

## 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) fagocitózisára. A fehérvérsejteket részben emberi keringő heparinos vérből ülepítéssel, részben patkányok hasüregéből előzetes bouillon-oltással nyertük. Kísérleteinkhez ülepített natív sejteket használtunk. A fagocitózist *Ludány* és *Vajda* (Mester és mtsai 1971) módszere szerint határoztuk meg. Megállapítottuk, hogy a fehérvérsejtek baktérium-fagocitózist 0,05 J/cm<sup>2</sup> beeső energia sűrűség (BES) tetemesen fokozza, míg 2—4,0 J/cm<sup>2</sup> kifejezetten gátolja. Beigazolódott továbbá, hogy a methylenkék és Janus B zöld festékoldat a fehérvérsejtek sugárérzékenységét fokozza, az acridin-orange oldat viszont 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 J/cm<sup>2</sup>, de különösen az 5 J/cm<sup>2</sup> BES fokozza, az 50 J/cm<sup>2</sup> 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  $C_{57}Bl$  és fehér egerek szőrének növekedésében is (Mester és mtsai 1971). 3–5 héten át adagolt heti  $1 J/cm^2$  BES (rubin) a szőrnövekedést fokozta, de a 10–11. sugárzás után gátlás lépett fel. Az ismételt 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 elgondolkoztató és fontosnak látszik ennek a további alaposabb tisztázása.

1.5. Fehér egerek hátán művileg 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  $1,1 J/cm^2$  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 ( $1-3 J/cm^2$  a bélbolyhok auto-



mációs mozgását fokozza, míg ennél nagyobb gátolja, sőt meg is szünteti. Körülbelül  $7 \text{ J/cm}^2$  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 kétételes 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 kvantitatíve is csökkentette. Nagyobb BES ( $5 \text{ J/cm}^2$ ) gyulladás, fekélyképződés és perforáció mellett kvantitatíve 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  $26 \text{ J/cm}^2$  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  $^{59}\text{Fe}$ , ill. C-14 glycín (Ammersham) 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  $1 \text{ J/cm}^2$  BES hatására exogen fénystabilizátor (methylenkék) jelenlétében a relatív sejtszám — a kontrollhoz viszonyítva — jelentősen emelkedett. Nagy ( $120 \text{ J/cm}^2$ ) 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  $^{14}\text{C}$  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 ( $2 \text{ J/cm}^2$ ) 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-fagocitózisánál 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 szérumszűrés kezelése egér bőrhomotranszplantátum 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 transzplantátum meddig életképes, meddig nyújt védelmet a súlyos égést elszenvedett sérültek folyadék és ionvesztésének gátlásában.

Transzplantátumként beltenyészett törzsből származó hím CBA egerek farokbőrét használtuk. A recipiens állatok 20–25 gr-os hím 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 szérumszűrés kezelése a transzplantálás utáni 2. és 5. napon i. p. 0,5–0,5 ml anti-timocita szérummal (ATS) történt. Az ATS-t 10–11 napos hím Swiss egerek timocitáival nyulakban termeltük. Az ATS hatásosságát a túlélés fokozódásával mértük.

Az alkalmazott lézersugár önmagában csak kismértékben fokozta a transzplantátum 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 egészen végzett allo-transzplantáció esetében az anti-timocitaszérumszűrés kezelése és lézerbesugárzás együttes alkalmazásával az allotranszplantátum 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 folyadékszintillációs 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/cm<sup>2</sup>-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/cm<sup>2</sup> 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 lézéréhez viszonyítva 0,74% volt. Megfelelő síkú planpolarizációval 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 gyulladással 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,  $4 \text{ J/m}^2$ ) 21 alkalommal. Az eredmény az 1—4. felvételeken követhető.

ad 11. 2. eset: 56 éves nőbeteg

Pyelotomia után 8 nappal thrombozisz 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.

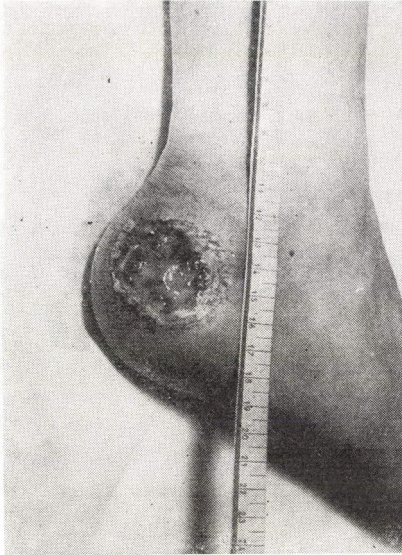
Végleges gyógyulás általában azokban a klinikai esetekben várható, amelyekben nem általános vérkeringési zavar áll fenn (pl. vena vagy arteria femoralis elzáródás), hanem lokális folyamat, illetve, amelyekben az általános keringési zavart korrigálni lehet. Tapasztalataink szerint a lézer jó előkészítősül,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

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

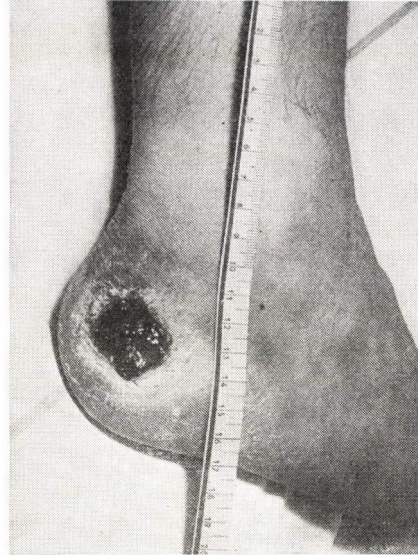
A hatásmechanizmus felderítésére irányuló újabb *vizsgálataink* és *kísérleteink* a következők voltak:

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 elektrodenz-maggal bíró vezikulák foglaltak helyet.

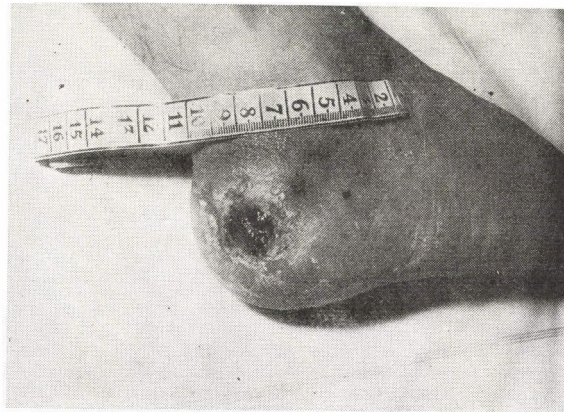
A második lézerezés után intracellulárisan a lizoszoma-szerű testek száma növekedett, a mitokondriumok duzzadtak, a sejtközötti térben a kollagenállomány és a vezikulák további szaporodása volt látható. A harmadik besugárzást követően — hasonlóképpen — a kollagenállomány és a vezikulák további szaporodása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

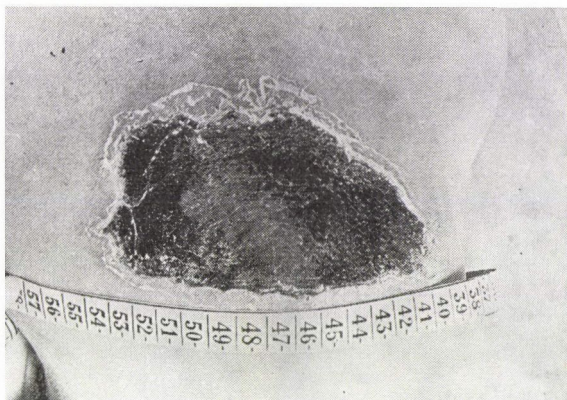
felület nem-besugárzott területeiről kimetszett anyagban az egyes időpontokban kevésbé kifejezetten, de hasonló elváltozások jöttek létre.

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 baktériumfagocitózisának 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 üzemben rubinlézerrel (1 milliszekundum, illetve 1 nanoszekundum idő alatt). Az ülepített leukocitákat a besugárzás után azonnal homolog szérumot tartalmazó Ringer-oldatban szuszpendáltuk és



5 aliquot részre osztottuk el. A kontrollmintákkal, amelyeket a kísérleteikkel 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 felülúszóit 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 enzimatikus 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 sejtjeiben 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 véretek 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 kapcsokkal 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) szintéziséire (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  $(^3\text{H})$ -uridinnel,  $(^3\text{H})$ -timidinnel, illetve  $^{14}\text{C}$ -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<sup>2</sup> 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<sub>2</sub>-tartalom a kontroll szintje alá csökkent, miközben a PG F<sub>2</sub> 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 gyulladáshoz — 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 termelésében,
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. Döklen, 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., Döklen 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.*: Kísérl. 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).