben a spinális anaesthesiát a narkózissal szemben.

A másik gerincközei érzéstelenítés a *periduralis* (epiduralis) *anaesthesia* (PDA). Az érzéstelenítő szert a periduralis térbe fecskendezzük, rendszerint a lumbalis regioban. A laza zsírszövettel és erekkel kitöltött periduralis tér a ligamentum flavum és a dura között helyezkedik el; benne negatív nyomás uralkodik, s ennek fontos szerepe van a periduralis tér felismerésében.

A megfelelő kiterjedésű anaesthesia eléréséhez lényegesen nagyobb mennyiségű érzéstelenítő szer beadása szükséges, mint spinális anaesthesiánál: 12–22 ml között változik a beadandó volumen, aszerint, hogy milyen magasságig szükséges anaesthesiát létrehozni. Lidocainból 1,5–2%-os, tetracainból 0,15–0,25%-os, bupivacainból 0,5%-os oldatokat alkalmazhatunk.

Az anaesthesia kiterjedését meghatározó tényezők PDA-nál: a beadás helye, az érzéstelenítő oldat volumene és koncentrációja, a beadás sebessége, de figyelembe kell venni a testmagasságot és a beteg életkorát is. Az oldat fajsúlya vagy a beteg fektetése itt nem játszik szerepet.

Az érzéstelenítő szer támadáspontja itt is, mint a spinális anaesthesiánál, elsősorban a spinális gyökökben van. A periduralis térben a spinális idegeket a dura vastag rétege borítja, egészen a foramen intervertebralen való kilépéséig. Valószínű, hogy a PDA elsősorban itt, a forameneken kívül fejti ki a hatását.

Kimutatták azonban, hogy a szer egy része a subarachnoidalis térbe jut, valamint a gerincvelőbe is.

A PDA indikációs területe a spinális anaesthesiájéhez hasonló: legalkalmasabb az alhas, gáttáj és alsóvégtagok érzéstelenítésére, bár az anaesthesia kiterjeszthető a has felső részében végzett műtéteknek megfelelő magasságra is.

Indokoltnak látszik a kétféle eljárás összehasonlítása, előnyeik és hátrányaik szempontjából.

A spinális anaesthesia javára írható, hogy

- könnyebben és gyorsabban elvégezhető
- biztosabban elérjük a kívánt hatást
- gyorsabban beáll a hatása.

A fenti előnyök igen komolyan esnek latba a baleseti műtők feszített munkatempója mellett. Ezért is vált választott eljárásunkká.

A PDA végrehajtása időigényesebb, mert a periduralis tér felismerése nehezebb.

- hatása lassabban áll be és
- nagyobb a sikertelen anaesthesiák valószínűsége.

A PDA előnye a spinális anaesthesiával szemben: mentes a liquorhypotensiós fejfájás szövődményétől. (A többi szövődmény lehetősége hasonló).

Legfontosabb és igen jelentős előnye a PDA-nak: a tartós anaesthesia alkalmazásának lehetősége, katéter technikával. A periduralis térbe juttatott tűn keresztül katétert vezethetünk be, amely napokon át bent marad, s így módunkban áll az érzéstelenítő szer szükség szerint ismételt adagolásával tartós analgesiát fenntartani. Ilyen módon napokon át biztosíthatjuk a műtét vagy sérülés után a fájdalommentességet, centrális depresszív hatású analgetikumok nélkül.

A neurofiziológiai és gyógyszeres kutatások egyik legújabb eredménye: az endorfinok felfedezése egy ígéretes, újfajta fájdalomcsillapító eljárás elindítója lett. A spinális, illetve epiduralis technika és a centrális hatású analgetikumok, elsősorban a morfium adásának kombinációjáról van szó.

Az anaesthesiológiai szakirodalomban egyre több közlemény szól a morfium intrathecalis, illetve periduralis alkalmazásáról, nem annyira műtéti, mint inkább postoperatív vagy posttraumás fájdalom csillapítására. Igen kis mennyiségű, mindössze 1–2 mg morfium egyszeri adásával is egy-két napos fájdalommentesség érhető el ilyen módon. Nem nehéz megjósolni, hogy az eljárás nagy jövő előtt áll.

A baleseti sebészetben a felsővégtag perifériás érzéstelenítésére a plexus brachialis anaesthesiát és az intravénás regionális anaesthesiát alkalmazzuk.

A plexus brachialis érzéstelenítését végezhetjük supraclavicularis behatolásból vagy az axillaris regioban.

A *supraclavicularis plexus blockád* Kulenkampff érzéstelenítés néven ismert, első alkalmazójáról. Régebbi időkben, amikor a sebész maga végezte az

érzéstelenítést, a baleseti sebészek elég gyakran alkalmazták. A sikeresen végrehajtott blockáddal az egész felsővégtagra kiterjedő jó anaesthesiát érhetünk el.

Az eljárás veszélye: a pneumothorax előidézésének lehetősége. A plexus rostjainak kitapogatása az első bordára irányított szúrásokkal történik, s eközben a tű hegye lecsúszhat és megsértheti a pleura kupolát.

A ptx lehetőségét szem előtt tartva a beteg hosszabb megfigyelést igényel, éppen ezért az eljárás pl. ambuláns sérültellátásban nem ajánlható.

Ettől a veszélytől mentes a plexus brachialis érzéstelenítés másik módja: az *axillaris plexus blockád*. Itt a hónaljárokban érzéstelenítjük a plexus rostjait, közvetlenül az art. axillaris mellett. Ebben a regioban a plexus már ágakra oszlik, a n. radialis, medianus és ulnaris ágak az arteria körül helyezkednek el, az ér-idegköteget körülvevő közös kötőszövetes tokban. Ha sikerül észlelnünk a tű áthatolását ezen a kötőszövet rétegen, egyetlen szúrással is bejuttathatjuk az érzéstelenítő oldatot, bár gyakrabban alkalmazunk két szúrást: egyet az arteria felett és egyet alatta. A sikeres blockád teljes anaesthesiát eredményez a felkar középső harmadától distalisan. Felkar osteosynthesisek és a válltájék érzéstelenítésére tehát nem alkalmas, de a könyöktáj, alkar, csukló és a kéz sérüléseinek ellátására igen.

Az eljárásnak egyetlen technikai szövődménye az arteria axillaris véletlen punctioja lehet. Ezt aspirációval azonnal észre lehet venni, s a tű helyzetét korrigáljuk az érzéstelenítő oldat beadása előtt. Mivel a blockádhoz finom tűt használunk, a haematoma képződés csekély. Nagyobb haematoma az anaesthesia eredményességét veszélyezteti.

A felsővégtag érzéstelenítés rendkívül egyszerű és hatásos módja az *intravénás regionális anaesthesia* (IVRA). Ezt vértelenített és a vérkeringésből kompresszióval kirekesztett végtagon végezzük. Egy — rendszerint kézháti — vénán át 0,5%-os lidocain viszonylag nagy mennyiségével (40—60 ml) feltöltjük a vértelenített végtag vénás hálózatát. Az oldat diffúzió útján az interstitiális térbe jutva az idegvégződéseket bénítja, az eljárás tehát — támadáspontját tekintve — az infiltrációs anaesthesia egy sajátos módjának tekinthető.

Bár ezt az eljárást Bier már 1908-ban felfedezte és alkalmazta, igazán népszerűvé a 60-as években vált, amikor a kézsebészetben a vértelen műtéti technika rutin eljárás lett. A módszer lényegi részét tekintve azonos ugyan a Bier-féle anaesthesiával, technikája azonban korszerűbb és kifinomultabb lett. A végtag kirekesztése a keringésből pneumatikus mandzsettákkal történik, a kompresszió mértékét automatikus nyomásszabályozó biztosítja, amely sűrített levegővel működik.

Lényeges újítás a kettős mandzsette alkalmazása: a műtét végéig nyomás alatt álló distalis mandzsetta már érzéstelenített területre kerül, így nem okoz fájdalmat.

Az IVRA hátránya, hogy időben korlátozott. A végtagot nem rekeszthetjük ki a vérkeringésből 1,5—2 óránál hosszabb ideig, ennél hosszabb műtétek

érzéstelenítésére tehát nem alkalmas. — Rossz vérkeringésű, lebenyes bőr-sebek jelenlétében szintén nem alkalmazzuk, mivel a kompresszió a lebeny életképességét veszélyeztetné.

Előnye, hogy gyorsan és egyszerűen elvégezhető, és ritka kivételektől eltekintve, mindig kifogástalan anaesthesiát eredményez, a vértelenítő mandzsettától distálisan. Veszélyes lehet a kompresszió véletlen, korai felengedése. Ilyenkor az érzéstelenítő jórészt még az ér pályában van, s hirtelen bekerülve a nagyvérkörbe, generalizált toxikus reakció tünetei jelentkezhetnek. Ez a szövődmény megfelelő gondossággal elkerülhető.

Baleseti sebészetben az IVRA-t a kéz, alkar és könyöktáj műtéti ellátásában, vagy vértelen repositio manőverek érzéstelenítésére alkalmazzuk, kitűnő eredménnyel.

Nem műtéti anaesthesiaként, hanem fájdalomcsillapítás, és ezzel együtt a légzés javítása céljából gyakran alkalmazott eljárás a traumatológiában az *intercostalis* és a *paravertebralis* blockád. Ezeket bordatörések érzéstelenítésére végezzük. Az erre a célra régebben használt 1–2%-os novocain és lidocain — rövid hatása miatt — nem volt elég jó. A hosszúhatású bupivacain jobb eredménnyel alkalmazható. Tonogénnel együtt adva 12–16 órás fájdalommentességet biztosít.

Tartósabb eredmény várható a morfium peridurális adásától: 24–28 órás analgesiáról, s ezzel együtt a légzésfunkció lényeges javulásáról számolnak be az első közlemények.

Az ismertetett regionális anaesthesiák a traumatológiai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott eljárások. Mint azt már említettem, nem új eljárásokról van szó, valamennyit már évtizedekkel korábban felfedezték és alkalmazták. A modern narkóizistechikák biztonsága és számos előnye miatt egy időre háttérbe szorultak, csaknem feledésbe merültek. Az, hogy ismét előtérbe kerültek és ma már szilárd pozíciójuk van a műtői rutinmunkában, nemcsak azoknak az előnyöknek köszönhető, amelyeket a bevezetőben felsoroltam. Még csak nem is az újabb, intenzívebb és hosszabb hatású szerek felfedezése az ok, hanem sokkal inkább az a körülmény, hogy alkalmazásuk biztonságosabb lett.

A biztonság növekedése több tényezőtől adódik. Az elmúlt évtizedekben lényegesen bővültek pathofiziológiás ismereteink. Többet tudunk az alkalmazott szerek pharmacodinamiájáról, pontosabban körülhatároltuk az érzéstelenítők maximális biztonsági dózisait. Megismertük a túlادagolás veszélyeit, a toxikus reakció klinikumát s a kezelés módjait is. Legfőképpen pedig felismertük a folyamatos betegmegfigyelés jelentőségét a műtéti időszakban, s ismerjük azokat a módszereket, amelyekkel a vitális funkciók romlását megelőzhetjük vagy sikerrel kezelhetjük.

Mindezeknek köszönhető, hogy a regionális érzéstelenítés ma már az anaesthesiológiai gyakorlat szerves része, többek között a baleseti sebészetben is.

IRODALOM

- Bromage, P. R.*: Brit. J. Anaesth. **41**, 1016 (1969).
Covino, B. G., Vassallo, H. G.: Local anesthetics. Grune & Stratton; New York 1976.
Lee, J. A., Bryce-Smith, R.: Practical regional analgesia. American Elsevier Co. New York 1976.
Molnár E. és Lantos Á.: Anaesth. és Intenzív Ther. **1**, 11—17 (1977).
Moore, D. C.: Regional Block. Charles & Thomas; Springfield. 1965.
Nolte, H., Meyer, J.: Die rückenmarksnahen Anästhesien. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1972.
Nolte, H., Wurster, J.: Anästhesist **21**, 141—145 (1972).

A FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS PROBLÉMÁI A BELGYÓGYÁSZATBAN

JÁVOR TIBOR, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1981. IV. 13.

Az általános belgyógyászat a klinikai orvostudomány meglehetősen nagy területét öleli fel, így az előttem elhangzottak közül már Rétsági és Eckhardt doktorok előadásában esett ezekről a kérdésekről szó, az utánam következő előadók közül pedig valószínűleg bizonyos mértékű fedésben leszek a cardiológus és a reumatológus által kifejtendővel. Azzal, hogy igyekszem az általam nem ismert, csupán vélt fedéseket kikerülni, lehetséges, hogy fontos problémák kimaradnak, mások pedig mégiscsak ismétlődnek. Mindkét irányú nem szándékolt hibáért a hallgatóság türelmes elnézését kérem.

A belgyógyászati fájdalom tünet, amelyet felvesszünk a beteg adatbázisába és része a kiindulásként szolgáló problémalistának.

Önmagában ritkán jelent diagnosist, mindig kórokat, kórképet kell keresnünk mögötte, amellyel értelmezni tudjuk. Legtöbbször a diagnosis felállítása és az oki kezelés bevezetése egyben a fájdalmat is megoldja. Mindezek előrebocsátása mellett megjegyzem, hogy a fájdalmat, mint terápiás problémát tünetileg azonnal csillapítanunk kell.

1. táblázat

K. A. 48 éves beteg

Problémalista

- | | |
|---|----------------|
| 1. Tarkótáji fejfájás | (anamnesis) |
| 2. Hányinger | (anamnesis) |
| 3. Balra nagyobb szív
aorta II ékelt | (fizikális) |
| 4. RR = 220/130 | (fizikális) |
| 5. + Proteinuria | (laboratórium) |

2. táblázat

Fájdalom — psychofizikai szenzáció

Fájdalom	Percepció	Személyiség
	társuló szomatikus tünetek	
	anxietas	
	álmatlanság	
	irritabilitás	
	depresszió	

*A Korányi Sándor Társaság 1981 február 20.-i „Fájdalomcsillapítás a klinikumban” című Symposiumán elhangzott előadás nyomán

A fájdalom a beteg által szubjektíve jelzett pszichofizikai szenzáció.

Maga a fájdalom a megfelelő idegvégződéseken keletkező inger, amelynek tudatosulása a psziché aktuális állapotától éppúgy függ, mint ahogyan maga a fájdalom állandó jelenléte a psziché állapotot és reakciókat igen élénken képes alakítani. Így figyelem elterelés, erős emociók képesek elnyomni, csökkenteni a fájdalom percepcióját, másrészt a fájdalom ismét jelentkezésétől való félelem, erre történő emlékezés (memória), hisztérikus, neurotikus, hipochonder személyiség enyhébb szervi érzéseket fájdalomként appercipál. Klinikai tapasztalatok szerint a hasonló erősségű fájdalmak tolerálhatósága attól is függ, milyen a lokalizációjuk, milyen szomatikus tünetek kíséretében lépnek fel és milyen képzeteket társít hozzájuk a beteg. Így a fejen fellépő fájdalmak kínzóbbaknak tűnnek a szellemi teljesítményt inkább zavarják, mint a végtagfájdalmak. Az a fájdalom, amelyik angina pectoris esetén jelentkezik, esetleg tachycardiával extrasystolékkal, fulladással együtt, súlyos anxiétással, halálfélelemmel jár, ezért elviselhetetlenebb, mintha a hasban lép fel.

A fájdalom vegetatív tünetek egész sorát képes kiváltani: fokozott sympathicus tonust, alvászavart, irritabilitást, tensió emelkedést vagy esést, hányást, hasmenést, étvágytalanságot, tartósan hatva testi leromlást, depressziót. Mindezt a rendkívül változatos és néha nehezen értékelhető képet az alapbetegségen, az ennek következtében jelentkező funkció kieséseken kívül a fájdalomcsillapításra alkalmazott gyógyszerek hatásai és mellékhatásai, az addictio, a fizikai és pszichés dependencia kialakulása tovább színezi.

A fájdalmakat klinikailag és gyakorlati kezelési szempontok alapján feloszthatjuk 1. felületi, 2. mély somaticus (izom, ízület, fascia, ín) és 3. mély visceralis fájdalmakra. Belgyógyászatban a második és harmadik típusú fájdalmakkal találkozunk, ezek enyhítése a feladatunk.

A felületi és a mély somaticus fájdalmak, mint az ízületek gyulladása, zsábák, reumatikus fájások, fej és fogfájások általában jól reagálnak a nem szteroid — aspirin szerű — antipireticus — antiinflammatóis hatású fájdalomcsillapítókra. Valamennyi ide tartozó gyógyszer gátolja a prostaglandin szintézist. Különösen az E sorozat tagjai, amelyek proinflammatoricus hatásúak, gyanúsíthatók azzal, hogy a fájdalomérzés keletkezésében szerepük lehet. Az irodalom újabb adatai szerint maga a PG nem vált ki fájdalmat, de az általa kiváltott inflammatio hyperalgesióhoz vezet (Higgs, 1980). A PG még manifest inflammatio nélkül is képes szenzitizálni a fájdalomérzés receptorait a kémiai (P anyag, bradikinin, histamin) és mechanikai ingerek iránt. Másrészt ismeretes, hogy az arachidonsav vagy a cyclooxygenase úton PG-né alakul, vagy alternatív úton lipoxydase révén hydrosysavakká, amelyek képesek fájdalmat kelteni (3. táblázat). Ferreira (1980) szerint az aspirin típusú vegyületek antialgesicumok, mivel a fenti módon gátolják a hyperalgesia kialakulását. Ez a hatásuk alapján perifériás, de elvileg centrális is lehet, mivel az agykamrába juttatva csökkentik a központi idegrendszerben is a PG szintézist

3. táblázat

Arachidonsav

PG	cyclooxygenase metabotrop hatás	lypoxydase hydroxysavak
CAMP Ca ⁺⁺	hyperalgesia	FÁJDALOM

és centrálisan is kifejtik antialgesiás hatásukat. E hatásaikban valószínűleg nem direkt úton változtatják a receptorok érzékenységet, hanem *metabolikus* folyamatot indítanak el, valószínűleg a cyclicus AMP—Ca beáramlás révén. Így hatásuk metabotropként is jellemezhető. További adat erre vonatkozóan az, hogy a Ca antagonistá Verapamil perifériásan analgeticus hatással is rendelkezik, továbbá a cAMP-vel általában ellentétesen ható cGMP perifériásan ugyan csak analgeticus potenciával bír.

Újabban (Thornell, 1979) egy zsigeri mély fájdalom esetén is kimutatták az indomethacin kedvező hatását: epeköves roham csillapítására alkalmasnak találták. Magyarozatként az az ismert hatása szolgál, hogy gátolja a PGE szintézist, és a PGE fokozza az epehólyagban a secretiót, valamint kiváltja az epeutak izomzatának kontrakcióját.

A zsigeri mély fájdalom kezelésében a non-steroid antiinflammációs szereknek jelentősége csekély. Zsigeri fájdalom származhat a gyulladt nyálkahártyáról (az ép nyálkahártya érzéketlen) a fekélyből, a simaizomzat distenziójától és spasmusától, a peritoneum, pleura gyulladásából, feszüléséből, szakadásából, a szervek feszüléséből, necrotizáló és bevérzett szövetekből, a csontváz és szívizomzat és más szövetek ischaemiájából, az artériák extrém pulzációjából, tractiójától, a kötőszöveti elemek feszüléséből, szakadásából, bevérzéséből.

A leggyakoribb belgyógyászati fájdalom csillapítására általában nem analgeticumokat alkalmazunk (4. táblázat). A fejfájások és neuralgiák kérdésé-

4. táblázat

Nem analgeticus fájdalomcsillapítók

ulcus	— antacid
göres	— spasmolyticum, parasympatholyticum
angina	— értágító
ízület	— steroid
köszvény	— colchicin
migrain	— ergotamin

re nem térek ki, erről külön előadás tesz említést. Az egyik leggyakoribb hasi fájdalom az ulcus pepticum következménye. Ez azzal jellemezhető, hogy az egyik típusú fájdalom egészen pontosan a fekély helyének vetületére lokalizálódik, a beteg egy ujjával rá képes mutatni. Ezt spontán is érzi, különösen akkor, ha a gyomra szabad savat is tartalmaz, másrészt e terület nyomás-

érzékeny. Gyakran jelentkeznek az epigastriumban diffuzan nyomási, feszülési fájdalmak, amelyek már nehezen lokalizálhatók. Aspirin típusú vegyületek e fájdalmakra kedvezőtlenül hatnak, emellett veszélyesek is. E fájdalmak legjobban, szinte azonnal savkötő szerekre csillapodnak. Ezek kedvező hatása diagnosztikus jelentőségű.

Igen gyakori a kólika szerű görcsös fájdalom, amelynek keletkezésében a vizeletrendszerben, epehólyagban, epeutakban, belekben kialakuló obstruktív, gyakran köves eredetű mechanikai okok játszanak szerepet. Ilyen fájdalom nem jön létre, ha az obstruktív folyamat lassú, fokozatos, daganat által, feltétele az, hogy az obstrukció hirtelen következze be. E fájdalom csillapításában általában nem használunk aspirin szerű csillapítót, — bár az előbb esett szó az indometacin kedvező hatásáról —, a klinikus alapgyógyszere a görcsoldó, kiegészítve parasympatholyticummal. Sajnos e kezelés sikere a gyakorlatban gyakran kétséges, amikor is kénytelenek vagyunk a kábító fájdalomcsillapítókhoz folyamodni. E fájdalmak csillapítására alkalmazható hazai készítményben, a steralginban, amely igen hatásos, tulajdonképpen minden elképzelhető hatású anyag van: Atropin és Papaverin a klasszikus görcsoldás képviselőiként, Amidazophen, mint non-steroid antiinflammációs szer és Codein mint morfin származék. Klinikánkon mi is végeztünk vizsgálatokat a hasi görcsök csillapítására Probon—Nospa, illetve Algopyrin—Nospa kombinációkkal. Eredménye szerint a spasmolyticummal mind a novamidazophen, mind pedig a más mechanizmus alapján ható Probon kedvezően kombinálható. Végeredményben a zsigeri görcsös fájdalmak esetén a csillapítás eddigi alapelvei lényegében helyeseknek bizonyultak (spasmolyticum és parasympatholyticum), de úgy tűnik, hogy e kombináció erőlesebben hat analgeticummal kiegészítve.

A görcsössel szemben van az állandó zsigeri fájdalom. Ilyet tapasztal a beteg gyulladás, necrosis, daganat, feszülés és vérzés esetén. E fájdalmak súlyossága rendkívül változó lehet és nemegyszer a fájdalom állandósága, szűnni nem akarása az, ami a beteget kétségbe ejti és pszichésen alterálja. E fájdalmak jelentős része tartós csillapításra szorul és a fájdalmakat színező psychés alteratiót is figyelembe kell vennünk. Ha a beteg várható élettartama rövid, az alapbetegség incurabilis, akkor a kábító-fájdalomcsillapítók alkalmazása kerül előtérbe. Igen előnyös tapasztalattal alkalmaztuk az angolok által javasolt Brompton oldatot, amely kanalas solutio, egy adagban 10 mg morfin, 10 mg cocaint és 12,5 mg chlorpromazint tartalmaz. A fájdalom csillapításán kívül a morfin kedvezőtlen kábító hatását a cocain, illetve hányingert okozó hatását a chlorpromazin jól ellensúlyozza. Ha az életkilátások hosszúak, a betegség egyensúlyban tartható, akkor a kábítószereket kerüljük, ez esetben a Probon mellett a non-steroid analgeticumok jönnek számításba, amit mindig ki kell egészítenünk sedativummal, anxiolyticummal, esetleg antidepresszív szerrel (5. táblázat).

5. táblázat

Supportív szerek

<i>Sedativa:</i>	Dalgot	<i>Antidepressiva:</i>	Azaxamin
	Noxyron		Melipramin
<i>Anxiolytica:</i>	Andaxin	<i>Myorelaxantia:</i>	Mydeton
	Elenium		Myoflexin
	Seduxen		Scutamil-C
<i>Neuroleptica:</i>	Frenolon		
	Hibernal		
	Tisercin		

Tartós fájdalom esetén helytelen a fájdalmat csillapítani, meg kell előzni. Nem szabad kitenünk a beteget annak, hogy rettegen a fájdalom bekövetkeztől, mert ez a fájdalom perceptióját is fokozza és szorongást is kivált. Így tehát az ilyen fájdalom csak rendszeres csillapítással oldható.

A belgyógyászati fájdalmak közül az anginás fájdalmak csillapítása sem analgeticumokkal történik (6. táblázat). Első teendőnk a coronariákon át

6. táblázat

Angina

Pulsus	70—80
RR 120/80	
Vörösvérsejt	3,5 M
Nitritek	
Beta blokkolók	
Ca-antagonisták	

történő oxigénellátás rendezése, a vérnyomásnak, a pulzusszámnak és a vörösvérsejtszámnak optimalizálása. Vérnyomásban valószínűleg 80 Hgmm diastolés, pulzusban 70—80 közötti érték tekinthető optimálisnak. Vörösvérsejtszám optimális értékét illetően néhány újabb adat ismeretében bizonytalanságban vagyunk. Amputált diabeteses betegek sebgyógyulásához 3,4 M vvt szám mutatkozott a legkedvezőbbnek. A vér oxigén szállító kapacitása nyilván egyenesen arányos a vvt számmal, másrészt rheologiai tulajdonságai fordítottan arányosak. Általában a nagyfokú anaemiát rendezni igyekszünk, míg a polyglobuliát csökkenteni. Ha mindezek elégtelennek bizonyulnak, nitrovegyületeket, béta blokkolókat és Ca antagonistákat adunk. Valódi fájdalomcsillapítókra általában nincs szükség. Az ízületi heveny panaszok később kerülnek ismertetésre, itt csupán annyit jegyzek meg, hogy a leghatásosabb csillapítójuk a prednisolon, az akut köszvényes rohamban pedig a colchicin. A *migrainre* sem térek ki, csupán csak megjegyzem, hogy a fájdalmat nem analgeticum, hanem vasoactív szerek csillapítják. A somaticus fájdalmak supportív kezelésében fontosak az izomrelaxánsok, gátolva a fájdalom által kiváltott ugyanakkor azt tovább fokozó izomfeszülést.

Végül legyen szabad az endorphin kérdés néhány különös vonatkozását említenem. Az egyik a klinikai farmakológiát élénken érdeklő placebo kezelés. Mind a kábító, mind a másféle analgeticumokkal összehasonlítva a placebo mintegy 50%-os csillapító hatással rendelkezik, amely naloxonnal gátolható. Ez a tény a placebo hatásban az endorphinok szerepét sejteti. Újabban érdekes teóriák jelentek meg az elhízás okairól. A kövérek két értelemben is morfinisták: táplálékok hatására a gastrointestinumban endorphin liberatio következik be és ennek euforizáló hatása ösztökél evésre. Másrészt a gluten bizonyos emésztett frakcióitól láttak morfinszerű (exorfin) hatást, így a kenyérevés öröme nem más, mint morfinizmus.

Összegezve az elmondottakat: a belgyógyászatban észlelhető fájdalmak túlnyomó része specifikus kezeléssel csillapítható, ezekben az analgeticumoknak nincs szerepe. Ide tartoznak az ulcusos és az anginas fájdalmak. A köszvényes és ízületi és a hasi görcsös fájdalmak csillapítására általában specifikus szereket alkalmazunk, de ezek csillapításában már az analgeticumok is szerepet kapnak — pontos jelentőségük még nem tekinthető teljesen tisztázottnak. A tartós, nem görcsös mély fájdalmak csillapítása a legnehezebb feladatok egyike. Itt az analgetikumokat ki kell egészítenünk anxiolyticus, psychosedativ, myorelaxans gyógyszeres kezeléssel, gyakran szükséges fizioterápia is és ritkán a műtéti fájdalomcsillapításra is rákényszerülünk. A kábítószer helye: acut hasi görcsök diagnosztikusan felderített eseteiben momentán csillapításra és incurabilis esetekben tartósan.

IRODALOM

- Ferreire, S. H.: Brit. J. Clin. Pharm. **10**, 237 (1980).
Higgs, G. A.: Brit. J. Clin. Pharm. **10**, 233 (1980).
Rendler, J. B., Girard, D. E. és Nordone, D. A.: Arch. of Int. Med. **93**, 588 (1980).
Thornell, E.: Lancet **1**, 584 (1979).

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Sándor István

A kézirat nyomdába érkezett: 1981. X. 28 — Terjedelem: 4,55 (A/5) fv

82.10196 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György



TARTALOMJEGYZÉK

<i>Mester Endre</i> : A lézer biomedikális hatásaira vonatkozó vizsgálatok és eredmények	137
<i>Incze Ferenc</i> : Az intra- és postoperatív fájdalomcsillapítás kérdései	151
<i>Böszörményi Ernő</i> : Fájdalomcsillapítás acut myocardialis infarctusban	165
<i>Molnár Edit</i> : Regionális anaesthesiák a traumatológiai gyakorlatban	173
<i>Jávor Tibor</i> : A fájdalomcsillapítás problémái a belgyógyászatban	181

Megjelent: 1982.

Index: 26.615