

A gyógyító folyamat *A helyreállítás szerve*

*Guus van der Bie, M.D.
Tom Scheffers, M.D.
Christa van Tellingen, M.D.*



A Louis Bolk Intézetéről

A Louis Bolk Intézet (Louis Bolk Instituut) 1976 óta úttörője az egészséggondozás, a táplálkozás és az organikus mezőgazdaság területén végzett innovatív tudományos kutatásoknak. Az intézet munkájának célkitűzése, hogy kiszélesítse a tudományos kutatás alapját. Ahol a konvencionális kutatási módszerek nem elégségesek, ott új módszerek kerülnek alkalmazásra, mint a goethei fenomenológia, részvételi kutatás (participatory research), picto-morphologiai kutatás és tudati-intuitív módszerek. Rudolf Steiner filozófiája képezi az inspiráció forrását.

Publication number: GVO 07

ISBN/EAN 978-90-74021-38-8

Postbank számlaszám 3530591

Swiftcode: ING BNL 2A, Postbank Amsterdam Hitelkártyával való fizetéshez látogasson el a www.louisbolk.nl oldalunkra.

További információ: Louis Bolk Instituut Hoofdstraat 24

NL 3972 LA Driebergen

Tel: (+31) (0) 343 - 523860

Fax: (+31) (0) 343 - 515611

Web: www.louisbolk.nl

E mail: g.vanderbie@louisbolk.nl c.vantellingen@louisbolk.nl

Colofon:

©Louis Bolk Instituut, 2008

Fordította: Sandy Reinhart

Design: Fingerprint

© (borító) Marc Chagall, A kék hegedűs, 1947, olaj vásznon, c/o Pictoright Amsterdam 2008

© Joost van den Broek / Hollandse Hoogte

A gyógyító folyamat

A helyreállítás szerve

Guus van der Bie, M.D.

Tom Scheffers, M.D.

Christa van Tellingen, M.D.

Fordította: Lazur Brigitta

Lektorálták: dr. Kiss Éva Zsuzsanna

dr. Papp Szidónia

dr. Siklaky Virág

A szerzőkről

Guus van der Bie, M.D. (1945) 1967-től 1976-ig az Utrechti Állami Egyetem Orvosi Anatómia és Embriológia Tanszékének oktatójaként dolgozott. 1976-tól családorvos, eközben felismerte a fenomenológia és a goethei tudomány fontosságát az emberi lény megértése terén egészségben és betegségben egyaránt. Praxisa mellett folytatta az Utrechti Állami Egyetem orvostanhallgatóinak, illetve orvosoknak és terapeutáknak az oktatását. 1998-ban egyik megalkotója volt a Louis Bolk Intézet *Orvos Képzés Megújítása* című projektjének, melynek célja az volt, hogy létrehozzon egy kiegészítést az emberi lény jelenleg érvényben lévő biomedicinális tudományos megközelítéséhez.

2004 óta a komplementer medicina és az Orvosi Humán Tárgyak tanára az Utrechti Állami Egyetem Orvosi Karán, és antropozófiai orvoslást ad elő a Witten/Herdecke Egyetemen (Németországban). Tagja a Goetheanumban működő Szellemtudományi Iskola Orvosi Szekciójának Dornachban, Svájcban.

Tom Scheffers M.D. (1979) már orvostanhallgatóként a Bolk Kompendiumokat lektorálta. Egy évig tanult a Kolisko Akadémián Stuttgartban. Nemrégiben publikált az SSRI-k várandós anyákban való alkalmazásáról a *Journal for Pediatrics*-ben Hollandiában. Jelenleg családorvosnak tanul. Tagja a Goetheanumban működő Szellemtudományi Iskola Orvosi Szekciójának Dornachban, Svájcban.

Christa van Tellingen, M.D. (1949) 1982 óta családorvos Kaliforniában. Orvosi tanulmányai kezdetén felismerte a tudomány új megközelítésének fontosságát az emberi lény megértése terén egészségben és betegségben egyaránt. Orvosi gyakorlatában a páciensek megértésében és kezelésében nagyon értékesnek találta a megfigyelés rendszerbiológiában alkalmazott fenomenológiai módszerét. Tanított orvostanhallgatókat és orvosokat az Egyesült Államokban, Kanadában és Európában. Nemrégiben a Witten/Herdecke Egyetemen, Németországban tanított orvostanhallgatókat és orvosokat.

1998-ban egyik megalkotója volt a Louis Bolk Intézet *Orvos Képzés Megújítása* című projektjének, melynek célja az volt, hogy létrehozzon egy kiegészítést az emberi lény jelenleg érvényben lévő biomedicinális tudományos megközelítéséhez. Tagja a Goetheanumban működő Szellemtudományi Iskola Orvosi Szekciójának Dornachban, Svájcban.

A projektről

Az Orvos Képzés Megújítása című projekt célja, hogy olyan köteteket nyújtson, melyek bemutatják, hogy az érvényben lévő biomedicinális tudomány tényei mennyire másként értelmezhetőek a goethei fenomenológiai módszer alkalmazásával. Ez új fogalmakat eredményez a biomedicina tudományában. Ezeknek az új fogalmaknak köszönhetően visszanyerik értelmüket az élő organizmusokban lévő biokémiai, fiziológiai és morfológiai faktorok, ezek időben és térben zajló fejlődése, valamint az egészség és betegség.

A BOLK KOMPENDIUMOK AZ ORVOSI TANULMÁNYOKHOZ című írások kiegészítik az érvényben lévő orvusképzést, kifejezetten felfedve az emberi minőségeket a mai biomedicinális tudomány alapelveiben.

A BOLK KOMPENDIUMOK AZ ORVOSLÁS GYAKORLATÁHOZ című írások hozzájárulnak ahhoz, hogy egy tudományos és fenomenológiai alapot teremtsenek a kiegészítő terápiás stratégiákhoz.

Tartalom

Előszó.....	8
Köszönetnyilvánítás.....	9
1. Bevezetés.....	10
1.1. Sérülés és a károsodás hatása.....	10
1.2. A bőr sebgyógyulási folyamata, mint a gyógyító folyamat megnyilvánulása.....	11
1.3. A bőr sebgyógyulási folyamatának fázisai.....	11
1.4. A gyógyító folyamat összehangolása állandó talány lesz?.....	12
1.5. A Kompendium további tartalma.....	12
2. Vértécsillapítás (Hemosztázis).....	13
2.1. Sebvizsgálat. Mit látunk?.....	13
2.2. A folyamat.....	13
2.2.1. Vaszkuláris reakció.....	13
2.2.2. Celluláris reakció.....	14
2.2.3. Humorális reakció és a mediátorok termelődése.....	15
2.3. A hemosztázis összefoglalása és dinamikai megvilágítás.....	16
2.4. Hemosztázis: az egészséges egyensúly.....	17
2.5. Patológia: arendellenes egyensúly.....	18
2.5.1. Vértéssel járó betegségek.....	18
2.5.2. Abnormális rögzőződéshez vezető betegségek.....	18
2.6. Konklúzió: a hemosztázis mint helyreállító integritás.....	19
3. Gyulladás.....	20
3.1. Sebvizsgálat. Mit látunk?.....	20
3.2. A folyamat.....	20
3.2.1. Vaszkuláris reakció.....	21
3.2.2. Celluláris reakció.....	22
3.2.3. Humorális reakció.....	25
3.3. A gyulladásos fázis összefoglalása és dinamikai megvilágítása.....	26
3.4. Gyulladás: az egészséges egyensúly.....	27
3.5. Patológia: a rendellenes egyensúly.....	27
3.5.1. Fertőzés.....	28
3.5.2. Akut fertőzés és szepszis.....	28
3.5.3. Krónikus gyulladás.....	29
3.6. Következtetés.....	30

4. Proliferáció	31
4.1. Sebvizsgálat: mit látunk?	31
4.2. A folyamat	31
4.2.1. Vaszkuláris reakció	31
4.2.2. Celluláris reakció	32
4.2.3. Humorális reakció.....	34
4.3. A proliferációs fázis összefoglalása és dinamikai megvilágítása	35
4.4. Proliferáció: az egészséges egyensúly	36
4.5. Patológia: a rendellenes egyensúly	36
4.5.1. Ulcus (fekély): a seb, mely nem képes proliferálni	377
4.5.2. Granuloma: gátlás nélküli proliferáció	37
4.6. Konklúzió	38
5. Maturáció	39
5.1. Sebvizsgálat. Mit látunk?.....	39
5.2. A folyamat	39
5.2.1. Vaszkuláris reakció	39
5.2.2. Celluláris reakció	40
5.2.3. Mechanikai reakció a humorális reakció helyett	40
5.3. A maturációs fázis összefoglalása és a dinamikai megvilágítása	40
5.4. Maturáció: az egészséges egyensúly	41
5.5. Patológia: a rendellenes egyensúly	42
5.5.1. Ehlers Danlos: rendellenes kollagén képzés	42
5.5.2. Keloid képződés: korlátozatlan kollagén képzés.....	42
5.6. Konklúzió	43
6. Összegzés.....	44
6.1. Gyógyító folyamat	44
6.2. A sebgyógyulás különböző típusai, mint a gyógyító folyamat kifejeződése	44
6.3. A gyógyító folyamat jellemzői	45
6.4. Újjáformázás (remodeling) és folytonos megújulás.....	48
6.5. Önszabályozás, mint organikus funkció	49
7. A 'Helyreállító Szerv' és a metafora	51
7.1. 'Helyreállító Szerv'	51
7.2. Integráló erők	51
7.3. A 'Helyreállító Szerv' fenomenológiája	52
7.4. A látásmód elsajátítása egy metafora segítségével	53
Irodalom	54

Előszó

Miközben a **BOLK** Kompendiumok - az orvoslás gyakorlását tanulmányozó - új sorozatának előkészületei folytak, megszületett egy idea, miszerint először magát a gyógyító folyamatot kutassuk ki alaposan, és írjuk le azt a fenomenológia, mint rendszerbiológiai módszer segítségével.

Bebizonyosodott, hogy hatalmas tudományos irodalom létezik a gyógyulás folyamatára vonatkozóan. Könnyű eltévedni a leírások számtalan részletében. Nagy igyekezetet kívánt, hogy fenntartsuk az áttekinthetőséget, és képesek legyünk a folyamatot, mint egy egészet felfogni.

A rendszerbiológia fenomenológiai módszere lehetővé teszi, hogy a fiziológiai és patológiai folyamatokat maguknak, a folyamatoknak a szempontjából vizsgáljuk meg. A természettudományok területéről összegyűlt adatok a fenomenológiai módszer segítségével osztályozhatók és értelmezhetők. Ha a sebgyógyulás folyamatára alkalmazzuk, akkor azt eredményezi, hogy ebben a folyamatban a különböző fázisok jellege differenciálható. Ez új látásmódot teremt az egészség jelenlétének és a betegség eredetének szemléletében, és potenciális vezérelveket is nyújt az orvosi gyakorlat számára.

Így ez a Kompendium jó alapot képez a publikációk új sorozatának: **BOLK'S Companions for the Practice of Medicine / Kompendiumok az Orvoslás Gyakorlásához**

Köszönetnyilvánítás

Ez a kötet, mely a Louis Bolk Intézetben (Driebergen, Hollandia) készült, K. Luske-vel, egy nemrég végzett, most családorvosi képzésben részt vevő fiatal orvossal folytatott ösztönző eszmecserék eredménye. Az ő sebgyógyulás területén végzett kutatásai lehetővé tették számunkra, hogy a sebgyógyulásra vonatkozó legújabb adatokat fenomenológiai szempontból tanulmányozzuk.

A projekt megvalósítását a következők pénzádományai tették lehetővé: Iona Stichting, Stichting Phoenix, the Birgitta Rogmanfonds, the Lievegoedfonds, Triodos Bank, and R. van Romunde.

Guus van der Bie,

M.D. Tom Scheffers, M.D.

Christa van Tellingen, M.D.

Driebergen, September 2008.

1. Bevezetés

1.1. Sérülés és a károsodás hatása

Az emberi test folyamatosan a sérülés, reagálás és felépülés folyamatán megy keresztül! A sebet (lat. vulnus/seb), mint „a gyógyuló tendenciával bíró szövet természetes kohéziójának megszakadását” definiáljuk. Ez a definíció világossá teszi, hogy a sebgyógyulás folyamata abban a pillanatban megkezdődik, amint a sérülés megtörténik.

Az a különlegessége ennek a definíciónak, hogy nemcsak az aktuális károsodásra összpontosít, hanem már az azt követő gyógyító folyamatot is magába foglalja. Ily módon, a definíció a fizikai eseményt és a szervezetre háruló funkcionális következményt is beleszámítja a fiziológiai folyamatba. A gyógyító tendencia a sebhez tartozik. Az egészséges test az ártalmas hatásokra egy gyógyító folyamattal reagál, melyen keresztül egy új integritás épül ki, és a károsodás helyreáll. Ezt az öngyógyító képességet salutogenesisnek is nevezik (salus = egészség és genesis = eredet).

Amikor seb keletkezik, elkülönülés történik, mivel a szervezet egy része elveszti összetartó erejét. A gyógyító folyamaton keresztül ez a rész ismét integrálódik a teljes szervezetbe és a szervezet újra 'egésszé' válik. Amikor ez megtörténik, nem a régi helyzet áll vissza; hanem egy új helyzet teremődik.

A sebgyógyító folyamat létfontosságú minden organizmus túlélése szempontjából. Sőt, ha el kellene képzelnünk, hogyan élnénk túl, ha a sebeink nem gyógyulnának be (gondoljunk a testen belül mélyen rejtve lévő megszámlálhatatlan mikroszkopikus sérülésre), csak arra a következtetésre juthatunk, hogy az élet a sebgyógyító folyamat nélkül semmilyen módon sem lenne lehetséges.

Érdekes, hogy az ellenkezője is igaz: sebesülés, károsodás és szövetlebomlás nélkül sem lehetséges az élet. 'Károsító' hatások nélkül a szervezetek nem tudnának újjá alakulni, és ezért sebezhetővé válnának (Megjegyzés: a sebezhető a vulnus = sebből ered!). A nemrégiben kifejlesztett higiéniai hipotézis, például azt állítja, hogy a szervezet pontosan egy rendszeres 'károsító, fertőző stimuluson' keresztül nyeri el az egészséget és a rezisztenciát. Az ehhez a hipotézishez vezető kutatásokból az is kiderül, hogyha minél többször aktiválják a fertőző stimulusok az immunrendszert, annál jobban kialakul az egészség-fenntartó funkció. Az ismételt fertőzések egészséges hatása vezetett ahhoz a sommás mondáshoz, hogy: "egy kis piszok nem árt".

Mindazonáltal itt különbséget kell tennünk a nem-összehangolt (nem-programozott) károsodás, mely elhalást idéz elő (például, egy diabéteszes lábseb nekrozisa) és az összehangolt (programozott) lebomlás között, amelyet például apoptózisban (programozott

fiziológiás sejthalál) látunk az ujjak kialakulásakor az embriológiában. Az egész élet során a szervezet folyamatosan lebomlik. A szövetek és sejtek ilyen lebomlása időben is rendezett folyamat. Ezt a 6. fejezet 4-es pontjában fogjuk kifejteni.

A szervezetben a felépítés és lebontás közötti egyensúly döntő fontosságú az élet számára. A sérülés és a felépülés az élet része; ezen két folyamat nélkül nem volnánk képesek fejlődni. Ez nemcsak a testünkkel kapcsolatban van így, hanem az életünk lefolyásával kapcsolatban is.

1.2. A bőr sebgyógyulási folyamata, mint a gyógyító folyamat megnyilvánulása

Ebben a Kompendiumban a bőr sebgyógyulási folyamata lesz az általános gyógyító folyamat modellje. A bőr sebgyógyulási folyamatában az általános gyógyító folyamat, mintegy alapelveként, folyamatosan aktív és szolgálatra készen áll 'a háttérben'. Ahol seb van a bőrön, ott, azon a helyen a gyógyító folyamat 'az előtérben' zajlik sebgyógyulás formájában. A seb a gyógyító folyamatot láthatóvá teszi. Egészen addig a gyógyító folyamat csak egy potenciális folyamat.

Általánosságban elmondható, hogy a szövetek különböző típusai vonatkozásában a sebgyógyulás hasonlatos. A tudományos irodalomban a bőr sebgyógyulása, mint modell került leírásra, illusztrálendő a sebgyógyulás minden szövetben meglévő általános elveit. A bőr sebgyógyulási folyamata közvetlenül megfigyelhető és azonnal tanulmányozható. Ezért tanulmányozták ezt a legtöbbet.

Ennek a Kompendiumnak a célkitűzése szempontjából a bőr sebgyógyulási folyamatának leírása azért ideális, mert a folyamat a legjobban illeszkedik a fenomenológiai megfontoláshoz. Előbb vagy utóbb, mindenki véletlenül megvágja az ujját egy késsel, és a bőrben sebet hoz létre. Akkor láthatja és érezheti, mi történik a sebgyógyító folyamat során. A vágás egy tanulságos példa a sebgyógyulás általános jelenségének leírására.

1.3. A bőr sebgyógyulási folyamatának fázisai

Hogyan differenciáljuk a bőr sebgyógyító folyamatának különböző fázisait? Milyen kritériumokat alkalmazunk a fázisok kialakításánál?

A tudományos irodalomban különböző kategorizálások találhatók a sebgyógyulás fázisaira. Mindegyiküket a választott szempont határozza meg. Hagyományosan, a sebgyógyulás folyamatát három fázisra osztják: a gyulladásos, a proliferációs és a maturációs fázisra.

A rendszerbiológiai, fenomenológiai megközelítésünkre alapozva mi négy fázis leírásához érkeztünk el. A gyulladásos fázis, ahogy azt a legtöbb irodalomban is leírják, két különálló

folyamatból áll: hemosztázisból és aktuális gyulladásból. Elkülönítettük ezt a két folyamatot, ahogy számos más szerző is tette, mivel feltűnt, hogy ennek a két folyamatnak ellentétes dinamikája van.

1.4. A gyógyító folyamat összehangolása állandó talány lesz?

A gyógyító folyamat minden fázisa a sejtek és a mediátorok közötti komplex interakciókból áll, melyek igyekeznek szabályozni a folyamatot. A folyamatok extrém komplexitása megköveteli a tökéletes összehangolódást. Hogyan és mely hatóanyagon keresztül történik ez az összehangolódás? Ki vagy mi a szervező? Mostanáig, semmilyen összehangoló anyagot vagy központot nem találtak a gyógyító folyamat számára. A Robbins Pathologic Basis of Disease (A betegség patológiai alapja) című művéből való idézet lenyűgöző: „Ezen események látható módon precíz hangszerelése mögött rejlő varázslat, normális körülmények között, a felfogóképességünkön túl marad.....” (erre a metaforára a 7. fejezetben vissza fogunk térni). Világosnak kell lennie itt, hogy ennek a folyamatnak az összehangolását a szervezetnek, mint egésznek a szervezési szintjéből kell megérteni, és nem pusztán több sejt és mediátor eredményeként.

1.5. A Kompendium további tartalma

A bőr sebgyógyulási folyamatának négy fázisát a 2. fejezettől az 5. fejezetig fogjuk tárgyalni. Minden egyes fejezetben a következő szempontokat fogjuk megvitatni:

- *Makroszkopikus megjelenítés:* A fázis leírását azzal vezetjük be, amit mi magunk látunk és érzékelünk a sebben
- *A folyamat,* mely az aktuális fázishoz tartozik: Azon folyamatok leírása, ami a sebgyógyulás normálisan lezajló ciklusa alatti fázist jellemzik.
- *Ezen jellemzők összefoglalása* és dinamikai jellemzése
- *Az egészséges egyensúly:* A végletek, melyek között az egészséges folyamat lezajlik
- *A megzavart egyensúly:* Két ellentétes betegségcsoportba való eltérés. Itt, úgy tűnik, hogy a patológia a fiziológiának jó illusztrációja.
- *Konklúzió* megvonása a kérdéses fázis lezajlásakor.

A négy különálló fázis leírása után a sebgyógyító folyamatot, mint egy egészet fogjuk leírni áttekintés formájában, és világossá fog válni, hogy a négy különböző fázisban négy különböző „világ” tárul fel. Ezután megpróbálunk fényt deríteni arra, hogy mit nevezhetünk *Helyreállító Szervnek*, és végül visszatérünk (ahogy ígértük) az említett Robbins metaforához.

2. Vérzéscsillapítás(Hemosztázis)

2.1. Sebvizsgálat. Mit látunk?

A sebgyógyulás első fázisának bemutatásához leírjuk, mi történik a bőrben rögtön a vágás után.

A bőr vérezni fog amint egy kés megvágja. Ha a vágást egy nagyon éles tárgy okozza, például egy üvegszilánk vagy egy sebészeti eszköz, a fájdalom érzete eleinte hiányozni is fog. A vér megjelenése az első jele annak, hogy a bőrön valahol vágásnak kell lennie. Aki megvágta magát, egy kis keresgélés után meg is találja a sebet. Ha artériát nem érint, akkor a vérzés meglehetősen rövid idő múlva magától eláll.



2.2. A folyamat

Egy jól vascularizált szövetben a sérülésre adott fő válasz a vérvesztés szabályozása. Ezzel egyidőben egy alapstruktúra biztosítása, amelyen belül a sebgyógyító folyamatok helyet kapnak. A vérzés elállítását hemosztázisnak nevezzük. Szó szerint fordítva a hemosztázis azt jelenti: a vérzés leállása (blood standstill). Normális körülmények között, a vérzés mindig magától eláll, akkor is, ha a seb még nyitott. A hemosztázis időtartama a sérülés utáni vérzés kezdetétől a vérzés elállásáig tart. A hemosztázis a test bármely pontján néhány perctől maximum egy óráig tart. A vérzés időtartamát számos tényező határozza meg, mint például a szövetroncsolódás mértéke, a vágó eszköz élessége, a bőr hőmérséklete, a levegő páratartalma és a vágás elhelyezkedése a testen.

A vérzéscsillapítás létrejötte:

- a véredények saját aktivitásán keresztül (vaszkuláris reakció)
- specifikus sejtek hatásán keresztül a testben (celluláris reakció)
- és a celluláris jelző anyagok vagy mediátorok révén (humorális reakció)

2.2.1. Vaszkuláris reakció

A vaszkuláris reakció az azonnali vérzéscsillapítást szolgálja. Amikor seb keletkezik, a megsérült kisebb véredények (arteriolák) *reflexes* összehúzódása két irányban történik: visszahúzódás a szövetbe (*retrakció*) és a véredénynek saját összehúzódása, ami bezárja az

eret (*reflexes vazokonstrikció*). A reflexműködést részben a környező idegszövet lokálisan kiválasztott produktumai határozzák meg (neurohumorális faktorok, mint amilyen az endothelin), részben pedig a simaizom összehúzódása. Az izomsejt sérülése után izomösszehúzódás jelenik meg, mintegy a Nátrium izomsejtbe való beáramlásának és a Kálium izomsejtből való kiáramlásának következményeként.

2.2.2. Celluláris reakció

A véredény belső felszínének (endothelium) sérülése azt eredményezi, hogy a körülötte lévő kötőszövet (kollagén) ki lesz téve a keringő vér expozíciójának (kollagén expozíció). A kollagén egy része, az extracelluláris mátrix, aktiválja a vérben lévő trombocitákat, ez egy erős stimulálója az alvadásnak (trombogén). Ezután megindul a véralvadási folyamat (koagulációs kaszkád) (lásd a 2.2.3. részt), melyben a mediátorok egész sora aktiválódik egy specifikus rend szerint. Ez végül, az aktivált trombocitákkal együtt vérrög (trombus) kialakulásához vezet a véredény sérült részén.

A hemosztázisban egy sejt játsza a vezető szerepet: a trombocita.

Primer trombus

A primer trombus a hemosztázis ezen szintjén első, és átmeneti képződmény. A primer trombus ezen a ponton nem nagyon stabil, és nem nyújt érdemi védelmet a vérzés visszatérése ellen. Ezért szükséges a következő folyamat, mely révén a primer trombus egy stabilabb röggé konstruálódik: ez a szekunder trombus. Ez az átalakulás a vérszérumból származó mediátorok aktivitásának segítségével zajlik.

Trombocita aggregáció

A vérben keringő trombociták a kollagén expozícióra egy reakciósorozattal válaszolnak:

- 1. Trombocita adhézió: a véredény falára tapadás*
- 2. Trombocita aktiváció: az endotheliumra való tapadás után a trombocita formaváltozáson megy át (foszfolipid komplex képződik) és anyagokat választ ki a granulumáiból:*
 - a. Az α -granulumból: fibrinogént, fibronektint, faktor V-t, vWF-t, PF-4-t, PDGF-et, TGF- β -t*
 - b. A δ -(dense) granulumból: ADP-t, ATP-t, Ca^{2+} -t, hisztamint, szerotonint, adrenalint**Ezenkívül TxA₂ és PAF szabadulnak fel, amelyek a vazokonstrikciót, a trombocita reakciók stimulálását, egyéb mediátorok kibocsátását és a koagulációs kaszkád további aktiválását hajtják végre.*
- 3. Trombocita rekrutáció és trombocita aggregáció: TxA₂ és ADP hatására a trombocitáknak az exponált kollagénhez és egymáshoz való tapadása (aggregáció) jön létre. Magasabb nyírófeszültségnél ez a kötés megjelenik a von Willebrand faktor (vWF) segítségével, ami egy a vérplazmában lévő glikoprotein, ami az endothelsejtekből származik. A vWF itt, mint kapocs-fehérje féleség (coupling protein) funkcionál, ami horgonyt vet ki a trombocita és endothelsejt közé.*

2.2.3. Humorális reakció és a mediátorok termelődése

A véredények konstrikciója és retrakciója biztosítja a vérzés első befejezését. A trombociták aktivitása több mediátor felszabadulását eredményezi granulumaiból, ami tovább támogatja a vazokonstrikciót. Emellett egy azonnali Thromboxane termelés történik, melyet a trombociták választanak ki a Cox-1 enzim segítségével. Az eredmény egy további, *humorálisan mediált vazokonstrikció*. A trombociták további reakciói a koagulációs kaszkád mediátorainak felszabadulását serkentik. Az aktivált *koagulációs kaszkád* a vérszérumban biztosítja a primer trombus stabilizálását. Ennek következtében egy szekunder, rögzített rög alakul ki a trombocita kontrakció és fibrinképzés segítségével.

Maga a kaszkád a májból származó inaktív véralvadási faktorok (faktor I-XIII), aktívvá (enzimmé) alakulásának sorozatából áll. Itt a Foszfor és a Kalcium játszik szerepet.

Koagulációs kaszkád

A koagulációs kaszkád két elkülönült útvonalból áll (kölsönös interakcióval), amelyek összetalálkoznak egy fő útvonalban attól a pillanattól fogva, amikor a X-es faktor aktiválódik:

- *Fő útvonal: A X-es faktor aktiválásától kezdve a fő útvonal a trombin megformálásában éri el végső csúcspontját.*
- *Külső útvonal: A koagulációs kaszkádot beindítani, aktiválni, mégpedig a kollagén exponálásán, aszöveti faktoron (TF/faktor III; egy membránkötésű pro-koagulációs faktor, melyet az endothel szintetizál) és a foszfolipid komplexen keresztül.*
- *Belső útvonal: A koagulációs kaszkád megerősítése. A XII-es faktorról való aktiválás, valamint megjelenik a fibrinbontás (fibrinolysis) stimulálása.*

Végül a koagulációs kaszkád külső és belső útvonalai közötti interakció révén megformálódik a szabályozó protein, a trombin.

A trombin, mint szabályozó protein funkcionálisan kettős szerepet tölt be. A trombinhatás kiváltja mind a koagulációs kaszkád gátlását, a C és S proteinek aktiválásán át, valamint kiváltja a koagulációs kaszkád stimulálását, különösen a fibrinformáláson keresztül. A trombin a fibrinogént oldódó fibrin-monomerekké alakítja, melyek azután nem oldódó fibrin-polimerekké polimerizálódnak. Az aktiválódott XIII-as faktor biztosítja a polimerek kölcsönös keresztkötéseit. Ennek köszönhetően kialakul egy oldhatatlan fibrinháló. Egy stabil vérrög az eredmény: a szekunder trombus.

Emellett a trombin stimulálja a gyulladásos fázist

Szekunder trombus

Az így létrejött szekunder trombus képezi a mátrix számára az elsődleges szubsztanciát, az alapszerkezetet, melyen belül a további sebgyógyító folyamatok végbe fognak menni. Alapot

képez a mediátorok szekréciója, akkumulációja, koncentrációja, a folyamatba bevont sejtek összetapadása és vándorlása, illetve a helyreállító folyamat számára

A trombusban magában nagyszámú mediátor-szekréció zajlik. Ezek biztosítják a sebgyógyulás következő fázisának, a gyulladásnak (inflammatio) a kezdetét.

2.3. A hemosztázis összefoglalása és dinamikai megvilágítása

Egészséges állapotban a különböző szövetek egymás közötti kapcsolata világos, tiszta a szervezeten belül, ahol a különböző testi anyagok vagy sejtek nem önkényesen érintkeznek egymással. Közvetítő membránok miriádjai, kollagén és testnedvek irányítják a szövetek egymással való kapcsolatát. Amikor egy seb keletkezik, ez a rend megbomlik, a koherencia szétesik, és a szervezet különböző szövetei és nedvei között egy nem megszokott kontaktus létesül.

A sebgyógyulás *kezdeti szakaszában* a szövetek és sejtek kaotikus összekavarodását találjuk. A sérülés pillanatában a hemosztázis folyamata mozgásba lendül, a vér és a környező szövetek *abnormális* kapcsolatba lépnek egymással. A hemosztázis első, azonnali válasza a testnedvek és szövetek között kialakult kaotikus kapcsolatra egy reflexreakció. Megálljt parancsol a kaotikus állapotnak. A *középső szakaszban* a kaotikus állapot és a testnedvek keveredésének megállítását egy organikusan hangszerelt folyamat vezényli. A sejtek és a mediátorok aktiválódnak és a szervezet megállítja a kaotikus állapotot és a vérzést. A hemosztázis *befejező szakasza* a szekunder trombus képződéséhez és szerveződéséhez vezet. Így módon a kaotikus állapot fel lett tartóztatva és egy új rend kialakulása vette kezdetét.

A hemosztázisban az **integráló** hatású **erők** aktívak.

A hemosztázis fázisa két szakaszból áll:

- Primer hemosztázis: a reflexes vazokonstrikció és a trombocita aggregáció eredményezi a primer, reverzibilis vérrög képződését
- Szekunder hemosztázis: a koagulációs kaszkád lokális aktiválása a fibrinképzés segítségével eredményezi a szekunder, irreverzibilis vérrög képződését

Dinamikáját tekintve a folyamatot értelmezhetjük úgy, mint egy csillapító, megállító és egy kaotikus erőt újra összefogó procedúrát. A véredények összeszűkülnek és egy megkeményedési folyamat zajlik: trombusképzés. Annak érdekében, hogy rálássunk a szituáció dinamikájára, fontos megjegyezni, hogy a trombus képződése a sejtek (melyek között trombociták vannak) és rostos szövetek (mint amilyen a fibrin) egyre erősödő kötőtendenciáján keresztül valósul meg. Ennek egy példája a primer trombusnak szekunder trombusba való átalakulása, mely a véredény végső bezárását biztosítja.

A hemosztázis lokálisan megy végbe, és a káosz leáll és megnyugszik.

Egy pontra fókuszált dinamika van világosan jelen, hogy egy stabil és megkeményedett forma keletkezzen: a trombus, melynek helyén korábban káosz volt.

2.4. Hemosztázis: az egészséges egyensúly

Fiziológiás körülmények között a vér a testen keresztül –áramlik-, egy dinamikus folyadék állapotban. Betegítő stimulusok hatására a vér amúgy rejtett, potenciális rögzítő képessége láthatóvá válik (manifesztálódik) (1. ábra).

Ezért a vér homeosztázisa (egyensúlyi állapota) két folyamatosan aktív, váltakozó és ellentétes funkcióból tevődik össze egy kölcsönösen eltolódó egyensúlyban:

- **Koaguláció:** a vér megalvadása trombus formájában
- **Antikoaguláció:** a vér folyékonyan tartása

A hemosztázis fázisában ez az egyensúly fiziológiásan a koaguláció irányába tolódik el.



1. ábra. Egészséges és rendellenes egyensúly a hemosztázisban

A hemosztázist, ahogy leírtuk, három komponens alakítja:

1. Endothelium

Az erek belső felületén egyensúly van az endotheliális trombotikus és antitrombotikus aktivitás között. Hogy melyik folyamat dominál, az a belső felület állapotától függ. Amikor az ér belső felületének folytonossága megszakad, akkor a trombotikus aktivitás kerül túlsúlyba.

2. Trombociták

A trombocita funkció a következők között egyensúlyoz:

- stimulálja a vérlemezke-aggregációt (TxA₂)
- gátolja a vérlemezke-aggregációt (PGI₂)

A hemosztázis ideje alatt a TxA₂ aktivitás dominál.

3. A koagulációs kaszkád a következők között egyensúlyoz:

- Aktiválás: stimulálja a koagulációt
- Gátlás: Aktiválás után a koagulációs kaszkádot le kell állítani és a sebkörnyékre lokalizálni. Ez a gátlás a trombin segítségével történik.

A sebgyógyító folyamat hemosztázisának ideje alatt a koagulációs folyamatok dominálnak

2.5. Patológia: a rendellenes egyensúly

A fentiekből érthető, hogy a patológiás rendellenességek olyan 'normális' folyamatokból alakulnak ki, amelyek továbbiakban nem funkcionálnak normálisan – akár időtartam, akár lokalizáció vonatkozásában. Vannak olyan betegségek, melyek inkább hajlamosak az endotheliumra hatni, és vannak olyanok, amelyek inkább a trombociták vagy a koagulációs kaszkád irányába hatnak.

2.5.1. Vérzéssel járó betegségek

A patológiából a hemosztázis elégtelenségének számos okát ismerjük. Ezen okok magukba foglalják a hemosztázis különböző szakaszai kapcsán fentebb tárgyalt elemeket. A hemosztázis elégtelenségéről az érfal megbetegedéseiből (angiopathia), a trombocita rendellenességekből vagy a trombociták hiányából (thrombopathia vagy thrombocytopenia) és a koagulációs kaszkád zavaraiából tudunk (mint például a hemophilia).

2.5.2. Abnormális rögzépződéshez vezető betegségek

A patológiás koaguláció legismertebb példái természetesen az alsó végtag mélyvénás trombózisa és az agyi infarktus. Az abnormális koaguláció okai gyakran nem kellően ismeretek és a hemosztázis korábban megkülönböztetett elemeihez nehezen sorolhatók.

GYÓGYÍTÓ FOLYAMAT Sebgyógyítás első fázis: Hemosztázis		
Patogenezis Feloldó jelleg	Szalutogenezis Normális lefolyás	Patogenezis Megkeményítő jelleg
Vérzés	Szövet megmentése Integritás	Trombózis

2.1. táblázat: Egészséges egyensúly és rendellenes egyensúly a hemosztázisban

2.6. Konklúzió: a hemosztázis mint helyreállító integritás

A sérülés minden formája megszünteti a szervezet sértetlenségét (integritását). Az összes vágásnak, égésnek, fagyási sérülésnek, baktériumok vagy vírusok inváziójának, vegyszerek vagy radioaktív sugárzás okozta ártalomnak ugyanaz a következménye: a szervezet integritásának elvesztése.

Az általunk választott példában – a vágásban – a szervezetet tönkre tenné a folyamatos vérvesztés, ha nem lenne semmilyen vérzéscsillapítás. Ez hasonló más trauma típusoknál is.

A hemosztázist ezért a sérülésre adott elsődleges reakciónak tekinthetjük, mely a szervezet integritásának átmeneti helyreállítását eredményezi. Mint ilyen, a hemosztázis, összehasonlítható a veleszületett immunrendszer fertőzéskor fellépő akut fázis reakciójával (lásd BOLK Kompendiumok Immunológia). Az akut fázis reakció szintén az integritás átmeneti helyreállítását eredményezi. A vérző seb és az immunreakció esetében fiziológias reakciók egész sorát kell követni, melyek végül az integritás végleges helyreállításához vezetnek.

A hemosztázis az organizmus **integritásának** (elsődleges) **gyógyulásához** vezet.



3. Gyulladás

3.1. Sebvizsgálat. Mit látunk?

Térjünk vissza a látható vágás valóságához, és körültekintő megfigyeléssel állapítsuk meg, mi történik a hemosztázis után! Megtehetjük ezt olyan sebekkel, melyeket sebészileg varrtak össze és olyanokkal is, melyek további kezelés nélkül gyógyultak.

Miután a vérzés elállt, néhány óra elteltével – és természetesen egy napon belül - a seb körül *duzzanat* keletkezik. A seb körüli bőrfelület *bőrpírt* fog mutatni és *melegebb* lesz, mely tapintással megállapítható. Ez idő alatt a seb *fájni* kezd, gyakran fájdalmas lüktetéssel kísérve. A fájdalom lüktetése a szívverés ritmusa. A gyulladt szervnek vagy testrésznek jelentősen korlátozott a funkciója.

Celsus (Kr.e. +/- 30 – Kr.u. 38), ókori, görög tudós volt egyike azoknak, aki először írta le ezt a négy fizikailag látható, vagy tapintható jellemzőjét az akut gyulladásnak, és ezeket a négy kardinális szimptómának hívta:

Melegség (Calor)

Fájdalom (Dolor)

Duzzanat (Tumor)

Vörösség (Rubor)

A 19. században Virchow hozzátette:

Functio laesa (funkció elvesztése/rendellenes funkció)



3.2. A folyamat

Az irodalomban a hemosztázist és a gyulladást gyakran egy fázisként írják le. E két folyamat nagy különbözősége és ellentétes dinamikája miatt úgy döntöttünk - követve néhány más szerzőt -, hogy különálló fázisokként írjuk le azokat, saját jellemzőikkel.

A gyulladásos fázis során a központi feladat a 'kitakarítás', (fagocitózis = bekebelezés, lásd a 3.2.2. rész végén a dobozt) mégpedig azon 'nem-kívánatos' anyagok kitakarítása, mint amilyenek a sejtörmelék és a mikroorganizmusok. A szöveteltávolítás a folyamat kezdetére jellemző. Mivel ez a szövet lebomlásának (lásd a 6.4 szakaszt is), destrukciójának és eltávolításának szakasza, elsősorban katabolikus fázisnak tekinthetjük. A szervezet a szó szoros értelmében megtisztítja az utat a később növekedő új szövet számára. Ez a fázis

igazából a szervezetnek, mint egésznek az első aktív reakciója a lezajlott szövetkárosodásra. Valójában a sebgyógyító folyamat gyulladásos fázisa, önmagában fogja jellemezni az organizmus teljes aktivitását.

Éppen úgy, ahogy a hemosztázisban, a gyulladás is egy vaszkuláris, egy celluláris és egy humorális komponens segítségével szerveződik. A gyulladásos fázis a sérülés után egy órával, illetve egy napon belül kezdődik és a proliferációs fázis kezdetéig tart. (4. Fejezet).

3.2.1. Vaszkuláris reakció

A sebgyógyító folyamat második fő fázisa egy vaszkuláris reakcióval kezdődik, hogy két szinten támogassa a gyulladásos folyamatot. A sérülés után körülbelül egy óra múlva az endotheliumban elkezdődik az enzimek segítségével a különböző mediátorok, köztük a prosztaciklin és a leukotriének szekréciója, amik egyrésztől aktív szerepet játszanak a vazodilatációban (véredény kitágulása), másrésztől előidézik az érfal permeabilitásának (áteresztőképesség) fokozását.

Vazodilatáció

A vazodilatáció a gyulladásos fázis alatt teljesen ellentétben áll a hemosztázis vazokonstriktójával. A legkisebb artériák átmérőjének megnövekedése fokozott vér-átáramlás eredményez a hajszálerekben. Ez az oka mind a vörösségnek (rubor), mind a melegségnek (calor), melyeket makroszkopikusan is megfigyelhetünk. Ezen túl a vazodilatáció a vér áramlásának lelassulását is eredményezi, ami biztosítja, hogy az új sejtek és mediátorok a teljes sebrégiót elérhessék.

A vazodilatáció kezdete és időtartama (pár perctől félóráig) a sérülés súlyosságától függ.

Permeabilitás / Áteresztőképesség

Ebben a fázisban az érfal áteresztőképessége megnövekszik. A plazma és a proteinek elhagyják a véráramot az intercelluláris térbe, mivel a mikrokeringésben az áteresztőképesség megnövekedett. Az exudátum képződésének ezen folyamata lehetővé teszi a sebrégióban a vér viszkozitásának megnövekedését, hogy az újonnan megjelenő sejtek és mediátorok jól kapcsolódhassanak az ér endotheliumához és végül távozhassanak a véredényből az intercelluláris térbe.

Az exudátum duzzanatnak látszik a seb körül és, ha az epidermisz sérült, akkor mint savós folyadék jelenik meg a felszínen. Mivel később a fehérvérsejtek (leukociták) is elhagyják a plazmát és felhalmozódnak az exudátumban, úgynevezett beszűrődés képződik (infiltráció), ami fájdalmas, vörös duzzanatként (dolor, rubor és tumor) látható a seb környékén.

Mi okozza, hogy az ér endoteliuma permeabilissá válik?

Gyors átmeneti reakció:

- A citokinek és a hipoxia hatására újrászerveződő sejtvez az endoteliumban retrakciót eredményez

- Az intercelluláris junkciók kiterjedése, az endoteliális sejt összehúzódásának következménye (a hisztamin, a bradykinin, a substance P és egyéb hatása). Valószínűleg ezek az anyagok is felelősek a sebgyógyulási folyamat során fellépő fájdalomért (dolor).

Gyors állandó reakció (órák): A közvetlen endoteliális károsodás (közvetlen endoteliális trauma, oxigén gyökök vagy fehérjebontó enzimek) nekrozist és az endoteliális sejtek csökkenését okozza. Ez a permeabilitás megnövekedéséhez és trombusképződéshez vezet.

Késleltetett állandó reakció (2-12 óra elteltével kezdődik): Ennek a reakciónak a mechanizmusa nem tisztázott

3.2.2. Celluláris reakció

Most a vérlemezkék hemosztázisban lezajlott rögzödésének fordítottja kezdődik. Új sejtek, a leukociták és a makrofágok vonódnak be. Lokálisan kémiai vonzás révén találják meg az útjukat (kemotaxis, lásd a dobozt a 22. oldalon). Mindkettő fagocitáló sejt. Felfalják a mikro-organizmusokat (baktériumokat, vírusokat, gombákat, stb.), és a szövet sejtmaradékait.

Ebben a fázisban a sejtek két típusa aktív: a leukociták és a makrofágok.

Leukociták

A leukociták, különösen a neutrofilek megtalálhatók a véráramban, a gyulladásos fázis előtt. Annak érdekében, hogy teljesítsék szerepüket (fagocitózis) a gyulladásos fázisban, előbb el kell hagyniuk a véráramot. A fehérvérsejtek számos lépésen keresztül távoznak el a véredényből (kis vénák) a test sejtjei közötti térbe, az interstitiumba.

Először a fehérvérsejtek az érfalhoz közelednek. Legördülnek az endotheliumon és mintegy burkoló réteget képezve csatlakoznak a belső felülethez. Azután a fehérvérsejtek elhagyják a véredényt. Ez a sejtől való kitüremkedések (pszeudopódiumok = állábak) segítségével történik, melyek 'láb- és karféleségeknek' látszanak. Az endothelium régióban, melynek most már nagyobb a permeabilitása, a fehérvérsejt képes kidolgoznia magát az endoteliális junkciókon keresztül.

Ha egyszer már megérkezett az interstitiumba, akkor a fehérvérsejtek a kemotaxison keresztül megtalálják útjukat a sérülés helyszínére.

A fagocitózis után a leukociták egy önmaguk szervezte elhalási folyamaton, az úgynevezett programozott sejthalálon (apoptózis) esnek át (lásd a 6.4 szakaszt is), majd újra a makrofágok által önmagukat 'elfogyasztják', vagy eltávolítódnak a limfatikus rendszeren keresztül

A leukociták vándorolása

*A leukociták különböző folyamatokon mennek keresztül azért, hogy a vérből eljussanak a szövet közötti (intersticiális) folyadékba: Az **adhézió** egy marginációs folyamat; a leukociták elkezdnek áramlani, illetve a véredény belső felületén (perifériális orientáció) legördülni és odatapadnak a belső felületre (mintegy útburkolat). Ez a folyamat a leukocitákon és endoteliális sejteken a komplementer adhézións molekulák (receptorok) interakcióin keresztül alakul ki. Ezeknek a receptoroknak a megnyilvánulása a mediátorok hatása alatt van. A receptorok négy osztálya aktív: szelektinek, mucin-szerű glikoproteinek, integrinek, immunglobulinok.*

*A **transzmigráció** az endotheliumon keresztül (diapedesis) a következő lépése azoknak a folyamatoknak, amelyeken a leukocita keresztülhalad az intersticiális folyadék felé vezető útján. Az érből való kilépés a gyulladásos folyamatban résztvevő valamennyi sejt vonatkozásában ugyanolyan módon megy végbe. A sorrend időben függ a résztvevő adhézións molekulák vagy a kemotaktikus faktorok indukciójától és a sejt- apoptózistól.*

A leukocita állabak segítségével juttatja magát az endoteliális jukciókon át, (néha intracelluláris migráció is van a sejtüregecskéken keresztül) majd azután a bazális membránon át (feltehetően a kollagenáz enzim segítségével) az intersticiális térbe. A neutrofilek 6-24 óra elteltével érkeznek meg ebbe a térbe, a monociták/makrofágok pedig 24-48 óra múlva.

*Az intersticiumon keresztül történő **migráció** végül a kemotaxis hatása alatt megy végbe. (lásd alább).*

Monociták és makrofágok

A vér útján a monociták megérkeznek a sérülés helyére és makrofágokká alakulnak. A makrofág jelenléte alapvető a sebgyógyuláshoz. A makrofág fagocitálja az apoptótikussá vált összes sejtet (limfocitákat ugyanúgy, mint a szövetsejteket), valamint más fertőző sejteket, melyeket el kell távolítani. A makrofágok által kiválasztott különböző mediátorok és nitrogén monoxid (NO) teszi lehetővé a proliferációs fázisba való átmenetet egy későbbi szakaszban (lásd a 3.5.2. részben található dobozt)

Kemotaxis / Kémiai vonzás

A kemotaxis a vonzás, a felismerés és a válaszadás folyamata. A fehérvérsejtek miután távoznak a véráramból, a szöveten át egy inger irányába mozognak, melynek vonzó hatása van rájuk. Ez a következőket foglalja magába:

Vonzás: kemotaktikus hatású szubsztanciák révén. Ezek a szubsztanciák nem diffúzan oszlanak el, hanem a szövetben mindig rendelkeznek egy koncentráció gradienssel, mely az arra érzékeny sejtek számára irányjelzőként működik. Ezeknek a szubsztanciáknak a rögzítettsége fontos a kemotaktikus gradiens fenntartása érdekében.

Ezek a kémiai szubsztanciák különböző eredetűek lehetnek:

- Az organizmuson kívüli (exogén). Ezek lehetnek, például, bakteriális produktumok, mint amilyenek a bakteriális mérgek (toxinok)
- Az organizmuson belüli (endogén). Ezek magukba foglalják a szervezet saját maga által termelt szubsztanciáit, mint amilyenek a komplementrendszer (C5a), a leukotriének (LTB₄), és a citokinek (kemokinek)

Mozgás (helyváltoztatás): A helyváltoztatás a sejtben, illetve a sejt körül, az összehúzódásra képes elemek hatására történik (általában aktinok), melyek kalcium hatására összehúzódnak. A kalcium szerepet játszik az aktin és a miozin összes összehúzódásában, látható mind makroszkopikusan, az izomtevékenységben, mind mikroszkopikusan, ezeknek az összehúzódásra képes elemeknek az összehúzódásában. A kalcium, mint olyan, fontos szubsztancia a mozgásban.

Irány: Az irányt a kemotaktikus gradiens (és változékonny összetétele) és a változékonny receptor megnyilvánulás határozza meg. A navigáció a kémiai gradiens mentén orientált.

Fagocitózis

A sejtek, ha egyszer már elértek a sebhez vagy a fertőzés forrásához, akkor fagocitózissal elkezdik elfogyasztani a sejtörmeléket és a káros mikroorganizmusokat (2. ábra). Ez a folyamat ismét három lépésben zajlik:

- A mikrobák felismerése és megkötése:

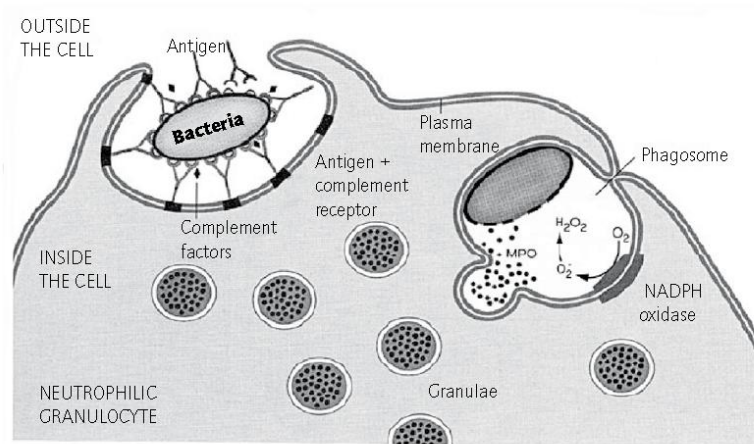
Ebben a folyamatban a szervezetnek lehetősége van egy nagyobb hatékonyság elérésére az eltávolítandó szövetdarabok *beburkolása* révén (*coating*). Ez a jelző szubsztanciák segítségével történik (opszoninek), melyek az eltávolítandó szövethez tapadnak, hogy ez könnyebben felismerhető legyen a fagocitáló sejtek számára.

- Bekebelezés, szó szerint fordítva *felfalás*:

Ez egy sejtüregecskébe (vacuola) való felszívódással történik, ami tulajdonképpen a fagocitálható anyag körül alakul ki. Fagoszóma esetében ez teljes körbezárulást jelent.

- A mikroba megölése:

A bekebelezett anyag cytolysise (sejtoldás) és destrukciója (elpusztítás) vagy degradációja (leépítés).



2. ábra. ábra Az opsonizált baktérium fagocitózisa, bekebelezés és cytolysise (sejtoldás)

Fagocitózis

Két ismert formája van annak a mechanizmusnak, ami a patogéneket megöli, a felfalt anyagot leépíti:

- **Oxigén függő:**

A NADPH-oxidáz részvételével oxidálódott metabolitokon keresztül, mint H_2O_2 , melyek a lizoszómákban raktározódnak. A mieloperoxidáz (MPO) hatására és egy halogén jelenlétében, mint a Cl , ez $HOCl$ -á alakul át. A H_2O_2 -MPO-halogén rendszer a leghatékonyabb rendszer.

Egyéb formák még: hidroláz, hiperoxid, hidroxil-gyökök és O_2 -gyökök.

- **Oxigén független:**

BPI (baktericid permeabilitást fokozó fehérje), lysozym, laktoferrin, fő bázikus protein, defenzinek

3.2.3. Humorális reakció

A mediátorok fontosak a gyulladásos fázis vaszkuláris és celluláris reakciójában. A humorális reakció idején a toxinok és mediátorok szétterjednek az egész testben. A kemokinek, mint a prosztaglandinok és a leukotriének, illetve a tapadó molekulák termelésének következménye a leukociták és makrofágok támadása. Emiatt lehet, hogy kialakulnak nem a seb környékére

korlátozódó általános tünetek a helyi tünetek mellett. Különösen nagyobb sérülésekben kísérhetik általános tünetek a helyi szimptomákat. A megsebesült személy *belázasodhat, rosszul érezheti magát, elvesztheti az étvágyát és általános fáradtságot* tapasztalhat. Extrém esetekben, a nyirokedények láthatókká válhatnak egy gyulladásos reakció (lymphangitis/nyirokérgyulladás) következtében. A sebesült testrész, legyen az kar, kéz vagy láb, funkcióvesztése következik be. A környező izmokban *erővesztés* lép föl. Súlyosabb sérülésekben a sebrégióknak teljes nyugalmat kell biztosítani. Szükség lehet egy hurokkötésre, egy rögzítő kötésre, vagy akár egy sínre.

A *láz* az egyik jele, hogy az egész szervezet be van vonva a sebgyógyító folyamat gyulladásos fázisába. A fertőző betegség tanulmányozásából ismeretes, hogy a láznak, a fertőzés után pozitív hatása van a seb gyógyulására. Nos, nagyon érdekes jelenség, hogy a hidegvérű állatok egy meleg hely után kutatnak, amikor megsebesülnek vagy megfertőződnek.

A sebgyógyulás folyamatában a gyulladásos fázis tünetei hevesebbek, amikor egy mikrobás fertőzés is jelen van.

A gyulladásos fázis leáll, amikor a gyulladást okozó inger megszűnt. Ezt követően a mediátorok eltűnnek, vagy egy aktív gátlófolyamat által inaktiválódnak.

3.3. A gyulladásos fázis összefoglalása és dinamikai megvilágítása.

A sebgyógyító folyamat gyulladásos fázisának jelenségei egy 'szervezett káoszban' történnek. Sok változó módosítja ezt a folyamatot, mint a seb típusa és súlyossága, a szövet típusa és elhelyezkedése, valamint a sérült reagáló képessége.

A gyulladás *bevezető szakaszában* a véredények lokális vazodilatációja (kitágulása) és megnövekedett permeabilitása (áteresztőképessége) biztosítja a jobb hozzáférést a sebrégióhoz. Ennek köszönhetően a *középső fázisban* a szervezet egészéből jövő sejtek, a leukociták és a makrofágok, a véredényekből a sebrégióba mozognak, és ott teljesítik feladatukat: a sejtmaradványok és mikroorganizmusok opszonizálását (a fagocitózis előkészítése). A *végző szakaszban*, a falósejteket a makrofágok ismét kitakarítják és a nyirokáramon át eltávolítják. Ha az opszonizálás vagy az apoptózis nem megy simán végbe, akkor ebben a szakaszban általános tünetek léphetnek föl, mint láz és lymphangitis (nyirokérgyulladás).

Az organizmusban a gyulladással egyetemben egy, az egész szervezetre kiterjedő (szisztematikus) reakció van jelen. Ez a reakció, a dinamika értelmében, egyértelműen ellentétes a hemosztázis dinamikájával, ami lokális marad. Egy keményedési (rögösödési) dinamika helyett, ami egy pontra fókuszált, most a mozgásnak egy folyamatával találkozunk

– a sejtek és mediátorok aktivitásán keresztül – ami kiterjed egészen az organizmus perifériájáig.

A gyulladásos fázisban azok az **interaktív erők** vannak működésben, melyek helyreállítják a sebrégió kapcsolatát a szervezet többi részével.

Az eredmény ezért nem egy viszonylagosan stabil helyzet, mint amilyen a trombus, hanem egészen pontosan egy dinamikus és labilis egyensúly: a gyulladás. Ebben a fázisban a szövet feloldódik és tér alakul ki, amelyen belül a sebgyógyító folyamat következő fázisában (a proliferációs fázisban) egy új szövet rakódhat le.

A gyulladásos fázisban egy egyértelműen aktív, a szervezet perifériájáig terjedő dinamika van jelen, mely helyreállítja a seb területének kölcsönhatását a teljes szervezettel, mint egésszel, és amely egy bizonytalan egyensúlyt eredményez.

3.4. Gyulladás: az egészséges egyensúly

A gyulladás fogalma az 'inflammare' szóból ered, ami azt jelenti 'lángra lobbant'. Miután a hemosztázisban a vérzés eljutott a leállásig (standstill), akkor ott egy izzó, lángoló folyamat — röviden, egy olyan folyamat van jelen, mely mozgásba hozza a dolgokat!

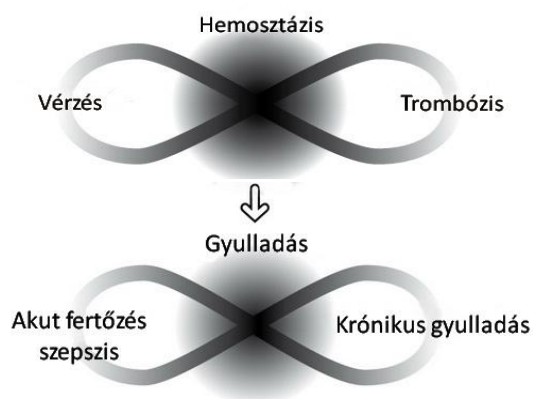
A 'tűznek' mindazonáltal nem szabad mindent lerombolnia, sőt szabályozottnak kell lennie. A gyulladásos fázisban ezért a '**felmelegedés**' és '**lehülés**' között egy egyensúlyt ismerhetünk fel (3 ábra).

A gyulladásos folyamatnak három lehetséges kimenetele van:

- Az inger semlegesítése és, a következő két fázisban, a tökéletes felépülés, mely elvezet a normális állapotba való visszatéréshez.
- Heveny (akut) fertőző folyamat kialakulása, mint amilyen a tályog (abscessus) vagy gennygyülem (empyema), amikor a testben a gyulladásos produktumok összegyűlnek egy újonnan képződött üregben (abscessus), vagy egy már korábban létező üregben (empyema).
- Átmenet egy akut gyulladásból egy krónikus gyulladásba.

3.5. Patológia: a rendellenes egyensúly

A fázis patológiájának megértésében egy lényeges elem, a fertőzésnek a gyulladás fázisában betöltött szerepe.



3. ábra. Egészséges és rendellenes egyensúly a gyulladásban

3.5.1. Fertőzés

Általában a sebet makroszkópikus szövetkárosodásként fogják fel, de valójában minden szövetszakadás (diszkontinuitás) a légutakban, a húgyutakban, a bélfalban vagy a bőrben sebek fogható fel. Gyakran a kémiai anyagok, melyeket a test maga választ ki, indukálják egy védőgát-funkció gyors felépülését, mintegy a fertőzés prevenciójaként.

Amikor azonban olyan mikroorganizmusok vannak jelen, melyek sokszorozódni képesek, akkor a seb fertőződik. Extracellulárisan a leukocitákból származó toxikus produktumok is aktívvá válhatnak, és a gyulladásos ingerek gyarapodásához vezetnek. Ez egy fontos oka a további szövetkárosodásnak. Egy fertőzött sebet szövődményes sebnek tekintünk. Amikor a seb megfertőződött, egy kiterjedt gyulladásos fázisról van szó. A túlzottan aktiválódott gyulladásos folyamat valójában káros, és szövetroncsolásba, vagy allergiás reakciókba csaphat át. Krónikus fertőzésekhez is vezethet.

3.5.2. Akut fertőzés és szepszis

Egy sebfertőzésben keletkező gyulladásos reakció korlátozás nélküli 'felmelegedése', az egész szervezetben szepszist okozhat szövetroncsolással. Így, egy lokális cellulitisz flegmonéba mehet át és még tovább, egy általános, toxikus, fertőző képbe. A szervezetet azután elárasztják a toxikus produktumok, melyeket a fertőzés okozta gátlás nélküli gyulladásos folyamat bocsát ki. Ez a toxikus állapot sokkhoz (toxikus sokk), és szélsőséges esetekben egy totális élettani rendszerösszeomlás következtében halálhoz vezethet.

3.5.3. Krónikus gyulladás

Az akut gyulladásból a krónikus gyulladásba való átmenet akkor fordul elő, amikor az akut gyulladásos reakció nem képes sikeresen végbemenni. Ez lehet egy folyamatos inger eredménye vagy a normális gyógyulási folyamat rendellenessége. Példák betegségekre, melyekben a krónikus gyulladás szerepet játszik: reumás ízületi gyulladás (rheumatoid arthritis), érelmeszesedés, tuberkulózis és krónikus tüdőbetegségek. Ezeknek a betegségeknek az a jellemzője, hogy a gyógyító próbálkozások mellett egyszerre van jelen az aktív gyulladás és a szövetdestrukció, fibrózis formájában.

Legfontosabb tünetek:

- Állandó fertőzés, különösképpen az alacsony toxicitással rendelkező mikroorganizmusokkal kapcsolatban; késleltetett allergiás reakciót okoznak. A gyulladás azután gyakran granulomás reakció formájában jelentkezik, mint amilyen a tuberkulózis
- Az endogén vagy exogén toxinok kiterjedt expozíciója, például arteriosclerosisban.
- Autoimmun reakciók a test saját szövete ellen, egy autoantigénnel összefüggő örökös kör alakul ki, mint ahogy a rheumatoid arthritisben vagy Systemas Lupus Erythematosesben. Ilyenkor a gyulladás egészen a kezdetektől krónikus folyamatként viselkedik.

Monociták/makrofágok krónikus gyulladásban

Krónikus gyulladásban a központi sejt a makrofág. A gyulladásos fázisban a monociták a vérből szöveti makrofágokká transzformálódnak. Krónikus gyulladásban a szövetek makrofág akkumulációja magas marad az alábbiak következtében:

- *Rekrutáció: a monociták szakadatlan rekrutálása (toborzása) a kemokinek és tapadó molekulák szakadatlan termelődése által*
- *Proliferáció: makrofágok lokális proliferációja*
- *Makrofágok rögzítése*

Ha a mediátorok a makrofágokat helytelenül aktiválják, akkor számos biológiailag aktív szubsztancia kiválasztása kontrolálatlanul történik, ami szövetroncsolást és fibrózist eredményez. Amint fentebb leírtuk, ez jellemző a krónikus gyulladásra. A sejt produktumok kibocsátásának különböző mechanizmusai és a sejt nekrosis, mint progresszív szövetkárosodás képesek ismételt aktiválni a gyulladásos kaszkádot, ami magyarázatot adhat arra, hogy miért fordul elő gyakran együtt az akut és krónikus gyulladás.

A következőképpen összegezhetjük a gyulladásos fázis patológiáját:

GYÓGYÍTÓ FOLYAMAT Sebgyógyítás második fázis: Gyulladás		
Patogenezis Feloldó jelleg	Szalutogenezis Normális folyamat	Patogenezis Megkeményítő jelleg
Akut gyulladás szepszis	Szövet tisztítás Aktivitás és interakció	Krónikus gyulladás

3.1. Táblázat Egészséges egyensúly és rendellenes egyensúly a gyulladásban

3.6. Következtetés

A gyulladásos fázisban az egész szervezet bekapcsolódik a sebgyógyulás folyamatába. Ami, mint lokális aktivitás indult a hemosztázisban, mostanra egy általános érvényű aktivitássá vált, mely specifikus reakciók mellett aspecifikus reakciókat is odarendel, mint a láz és az általános rossz közérzet. A lokális reakcióban kevés interakció volt az organizmus, mint egész, és a seb vagy fertőzés régiója között. A gyulladásos fázis a sebgyógyító folyamaton belül ekkor gyógyítja a lokális és az általános folyamat között megszakadt kommunikációt. A gyulladásos fázis fontos következménye a lokális folyamat reintegrálása a szervezet összefüggésébe, a seb kitakarítása és kitisztítása, illetve minden olyan anyag eltávolítása, melyek akadályoznák, vagy megnehezítenék a további sebgyógyulást.

A gyulladás a szervezet lokális és általános reakciói közötti **interakció** gyógyulásához vezet



4. Proliferáció

4.1. Sebvizsgálat: mit látunk?

Miután a vérzés leállt és a gyulladásos tünetek csökkentek, új szövetképződést látunk a sebben. Ha a seb nincs összevarrva, ezt a szövetet egy elfehéredett anyagnak látjuk, kicsi, vörös pontokkal, melyek szemcséknek látszanak. Ez a vörös granulációs szövet, mely tele van sok kicsi véredénnyel, és a bőrdefektusban képződik a sebgyógyulás alatt. A granulációs szövet gyakran puha, halvány, vizenyős és könnyen vérzik. Ez a szövet kitölti a sebben lévő nyílt üreget. Ha a sebet sebészileg összevarrták, akkor ott kisebb a sebszövet és ezért az új szövet sokkal kevésbé lesz észrevehető.

Ezzel egyidőben, egy vékony felhám réteg (epithelium) képződik, ami a sebszéltől indul és halad a sebfelszín fölé. Ha a sebgyógyulás sikeres, ez a felhám teljesen befedi a sebet, és így ismét védi a szervezetet a környezeti hatásokkal, dehidratációval és hővesztéssel szemben.

Az első néhány hétig a sebtérület sebezhető és érzékeny marad, de egy hónap elteltével a bőr tökéletesen zárt, halvány és erős lesz.



4.2. A folyamat

A károsodott szövet eltávolítása, és egy feltehetően jelenlévő fertőző ágens eliminálása után végre elkezdődhet az új szövet proliferációja mentén a valódi sebgyógyulási folyamat. A proliferációs fázisban szintén megkülönböztetünk vaszkuláris, celluláris és humorális komponenseket. Ez a fázis általában a sérülést követően néhány naptól három hónapig tart.

4.2.1. Vaszkuláris reakció

A sebgyógyulásnak ebben a fázisában a jó vérellátás elengedhetetlen. A meglévő véredények biztosítják az új sarjak képződését, a folyamatot neovaszkuarizációnak hívjuk.

Az új véredények kialakulása több lépésben zajlik:

- A véredény (endothel sejtek) belső felületének vándorlása az ingerek felé, melyek generálják az angiogenezist
- Az endothel sejtek növekedése, éppen a vándorló sejtek frontja mögött

- Az endothel sejtek érése (maturáció) és újraformálása (remodeling)
- A periendothel sejtek toborzása (recruiting): sejtek, melyek az endotheliumot körülvevő szövetet alkotják

Neovaszkularizáció

A neovaszkularizáció folyamata a növekedési faktorok, mint VEGF (a keratinocitából és a makrofágból) és az angiopoietin közötti interakciókra, endothel sejtekre és az extracelluláris mátrixra támaszkodik. A NO-kibocsátás az endothel sejtben, mely hipoxia hatására képződik az eNOS-ból, egy kiegészítő inger.

Az új véredények kialakulása több lépésben zajlik:

- A véredény (endothel sejtek) belső felületének vándorlása az ingerek felé, melyek generálják az angiogenezist
- Az endothel sejtek növekedése, éppen a vándorló sejtek frontja mögött
- Az endothel sejtek érése (maturáció) és újraformálása (remodeling)
- A periendothel sejtek toborzása (recruiting): sejtek, melyek az endotheliumot körülvevő szövetet alkotják

4.2.2. Celluláris reakció

A proliferációs fázis idején a sejtreplikáció oly módon zajlik, hogy az új szövet alakítja ki az úgynevezett sebgyógyító *mátrixot*. Jellemző erre a fázisra az *új szövet képzése*. Ezért ez egy anabolikus fázis.

Három sejt játssza a főszerepet ebben a fázisban:

- A *vaszkuláris endothelsejt* a véredények új növekedésében (angioneogenezis) játszik szerepet, amint a neovaszkularizációnál megtárgyaltuk
- A *fibroblaszt* egy specifikus kötőszöveti sejt, mely a kötőszövet képzésében (fibroplázia), a granulációs szövet- és a mátrixképzésben játszik szerepet
- Az epidermisz *epithelsejtje* (keratinocita) a seb befedésében játszik szerepet (epitelizáció)

A fenti három sejten kívül a makrofág továbbra is fontos szerepet játszik a folyamat szabályozásában és azoknak a funkcióknak a betöltésében, melyeket a leukocita teljesített a gyulladásos fázis ideje alatt.

Először a *granulációs szövet alakul ki* a vaszkuláris endothelsejtek és a fibroblasztok proliferációján keresztül (3-5 nap). A granulációs szövet a sebgyógyulásra jellemző szövettípus.

Fibroplázia és mátrixképződés

Az emberi test képes helyettesíteni azokat a sejteket, melyek megsérültek vagy elpusztultak trauma vagy gyulladás következtében. Egy seb valójában mindig kétpólusú folyamatot indít el: egyrészt szövet lebontást (mint a sejt apoptózisban), másrészt szövet felépítést (mint a sejtreplicációban).

A szövet felépítése a károsodás mértékétől függően két folyamat kombinációjából áll:

- **Regeneráció (normális szövet):** A regenerációban a szövetfelépítés dominál a már jelenlévő parenchima sejtek proliferációján keresztül. A regeneráció előfeltétele egy intakt bazális membrán jelenléte, ami egy alapot adó és támogató keretként funkcionál. A regeneráció általában nem hagy semmilyen makroszkopikus sérülésnyomot
- **Fibrózis (hegyszövet):** Fibrózisban a normális szövet leépítése dominál a *fibroblasztok* kollagén-kiválasztásának köszönhetően. A parenchima sejtek és a bazális membrán pusztulása vezet a fibrózishoz. Ez egy állandóan látható heget eredményez

Mindkét folyamat összehasonlítható biológiai mechanizmusokat használ fel, melyek magukba foglalják a sejtproliferációt, sejt differenciálódást, illetve a sejt és a mátrix közötti interakciókat.

Ebben a fázisban a fibrint és fibronektint tartalmazó fibroblasztok lerakódása alakítja ki a következő, ideiglenes mátrixot, ami a sebet ki fogja tölteni.

Fibroplázia

A fibroplázia az alábbiakból ered:

• **Fibroblaszt migráció és proliferáció**

A megnövekedett vaszkuláris átteresztőképesség következtében (a VEGF és az angiogenezis hatása alatt is) plazma proteinek (fibrin és fibronektin) lerakódása következik be. Ezek egy átmeneti keretet alkotnak az endothel sejtek és fibroblasztok számára. A fibroblasztot növekedési faktorok (ide tartoznak a TGF- β , PDGF, EGF, FGF) és citokinek (IL-1, TNF- α) befolyásolják. A TGF- β azért fontos, mert a migráció és proliferáció mellett a fibronektin és kollagén szintézisét is stimulálja. A TGF- β expressziója számos krónikus betegségben fokozódik

• **Extracelluláris mátrix lerakódása**

A sérülés utáni 3-5.naptól néhány hétig (a seb méretétől függően) ugyanazon mediátorok hatására megtörténik az extracelluláris mátrix lerakódása (+ IL-4). A nettó mátrix felhalmozódás függ a mátrix szintézis és leépülés közötti egyensúlytól. A III. típusú kollagén a vágás mentén először függőleges irányban nő, majd fokozatosan megvalósul a szöveti hasadék áthidalása

Ez egy ideiglenes mátrix kialakulásához vezet (lásd az Ideiglenes mátrix dobozt is).

Epitelizáció

A sérülés következtében a bőr károsodik, és nyitottá válik a környezet felé. Az epitelizáció következtében a bőr ismét bezárul, és védőgátat képez a folyadék- és hővesztés, illetve a mikroorganizmusok inváziója ellen.

Az epitelizáció függ a felhám bazális membránjától. Ha egy intakt bazális membrán van jelen, akkor a *sejtvándorlás* végbemehet, és azután az epitelizáció gyorsan lezajlik. Ha a bazális membrán megszakadt, akkor *sejtprolifерáció*nak (új formáció) kell lezajlania. Az epitelizációs folyamatot a makrofág kontrollálja.

Epitelizáció

A makrofág az IL-1 és TNF- α segítségével stimulálja a fibroblasztot, hogy kiválassza a KGF-(1)-2 és IL-6-t. Melyek azonnal együtt az EGF-el és TGF- α -al a keratinocitát vándorlásra, proliferációra és differenciálódásra sarkallják; oly módon, hogy egy új epiteliális réteg képződik. Emellett a keratinocita elkezd VEGF-t, IL-6-t és NO-t termelni. Ez a két utolsó anyag, mint auto-stimuláló funkcionál a keratinocita számára, és pozitív feedback formájában visszajelzésként szolgál oly módon, hogy a keratinocita maga figyelmeztet az epitelizációs folyamat fenntartására. A makrofág és a fibroblaszt tehát ennek a folyamatnak csak az elindításához szükséges. Az epitelizáció átlagosan egy hétig tart.

4.2.3. Humorális reakció

A proliferációs fázis humorális reakciója olyan folyamatokat valósít meg számos humorális faktor segítségével, mint az újabb mátrixképzés a szekunder trombusból és az epitelizáció.

A makrofágnak a különböző jelző anyagok és növekedési faktorok szekrécióján keresztül ismét kezdeményező szerepe van. Ezek stimulálják a fibroblasztokat, hogy továbbfejlődjenek:

- A sebrégióon kívül, a fibroblasztok ösztönözve vannak a vándorlásra, aktiválásra, proliferációra, illetve a mátrix egy második típusának, az ideiglenes mátrixnak a szintézisére

Ideiglenes mátrix

A mátrix második típusa proteoglikánokból, fibronektinből és pro-TGF- β -ból áll. A proteázok révén a pro-TGF- β , mely a makrofágból és a fibroblasztból magából származik, TGF- β -vá hasad. Mely azután stimulálja a fibroblasztot, hogy szintetizálja a III. típusú kollagént

- A sebrégióon belül jelenlévő fibroblasztok átalakulnak miofibroblasztokká. Ezek - szó szerint fordítva - izom-kötőszövet sejtek. Annak a ténynek köszönhetően, hogy ezek a sejtek összehúzódnak képesek, a seb szélei egymás felé húzódnak (seb kontrakció)

Miofibroblasztok

A fibroblasztokban a fibroblasztok transzformálása miofibroblasztokká a TGF- β hatására megy végbe, ami megváltoztatja a fibroblasztok fenotípusát egy aktin fenotípussal az a simaizom szövet irányába. A miofibroblasztok az integrinek segítségével a mátrixban lévő fibronectinhez kötődnek és így képesek biztosítani a seb-kontrakciót.

A megújult kollagén lerakódása: a végleges mátrix

A humorális faktorok hatására III. típusú kollagén - ami egy átmeneti kollagénforma - 90%-ban fokozatosan kicserélődik az I. típusú kollagénre. Az I. típusú kollagén hozza létre a *végleges mátrixot*. Ez a folyamat a sebgyógyulás 7-14 napja között zajlik a TGF- β hatására, melynek koncentrációja ekkor a csúcson van. A proliferációs fázis korábbi szakaszához képest ebben a szakaszban a kollagén szintézise nagyobb, mint a kollagén leépülése.

Ebben a folyamatban a kollagénrostok strukturális változást mutatnak, ilyen a kereszt-kötés (cross-linking) és később pedig a rostméret növekedés. Ennek következtében a mátrix erőssége gyorsan fokozódik. Egy hét elteltével a mátrix erőssége még csak a normális bőr 10%-a, 4-5 hét múlva 70-80% és körülbelül 3 hónap elteltével eléri a 80%-os platót. A mátrix erőssége soha sem fogja elérni a 100%-ot a kollagénben lévő lizin-maradványok fokozott hidroxilációja és glikozilációja miatt.

4.3. A proliferációs fázis összefoglalása és dinamikai megvilágítása

A proliferációs fázis egy anabolikus fázis, melynek centrumában a seb szövetének újraképzése áll. A gyulladásos fázis ideje alatt megtisztult sebüregben a sebalaptól és a szélektől indulva elkezdődhet a szövetnövekedés, hogy a sérülésből eredő defektus kitöltődjön egy új szövettel. Ez a szövetképződési folyamat meglehetősen lokalizált. Annak ellenére, hogy a gyulladásos fázisban az egész organizmus aktiválva volt, most a hangsúly ismét a szövet és a véredények újraképzésének helyi hatásaira helyeződik. A vérben cirkuláló növekedési faktoroknak is van egy, főként lokális hatása a mátrixképzésben. Ebben a fázisban a három centrális sejt az angioblaszt, a fibroblaszt és az epithelsejt.

A *kezdeti szakaszban* fiatal, sejtdús, érben gazdag kötőszövet, sarjszövet képződik. Az angioblaszt sarkallja növekedésre az új véredényeket, optimalizálva ezzel a metabolikus folyamatot a sebrégióban. A *középső szakaszban* a III. típusú kollagénben gazdag szövet fejlődik ki, mely a fibroblasztok által választódik ki, és ez a szövet hozza létre az ideiglenes mátrixot. A fibroblaszt egy olyan sejt, mely biztosítja a kapcsolatot egyrészt a metabolikus folyamatok, másrészt a befelé növekvő epithelium között. Az epithelium egy burkolatnak fogható fel, ami védi az organizmust a külvilágtól, és ami a keratinizációban és a száru sejteknek a napi leválásában a halál folyamat egy formáját reprezentálja. A proliferáció *végző szakaszában* egy igazi differenciálódás (specializálódás) valósul meg, mivel az általánosabb III. típusú kollagén lecserélődik az erősebb és specializáltabb I. típusú kollagénre. Ez biztosítja a végleges mátrix képződését. Az irodalomban ezt az utolsó fázist gyakran a maturációs fázis egy részének tekintik. Mi ezt azért helyeztük ide, mert proliferatív dinamikája van.

A proliferációs fázisban az anabolikus **növekedést-ösztönző erők** aktívak. Az új szövet növekedése egy lokalizált, gázzalteli (megj. NO kibocsátás) környezetben történik. Ebben a fázisban a gázok alkalmazása tovább ösztönözheti a sebgyógyulást.

Tehát a sebben kialakult a mátrixszövet, ami a következő fázis, a maturációs fázis folyamatainak alapját képezi.

A proliferációs fázisban egy anabolikus dinamika van jelen, ami a sebrégió defektusában egy új mátrix kialakulását eredményezi.

4.4. Proliferáció: az egészséges egyensúly

A proliferációs fázis, csakúgy, mint a hemosztázis és a gyulladás, egy egyensúlyi folyamat. Egyik oldalon növekedés és új szövetképzés, másik oldalon anyagszétesés van (lásd a 6.4. szakaszt), ez biztosítja a sebüregekben a mátrixszövet megfelelő mennyiségét. A növekedés stimulálása és gátlása kiegyensúlyozott sorrendben követik egymást. Minden a növekedés (proliferáció) és a specializálódás (differenciálódás) közötti egyensúlyról szól, ami a növekedés gátlásával párosul (4.ábra).

4.5. Patológia: rendellenes egyensúly

Ismerünk példákat a patológiából, melyekben a proliferációs fázis nem fejlődik ki, vagy ellenkezőleg túlfejlődik? A proliferáció rendellenes egyensúlya eltérülhet egy nem-aktív gyógyuló seb irányába, fekély (ulcus) formájában, vagy egy túlzott sebszövet termelődés felé, granuloma formájában.

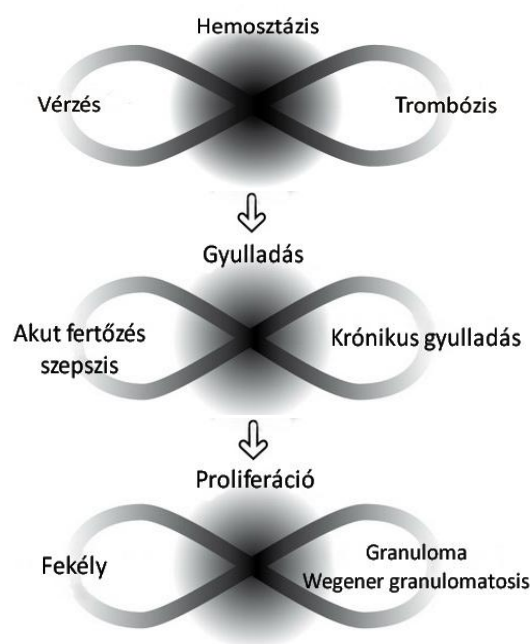
4.5.1. Ulcus (fekély): a seb, mely nem képes proliferálni

A sebeknek két specifikus típusa, nevezetesen a 'diabéteszes fekély' és 'a felfekvés' azért tölti el riadalommal a betegeket és az orvosokat egyaránt, mert rendkívül hosszú időt vesz igénybe a gyógyulásuk. Mindkét seb, mint ulcus van nevesítve, és bizonyos esetekben soha sem gyógyulnak meg.

Az ulcus definíciója mindent elárul: „az ulcus egy olyan seb, amely semmilyen hajlamot nem mutat a gyógyulásra”. Egy ulcusban ugyanakkor a gyulladásos fázis minden jellemzője jelen van. Egy fekély extrém módon fájdalomérzékeny, a környező terület vörös, valamelyest duzzadt és meleg. Azonban soha nem kapja meg az impulzust a proliferációra. A sebgyógyulás folyamata a gyulladásos fázisban megfeneklett. A centrális kérdés egy ulcus kezelésében ezért az: hogyan adhatunk a gyógyító folyamatnak egy új impulzust?

4.5.2. Granuloma: gátlás nélküli proliferáció

A granuloma szó, meglehetősen szemléletes: azt jelzi, hogy a sebben valami fejlődik, ami fenntart egy folyamatos neovaszkularizációs folyamatot. A granuloma egy gátlástalan proliferációs folyamat példája. Egy kiterjedt proliferáció enyhébb formái a maturációs fázisban megvastagodott és gyakran megkeményedett heghez vezetnek. Granulomás gyulladásos betegségek csoportja ennek a szövetnek a nevét kapta granulációs szövet, mely központi szerepet játszik ebben a patológiában. Gyakran előfordulnak olyan krónikus betegségek, melyeket nehéz kezelni, ilyen a Wegener- granulomatózis.



4. ábra. Egészséges és megzavart egyensúly a proliferációban

GYÓGYÍTÓ FOLYAMAT		
Sebgyógyítás harmadik fázis: Proliferáció		
Patogenezis Feloldó jelleg	Szalutogenezis Normális folyamat	Patogenezis Megkeményítő jelleg
Fekély	Szövetképződés növekedés	Granuloma Wegener granulomatosis

4.1. Táblázat Egészséges egyensúly és rendellenes egyensúly a proliferációban

4.6. Konklúzió

A proliferációs fázisra a szövet növekedése és az új szövet képzése jellemző. A szövetfelépítés először a proliferációs fázisban jelenik meg, miután a hemosztázisban megtörtént az organizmus integritásának ideiglenes helyreállítása, a gyulladásos fázisban pedig az organizmus többi részével való interakció regenerálása. A kialakuló mátrix szövetnek még mindig van egy elsősorban vitális vegetatív jellege, és még nem teljesen differenciálódott, de alapállományként funkcionálva lehetővé teszi egy későbbi időpontban az organizmus fizikai határainak végleges helyreállítását.

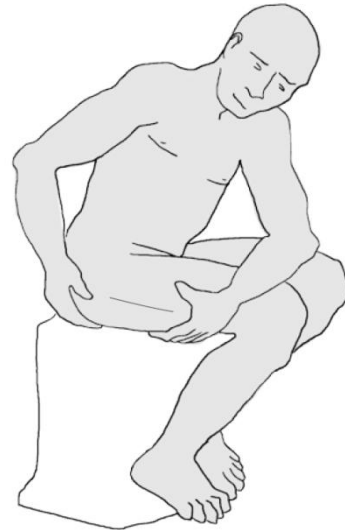
A proliferációs fázis elvezet a **szövetgyógyuláshoz**.



5. Maturáció

5.1. Sebvizsgálat. Mit látunk?

Miután a sebüreget a granulációs szövet teljesen kitölti, a heg általában még vörös és érzékeny a fájdalomra. A heg fokozatosan halványabbá és az epithelium vastagabbá válik. A granulációs szövet zsugorodása által a sebszélek folyamatosan közelebb húzódnak egymáshoz. Amikor a sebgyógyulás jól működik, csak egy vékony vonal marad a bőrön, ahol a vágás volt. Ezzel a seb gyógyulása gyakorlatilag befejeződik. Mindazonáltal a seb környezetében még van aktivitás. Alig láthatóan egy fontos változás zajlik: az erővonalak helyreállítása a bőrben.



5.2. A folyamat

A maturációs fázis (maturáció = érés) jellemzője, hogy a hegben a kollagén a lehető legnagyobb fokú tökéletességig fejlődik. Ez a fejlődés határozza meg az átmeneti mátrix véglegessé alakulását. A kollagén folyamatos felszívódásával (reszorpció) és visszaépülésével (redpozíció) a kollagénben egy újjá formázás (remodeling) zajlik, megváltoztatva a mátrix szerkezetét és minőségét. A folyamat továbbhalad egy átmeneti szerkezetből egy végleges szerkezetbe, egy átmeneti szövetből egy végleges szövetbe, és a kollagén rostok sebszélekkel párhuzamos irányultságából olyan irányultságú vonalak – ú.n. erővonalak - felé, melyek mentén a mechanikai terhelés bekövetkezik. A mechanikai erők - melyek a szöveten dolgoznak - határozzák meg a végső formát, melyet a szövet felvesz. Ez a fázis valójában a sérülést követő egy évig tart.

5.2.1. Vaszkuláris reakció

A maturációs fázis alatt a granulációs szövetből származó véredények még inkább visszafejlődnek. A heg szövet transzformációjának ideje alatt a véredények általános redukciója zajlik, tehát végül egy érmentes, fehér heg keletkezik.

5.2.2. Celluláris reakció

A sérülést követően hat héten belül, jóval az után, hogy a seb láthatóan bezárult, és a kollagén *szintézis* által támogatott proliferáció leállt, a heg átalakítása megkezdődik a fizikai-mechanikai *nyújtás és feszítés* hatására. A 'mechanikai fázis' egy folyamatosan változó mechanikai terhelés hatására kezdődik el. A fibroblasztok - melyek izomrostokat, miofibroblasztokat (lásd a 4.2.3.) képesek képezni - izometrikus kontrakciójának köszönhetően, egy egyensúly van a belső és külső terhelés között. Azután fibroblaszt apoptózis következik be, mely egy normális kinézetű heget eredményez.

5.2.3. Mechanikai reakció a humorális reakció helyett

Ebben a fázisban a humorális faktorok alárendelt szerepet játszanak. Funkciójukat a mechanikai nyújtás és feszítés veszi át, melyek a napi élet során a szövetre nehezednek. Most ezek biztosítják az impulzust a végső átmenet számára. A tipikus eredeti bőrvonalak, például az ujjhegyeken, visszatérnek.

5.3. A maturációs fázis összefoglalása és a dinamikai megvilágítása

A maturáció ideje alatt az addig képződött szövet véglegesen újrastrukturálódik.

A *kezdeti szakaszban* a véredények visszafejlődnek, a fibroblaszt aktivitása csökken azért, hogy a heg magára ölthesse végleges halványságát és vékony formáját. A *középső fázisban* a kollagén strukturálódik az erővonalak mentén, melyek az érintett régióban dolgoznak rajta azért, hogy az eredeti bőrvonalak ismét láthatókká váljanak. A sebgyógyulás ezen alfázisának másik szép példája a csontgyógyulás egy törés után. Az új csontképzés számára legvégül a csontváz mechanikus használata biztosítja az utolsó simítást. Ezért változik a hegstruktúra a maturáció alatt. A *végső szakaszban* az egész sebgyógyító folyamat megnyugszik és végérvényesen lezáródik.

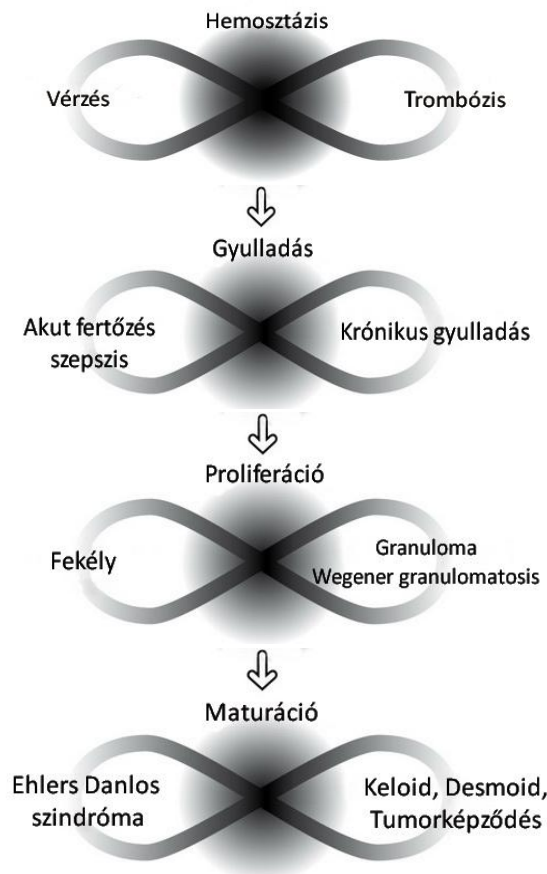
A maturációs fázisra a **nyújtás és feszítés fizikai erői** jellemzőek. Az aktívabb folyamatok, mint a gyulladás és a proliferáció az *önszabályzó gátlás* által egy teljes leálláshoz érkeznek el. Az apoptózis, a programozott sejthalál (lásd a 6.4.) itt fontos szerepet játszik.

A maturációs fázis eredménye a nyugvóponthoz érkező folyamatok légkörét árasztja. Ez a nyugalmi állapot oly módon is kifejezi magát, hogy a hegrégió asszimilálódik az organizmus archetípusos formájába, mint egészbe!

A dinamikát a maturációs fázisban a csökkentés, a kiegészítés és a nyugalom jellemzi, eredménye, hogy az organizmus visszatér autentikus formájához. A sérülés által aktivált összes metabolikus folyamat, ismét leáll.

5.4. Maturáció: az egészséges egyensúly

Egy egyensúly is fennáll az újjáformázás (remodeling) ideje alatt. Centrális fontosságú az egyensúly a **saját alakját** felvevő gyógyuló seb és a szervezet **teljes formája** között. A szövet újjáformázása ideje alatt az egyensúly most a szövet lebomlása és az apoptózis érdekében eltolódik. Ez teremti meg a heg specifikus alakjának a kérdéses testrégió formájához és funkcióihoz való újrarendeződését és újrailleszkedését, mely a sebgyógyító folyamat révén történik. Az úgynevezett 'restitutio ad integrum' - szó szerint lefordítva, a 'felépülés a sértetlen állapotba' - teszi lehetővé a heg számára, hogy a reszorpció (leépítő folyamatok, lásd a 6.4.) és differenciálódás (formázó folyamatok) által adaptálódjon az organizmus teljes formájához. A szövet újjáformázását ebben a fázisban elsődlegesen a mechanikai erők határozzák meg és nem a növekedés.



5. ábra. Egészséges és megzavart egyensúly a maturációban

5.5. Patológia: a rendellenes egyensúly

5.5.1. Ehlers Danlos: rendellenes kollagén képzés

Az Ehlers Danlos szindróma számos betegséget foglal magába, melyek mindegyikének különböző típusú veleszületett kollagén defektusa van. Minden esetben a kollagén egy alsóbbrendű típusa képződik, mely problémákhoz vezet, különösen a sebgyógyulás folyamatában. A túl kevés kollagén szintézise a heg erősségének csökkenését eredményezi. Ennélfogva egy vágást követően meglehetősen széles heg fejlődik ki. Ebben a széles hegben egy kötőszövet keletkezik, ami vékony, fényes és gyakran ráncos. A sebszélek szétválva maradnak, az új kollagén sérülékeny és kicsi a húzószilárdsága. Amikor az Ehlers Danlos szindrómával élő betegeken ízületi műtétet hajtanak végre, lehet, hogy az érintett ízület maradandó diszfunkcióját és instabilitását kénytelenek elszenvedni. Mivel a heg alsóbbrendű kötőszövetet tartalmaz, az organizmus eredeti formája nem tér vissza megfelelően. Ekkor a patológiában meglévő feloldó tendencia miatt, megmarad a hegyszövet saját alakja.

5.5.2. Keloid képződés: féktelen kollagén képzés

Ha a szövettermelés domináns marad az apoptózissal szemben, akkor a megnövekedett kollagénszintézis egy hipertrófiás heghez vagy keloidhoz fog vezetni. A túlbujánzott szövet egy kemény, vastag kidudorodása jön létre az elégtelen reszorpció és apoptózis eredményeként. Itt is az eredeti forma nincs optimálisan helyreállítva. Egy megkeményítő tendencia miatt megmarad a heg abnormális formája.

GYÓGYÍTÓ FOLYAMAT		
Sebgyógyítás negyedik fázis: Maturáció		
Patogenezis Feloldó jelleg	Szalutogenezis Normális folyamat	Patogenezis Megkeményítő jelleg
Ehlers Danlos szindróma	Integráció a szervezet formájába	Keloid, Desmoid tumor növekedés

5.1. Táblázat Egészséges egyensúly és rendellenes egyensúly a maturációban

5.6. Konklúzió

A maturációs fázisra jellemző, hogy az újjáformázásban a fizikai-mechanikai erők játszanak szerepet. A sebgyógyulás folyamatában a heg differenciálódott alakja ily módon integrálódik az organizmus teljes formájába és funkciójába. Az előző fázisokat a metabolikus folyamatok, a növekedés és az új szövetképződés uralta. Ezekben a folyamatokban a mechanikai erők bomlasztóan funkcionálnának. A sebgyógyítás az első három fázisban különösen a nyugalomból és a mechanikai hatásoktól való védelemből húz hasznot. Sok orvosi eljárás alapszik a felépülés kezdetétől az immobilizáción, az érintett terület mechanikus kikapcsolásán a kötözés, bepólyázás, ragtapasz, felkötés, illetve gipszkötés alkalmazásával. A maturáció kizárólagosan a mechanikai erők segítségével valósul meg. Ha valaki eltörte a lábát, és teljes felépülést szeretne, annak lábára majd mechanikai terhelést kell alkalmazni, miután a szövetfelépülés kielégítően lezajlott.

Két elem ötlük szembe a sebgyógyító folyamat során:

- az organizmus fizikai formájának állandó felépülése és
- az érintett terület visszarendeződése az organizmus funkcionalitásába

Ez jogosan nevezhető 'restitutio ad integrum'-nak.

A maturációs fázis elvezet a **fizikai forma felépüléséhez** és az érintett terület **reintegrációjához** az organizmus egészébe



6. Összegzés

6.1. A gyógyító folyamat

Az emberi test integritása hasonlóan más élőlényekhez folyamatos önszabályozással van fenntartva. Az organizmusok egészsége vagy integritása nem tekinthető valamilyen tartós helyzetnek, hanem az a fiziológiai egyensúlynak egy folyamatosan újra megszerzett és aktívan fenntartott állapota (homeosztázis).

6.2. A sebgyógyulás különböző típusai, mint a gyógyító folyamat kifejeződése

A támadások különféle típusai, melyeknek az emberi test alá van vetve, a reakciók különböző típusait hívják elő a szervezetből. Sérüléskor a károsodott szövet maga kezdeményez válaszreakciót egy specifikus és odaillő gyógyító folyamat formájában. Ezért különbséget tehetünk a gyógyító folyamatok között, aszerint, hogy vágásokra, égésekre vagy sugárzás okozta sérülésekre adott reakcióról, illetve vírusos vagy bakteriális fertőzésre adott immunválaszról van szó. A különféle reakciók különböző *sebgyógyító folyamatok*, melyek az általános gyógyító folyamat specifikus megnyilvánulásai.

Ezek a különböző sebgyógyító folyamatok általában azokat a mechanizmusokat használják fel, amelyek a testfolyadékokban található különféle sejttypusokat és faktorokat (mediátorok) foglalják magukba. Az nyilvánvaló, hogy a sebgyógyító folyamat különféle típusaiban (pl. egy bőrseb gyógyítása vagy az immunológiai immunválasz) ugyanazok a sejtek és mediátorok aktívak. Ezért tűnik úgy, hogy a különböző sebgyógyító folyamatok ugyanazt a 'rendelkezésre álló' anyagot 'használják fel'. Mindez jelzi ezeknek a folyamatoknak a kölcsönös kapcsolatát, és közös eredetét.

Az általános gyógyító folyamat és a különféle sebgyógyító folyamatok viszonya egészen az evolúcióig vezethető vissza. Az evolúció kezdetén egy általános fiziológiai gyógyító folyamat létezett, mely lassan differenciálódott specifikusabb és végül nagyon összetett alkotó folyamatokká. Míg az amőbában a gyógyító folyamat még, mint egy egész nyilvánul meg, addig az emberekben az általános gyógyító folyamat speciális sebgyógyító folyamatokká differenciálódott. Az általános gyógyító folyamat, mint entitás, változatos folyamatokká fejlődött.

Összefoglalás: a sebgyógyító folyamat minden fajtája alapvetően az eredeti, univerzális gyógyító folyamat egy variációjának fogható fel. A *gyógyító folyamat alatt* az általános, centrális folyamatot értjük, melynek a különböző sebgyógyító folyamatokban különféle, specifikus manifesztációi léteznek.

6.3. A gyógyító folyamat jellemzői

Az univerzális gyógyító folyamat elvét az emberben azon közös jellemzők tanulmányozása által ismerhetjük meg, melyek a különféle sebgyógyító folyamatokban megmutatkoznak.

Fázisok

Minden folyamat időt vesz igénybe. A folyamat kiindulási és végső állapota között számos átalakulás történik, melyek szabályosan követik egymást. Így minden egyes specifikus sebgyógyító folyamat (és ezért a gyógyító folyamat is) számos *fázison* keresztül, rendezett sorrendben halad.

Láttuk, hogy minden egyes fázisnak *határozott időbeli lefolyása* van. Minden fázis egy kiindulási folyamatból (kezdeti szakasz), egy centrális folyamatból (középső szakasz) és egy végső szakaszból (eredmény) áll. A folyamat az elején felépítő jellegű (stimuláció és pozitív feedback játszik itt szerepet). Azután van egy plató, amit a folyamat lassú megszüntetése követ (gátlás és negatív feedback játszik itt szerepet). Ez a három részre bontható szakasz zenei kifejezéssel, mint crescendo, forte és decrescendo írható le. A gyógyító folyamaton belül tehát fejlődés tapasztalható, mely *fázisokban* zajlik. A 'fázis' szó a görög 'phasis-ből' jön, ami 'manifesztáció-t' jelent. A gyógyító folyamat minden fázisa, magában véve is egy saját, különböző szakaszokkal bíró folyamat.

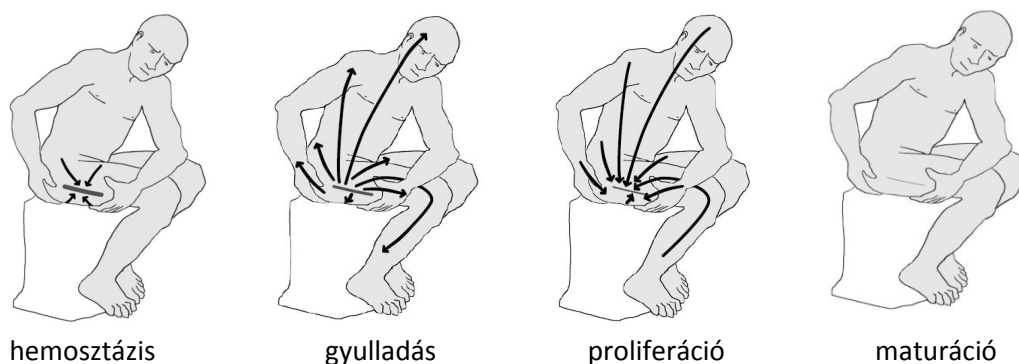
A gyógyító folyamat különféle fázisai nem választhatók el egymástól. Valójában csak áramló átváltozások és időbeli átfedések vannak. Mindazonáltal a fázisok bizonyos jellegzetes elemek alapján különböznek egymástól. A fázisokra való felosztás az ilyen jellegzetes elemek leírásán és azok időben történő mozgásán alapul. Mi négy ilyen fázist találtunk a gyógyító folyamatban.

A gyógyító folyamatnak *időben* zajló saját *belső ritmusa* van. A faktoridő fontos szerepet játszik minden folyamatban. Úgy tűnik, hogy a gyógyulás folyamata nem rövidíthető le a tempó növelésével. Ugyanakkor meghosszabbítható a tempó lassításával. Minden egyes fázisnak a folyamatban megvan a minimum időtartama.

A tempókülönbségek a károsodott szövet típusától (májszövet gyorsabban gyógyul, mint az idegszövet) és az organizmusban elfoglalt helyüktől (például arcbőr kontra sípcsontbőr)

függenek. A tempó váltakozása tehát függ a térbeli szerveződéstől. A gyógyító folyamat gyorsasága természetesen az érintett személy általános egészségi állapotától is függ.

A folyamatban, mint egészben végül minden egyes fázisnak megvan a saját jellegzetes fejlődési *feladata*. Amíg egy fázis sikeresen le nem zajlott, addig a folyamat következő fázisa nem indulhat el (6. ábra).



6. ábra Az egymást követő fázisok dinamikai különbsége

Egyensúly

Minden folyamat két poláris ellentét között játszódik; mintegy két véglet között egyensúlyoz. Az ellentétek tandemben, mozdítanak előre egy fejlődést a közöttük zajló folyamaton keresztül. Így minden egyes folyamat vagy fázis egy dinamikai egyensúlyi állapotban van.

A fiziológiában az egyensúlyi állapotot szintén homeosztázisnak nevezik. Ez az egyensúly egy instabil állapot, és egyik vagy másik irányba billenhet. Ekkor két helyzet állhat elő:

- **Fiziológiás eltolódás:** Az egyensúly átmeneti eltolódása egy rövid időre szükséges lehet, ha egy specifikus helyzet megkívánja. Egy példa erre: A vér állandóan folyékony állapotban van és egyensúlyoz a vérzés és rögzösödés között. Mint tudjuk, amikor egy vérző seb keletkezik, az egyensúly eltolódik a koaguláció irányába.

- **Patológias eltérítés:** Bizonyos körülmények között előfordulhat, hogy a gyógyító folyamat sikertelen vagy megszakad. A folyamat kisiklik az egyik véglet irányába, mely uralkodóvá válik, és *patológias* folyamattá degenerálódik. Ilyenkor a sebgyógyulás érintett fázisa nem tölti be tovább a gyógyító folyamatbeli szerepét (szalutogenezis elve), hanem egy betegség folyamatban kezd részt venni (patogenezis elve). A kérdéses folyamat végül elakadhat a két fent megnevezett véglet egyikében, melyek között kimerül. Ezen a ponton, már nem létezik folyamat, hanem sokkal inkább egy stabil helyzet, mely megfeneklett a polaritás egyik végletében. Amikor ez az eset előáll, *betegségről* beszélünk.

Ezen a ponton egy specifikus fázis fejlődési feladata már nem hajtható végre. A megfeneklett állapotot újra mozgásba kell hozni, hogy ismét egy folyamattá váljék.

Leírtuk, hogy a két irányra alapozva – melyek felé egy fázis eltérülhet – minden fázis esetében megkülönböztethetjük a patológia két típusát, mely a betegség két formájához vezet.

Betegségek két típusa

A két iránynak, melyekbe a gyógyító folyamat egyensúlya eltolódhat ellentétes, poláris jellege van. Az egyik pólusnak feloldó, a másiknak megkeményítő jellege van.

Így a centrális kérdés a betegség kezelését illetően világos: hogyan adhatunk a megfeneklett gyógyító folyamatnak egy új impulzust, és hozhatjuk mozgásba?

Fertőzés példája: Akut fertőzésekben a gyulladásos fázis támogatja a felépülést a gyógyító folyamaton belül (szalutogenetikai elv). Mindazonáltal vannak gyulladásos folyamatok, melyek a normális önkorlátozó sebgyógyító folyamatnak többé nem részei. Arra a két irányra alapozva, melyek felé a gyulladásos folyamat eltérülhet, megkülönböztetünk:

- **Akut fertőzést:** Amennyiben a sebgyógyító folyamatban fertőzés okozta heveny komplikáció lép fel, az akár szepszishez is vezethet. Ez szélsőséges példája egy beteg állapotnak, mely a normális gyógyító folyamattól eltér a feloldó és táguló polaritás felé (lásd a 3.5.2.)
- **Krónikus fertőzést:** Amennyiben egy gyulladásos folyamat krónikussá válik, észrevétlen és állandó szunnyadó gyulladásos folyamatok léphetnek föl, melyek vérvizsgálattal láthatóvá válnak. Ha ezek a gyulladásos folyamatok hosszabb ideig fennállnak vagy, ha az intenzitásuk növekszik, esély keletkezik egy állandó szövetkárosodás és krónikus degeneratív betegség kialakulására, ami a normális gyógyító folyamattól eltér a megkeményítő és összehúzó polaritás felé. Ennek világos példája a rheumatoid arthritis.

Egyre több tanulmány mutatja ki, hogy a krónikus betegségek gyökerénél krónikus gyulladásos folyamat áll, melyekben a gyulladás kevésbé látható, ilyen például az arteriosclerosis, az adipositas és a diabetes mellitus. Egyre nagyobb mértékben ismerik fel a gyulladásos folyamatot a degeneratív betegségek közös háttérokaként.

GYÓGYÍTÓ FOLYAMAT		
Példa: sebgyógyító folyamat fertőzésben		
Példa: gyulladásos fázis		
Patogenezis Feloldó jelleg	Szalutogenezis Normális folyamat	Patogenezis Megkeményítő jelleg
Akut klinikai kép Szepszis	Önkorlátozó folyamat Felépülés	Krónikus klinikai kép Degeneratív betegség

6.1. Táblázat: A leírt jelenségek összefoglalása az akut és krónikus fertőzések példájával.

6.4. Újjáformázás és folytonos megújulás

A sérülést követően, az előző fejezetekben leírt lebontó (breakdown), elhaló (decay) és felépítő (rebuilding) folyamatok nem véletlenül történnek meg. A szervezet a normális, egészséges fiziológia határain belül folytonosan lebomlik, szétesik és rekonstruálódik. A *lebomlással* a szisztémás szétesést jelöljük, mely ellentétben van az elhalással, a szétesés egy formájával, ami nem szisztémás. A szisztémás lebomlást az a tény jellemzi, hogy a lebomlott elemek nem vesznek el, hanem készen állnak az újrafelhasználásra. Másrészről az *elhalás*, egy olyan folyamat, mely által a felbomlott elemek nem használhatók fel újra a szervezetben és azokat el kell távolítani.

Nekrózis (elhalás)

A valódi elhalás, a *nekrózis* ideje alatt a sejtek és a szövetek fókuszátlan, nem-szisztémás destrukciója zajlik. Ezt látjuk, például kiterjedt zúzódás vagy sérülés után, amikor a szövet nagy része elhal, és el kell távolítani.

Apoptózis (lebomlás)

Az apoptózisban a szövetek és sejtek lebomlása egy rendezett sorban zajló folyamat. Az apoptózis egy programozott sejthalál folyamata. A lebontandó és az újjáépítendő struktúrák 'szakértői ismerete' létfontosságú ebben a folyamatban. Építkezés során a bontást jól végző vállalkozó az újrahasznosítható anyag maximális mennyiségét képes visszanyerni és újrahasználni.

Az apoptózisra a test sejtjeinek és szöveteinek szisztémás lebontása és a kiszabadult sejtszubsztanciák újrahasznosítása jellemző. A *lebontás* szó definíciója - mint ahogyan fentebb alkalmaztuk - szó szerint értendő, ellentéte az újraépítésnek és egy igazi ellentettje az elhalásnak. Az apoptózisra felhívó impulzus az organizmusból magából ered, az elhalás impulzusa általában az organizmuson kívülről származik.

Amit ezen értünk, annak világos példája látható, ha még egyszer rápillantunk, mi történik naponta a csontvázon belül. A csontvázunk folyamatosan leépül – nemcsak egy törés után – a csontot feloldó sejtek, az oszteoklasztok által. Ugyanakkor, a csont újra fel is épül a csontképző sejtek, az oszteoblasztok által. Ezek a folyamatok a mechanikai erők hatása alatt zajlanak, melyeknek a csontváz alá van vetve. A vékony csontlemezek térbeli struktúrája ezeknek a mechanikai erőknek köszönhetően formálódik. Ez a folyamat hasonlatos a bőr erővonalainak képződéséhez.

A fiziológiás lebomlással és újraépítéssel kapcsolatban az a rendkívüli, hogy semmilyen hegyszövet nem képződik, annak ellenére, hogy a test saját, jól differenciált szövetének cseréje szakadatlanul zajlik. Érdekes módon a magzati sebek sem hagynak heget.

Az apoptózis révén a sebgyógyulás folyamatában is van lebontás, amikor a szövetelemeket el kell távolítani. Ez egy speciális megvilágításba helyezi a sebgyógyító folyamatot, mely ebben a vonatkozásban rokonságban áll a fent leírt fiziológiás helyreállítási folyamatokkal és a *szervezet normális fiziológiájának részét képezi*.

Valószínűleg világossá vált, hogy az organikus világ helyes megközelítését az ókori görög kifejezés 'panta rhei' (minden dolog áramlik, Herakleitosz, 500 Kr.e.) teszi lehetővé (lásd BOLK Kompendium Biokémia, 2.1. fejezet). Ez azt is megvilágítja, hogy az organizmus hogyan bomlik le, és épül fel egy egészséges egyensúlyban az *önszabályozás* összefüggésén belül.

6.5. Önszabályozás, mint organikus funkció

Az *önszabályozás* az organizmusoknak talán a legtipikusabb életfunkciója, mely mindent áthat, megteremti és irányítja a differenciált folyamatokat, és biztosítja ezek egymással történő összehangoltságát. Az önszabályozás képezi az organizmus integritásának alapját. Hogyan működik az önszabályozás, és hogyan van fenntartva?

Egy dinamikus felfogási módszer, mely szemléletes és fenomenológiai elemeket foglal magába, képes azt a jó ítélőképességet megadni, melyet az organikus rendszerek igényelnek. A fenomenológiai megközelítés a rendszerbiológiában felkínál egy módszert, hogy elsajátítsuk ezt a látásmódot. Ennek a Kompendiumnak az a célkitűzése, hogy egy ilyen fenomenológiai leírását adja a sebgyógyító folyamatnak és önszabályozó képességének. Alább össze fogjuk foglalni a sebgyógyulás folyamatának négy fázisát az önszabályozás fényében.

Sebgyógyítás, mint önszabályozó folyamat

Részletesen megvitattuk és jellemeztük a sebgyógyító folyamat fázisait. A fázisok eredménye a sebgyógyulásban:

<i>Trombusképzés:</i>	az organizmus integritásának helyreállítása
<i>Gyulladás:</i>	a sebrégió interakciójának helyreállítása az organizmus többi részével
<i>Prolifерáció:</i>	az elvesztett szövet helyreállítása a sebterületen
<i>Maturáció:</i>	az organizmus eredeti formájának helyreállítása

A történések a sebgyógyulás során az akut folyamatból fejlődnek ki, hogy megmentsék a szervezet integritását általában, egészen az organizmus autentikus fizikai formájának fokozatos helyreállításáig. Ez azt jelenti, hogy a szervezet a trombusképzés idején először biztosítja a saját létét, és csak azután indít be más folyamatokat, mint például a gyulladás, a

proliferáció és a maturáció, hogy a specifikus károsodást, mely a sérülés miatt következett be, helyreállítsa.

Ezek a későbbi fázisok egyre inkább specifikusabbakká válnak:

- A gyulladás a sebrégió és a környezet közti interakció visszaállítására fókuszál. Ebben a fázisban az immunrendszer és az idegrendszer mindenütt az egész szervezetben folyamatokat aktivál. Ezek **interaktív**, visszaható funkciók, hasonlóak az idegrendszer reflexéhez. Az idegrendszer egy olyan szervrendszer, mely az állati életre jellemző (lásd még **BOLK** Kompendium Immunológia). Az eltávolítandó anyag felismerése és megemésztése játszik itt fontos szerepet
- A proliferációs fázis a szövetfolytonosság előállításában érdekelt a növekedésen és regeneráción keresztül, ez egy jellegzetesen **vegetatív** folyamat
- A maturációs fázis akkor a legspecifikusabb, ha a **fizikai mechanikus erők** hatására a specializálódott szövetforma - mely adaptálódott a sebrégióhoz - helyre van állítva.

A sebgyógyulás fázisai ily módon függenek össze. Azon körülmények által is kapcsolódnak egymáshoz, hogy mindig az előző fázis folyamatai indítják a következő fázist. Az eredeti gyógyító impulzus már a károsodásmentes szövetben és a normális fiziológiás folyamatokban egyidejűleg jelen van. Amikor a sebgyógyítás kezdetét veszi, akkor a sérülés miatt felszabaduló szubsztanciák a szövetekben amúgy folyamatosan jelenlevő egyensúlyt átmenetileg elmozdítják. A növekedés és lebomlás közötti egyensúly megbillen, és először a lebomlás kap szabadkezet addig, amíg a sebgyógyítás önszabályozó folyamatán keresztül a szervezet integritása helyre nem áll.

Az egyensúly szerepe a különféle fázisokban megvitatásra került:

- A hemosztázis során a rögzösödés és vérzés közötti egyensúly a vérben átmenetileg eltolódik a rögzösödés irányába
- A gyulladásban a 'felmelegedés' és 'lehűlés' közötti egyensúly átmenetileg eltolódik a felmelegedés irányába (inflammare = lángra lobbant)
- A proliferációs fázisban a növekedés és differenciálódás közötti egyensúly átmenetileg eltolódik a növekedés irányába
- A maturációs fázisban a heg specializálódott alakja és az organizmus, mint egész, autentikus formája közötti egyensúly véglegesen az organizmus fizikai formájába integrálódott specializálódott hegforma irányába tolódik.

A gyógyító folyamat változásban lévő körülmények között állítja vissza a szervezet integritását, és teszi lehetővé folyamatos megújulását, hogy alkalmazkodni tudjon új helyzetekhez.

A sebgyógyító folyamat fázisainak koordinációja és a leírt dinamikai egyensúly eltolódása teszi érthetővé, hogy az emberi szervezetben a gyógyító folyamat az önszabályozás része.

7. A 'Helyreállító Szerv' és a metafora

7.1. 'Helyreállító Szerv'

Egy sérülést követően az események megalapozott sorrendben - amint az a 6.4 és 6.5 fejezetekben ismertté vált - egy zárt ciklust alkotnak a szervezetben. A hemosztázis, a gyulladás, a proliferáció és a maturáció sorrendje létfontosságú a gyógyító folyamat sikeres befejezéséhez. A gyógyítás és helyreállítás ciklusa önszabályozó.

Most szeretnénk visszatérni a bevezetőben feltett, a gyógyító folyamat szabályozását érintő kérdésre (lásd 1.4.). Mindenesetre látszik, hogy a gyógyító folyamat tökéletesen koordinált módon halad előre a különféle sebgyógyító folyamatok megnyilvánulásában, amint leírtuk azt a 6.2. fejezetben. Ez a koordináció *a szervezet önszabályozó képessége*, és mint olyan, az élet tipikus jelensége. A gyógyító folyamat az organizmus szerves egységének és szervezetségi szintjének végső bizonyítéka.

Mely erők aktívak itt?

7.2. Integráló erők

Láttuk, hogy a sebgyógyító folyamat a szervezet, mint egész, integritásának helyreállításával kezdődik, és a forma integritásának és az organizmus funkcionalitásának helyreállításával fejeződik be. Kezdve a hemosztázissal, az *integráló erők* azonnal előkészítik a terepet a gyógyító folyamat számára, időrendi sorban elindítják az egymást követő fázisokat. Mivel a két közbülső fázis, a gyulladás és a proliferáció aktivitása összecseng a sérült szövet környezetének aktivitásával, tehát ezek a fázisok szintén integráló erőkkel vannak áthatva. Azt mondhatjuk, hogy a gyógyító folyamat irányítása közben az *integráló erők megőrzik az organizmus önszabályozását*.

A gyógyító folyamatban az integráló erők hasonló módon dolgoznak, mint a szabályozó erők egy függetlenül funkcionáló szervben, amilyen például a máj. Ebben az értelemben a gyógyító folyamatot egy 'Helyreállító Szervnek' is nevezhetjük. Ez a 'Helyreállító Szerv' indítja el és koordinálja az összes életfontosságú funkciót és erőt. Funkcionális értelemben egyesíti a folyamatfejlődést, koordinációt és a rugalmas változékonyságot. Mint olyan, a következő jellegzetes minőségekkel bír:

- Egy integráló és koordináló funkció a gyógyító folyamatban és

- Egy képesség a metamorfózisra, mely a differenciálódott gyógyító folyamatokban fejeződik ki

A gyógyító folyamatnak nincs ismert fizikai koordinációs vagy 'önszabályzó központja'. Nincs ismert fizikai központi szabályozó mediátora sem, mely irányt mutatna a folyamat lefolyásához. Továbbá, ha megfontoljuk azt, hogy a gyógyító reakciók minden egyes fázisban – időben, térben és intenzitásban – precízen a sérülés helyéhez, természetéhez és súlyosságához vannak hangolva, akkor az egész folyamat minden modulációjában világossá válik, mint *organikus jelenség: a Helyreállító Szerv*.

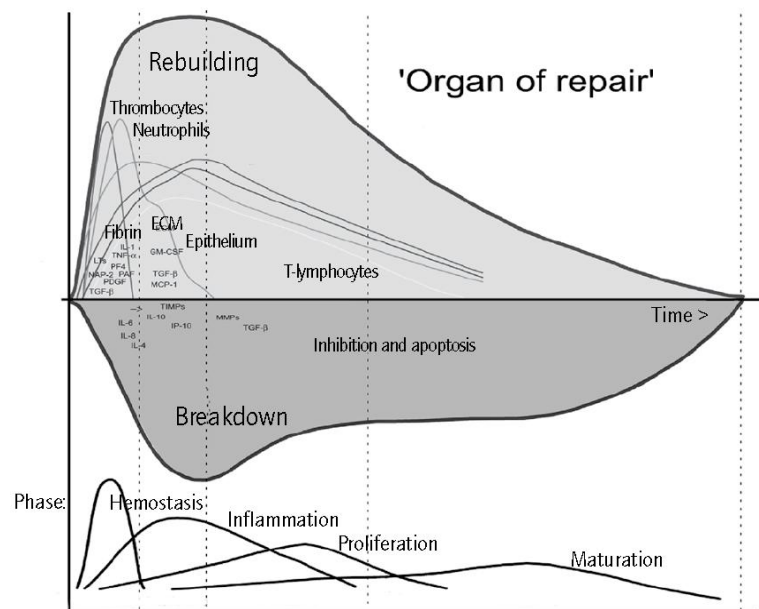
7.3. A 'Helyreállító Szerv' fenomenológiája

Hogyan néz ki a helyreállító szerv?

Formája az időben változik, ahogy leírásra került a hemosztázisról, a gyulladásról és maturációról szóló fejezetek elején. Kezdetben csak a primer trombus látható, azután a szekunder trombus, azt követően jönnek a rubor, calor, dolor és tumor jelenségei, majd a granulációs szövet válik láthatóvá és végül a hegyszövet húzódik össze annyira, hogy (közelről) láthatóvá válik.

Emellett a helyreállító szerv aktivitásának minden egyes fázisában a lebontó és az újraépítő folyamatok egyaránt zajlanak.

A helyreállító szervben zajló folyamatokra a következő módon tekinthetünk: Minden egyes fázis egyre hosszabb ideig tart, mint az azt megelőző: a hemosztázis mindenhol néhány perctől egy óráig terjedő időt vesz igénybe. A gyulladás napokat, a proliferáció hónapokat és a maturáció hozzávetőlegesen a sérülést követő egy évet. A fázisok egymásba is áramlanak, és egy bizonyos mértékig egyidejűleg léteznek (7. ábra)



7. ábra. A 'Helyreállító Szerv'

7.4. A látásmód elsajátítása egy metafora segítségével

A sejtek, mediátorok, szervek, neurotranszmitterek, immunológiai faktorok és szövetek közötti különféle és sokrétű interakció ösztönzi arra a tudományos művek szerzőit természetes hajlamuknál fogva, hogy metaforát használjanak didaktikus eszközként. A metafora feltűnik az irodalomban mindenütt, ahol a definíció csődöt mond. A (pato)fiziológiai folyamatokba való bepillantásban fontos szerepet játszhat, mint didaktikai eszköz.. A szerzők nagy számából ítélve, akik intuitíven megértették és alkalmazták a hangszerelés metaforáját a sebgyógyító folyamatra, úgy tűnik, hogy helyénvaló ez a metafora a szakterületen. A 'hangszerelt funkciók' elve egy rendszerbiológiai megközelítés tipikus folyamánya. A megfigyelésnek ezt a módszerét, mint egy magától értetődő dolgot, a természeti folyamatok tanulmányozása adja a kezünkbe.

Robbins azt írja:

'A varázslat, ami ezen események láthatóan precíz hangszerelése mögött van, közönséges körülmények között felfogóképességünkön túl marad...'

A hangszerelés metaforája lehetővé teszi az olvasó számára, hogy megtapasztaljon egy folyamatot, mely időben strukturált, különféle fázisokra osztható és melyet a zenei téma és annak metamorfózisai vezérelnek. Azt is mutatja, hogy egy zeneszerző (az organizmus önszabályozása) és egy karmester (a helyreállító szerv) létfontosságúak voltak a zenei kompozíció újrateremtéséhez. Végül, a metaforák segítik az olvasót, hogy megtanuljon 'organikusan gondolkodni'!



Irodalom

1. Ankush Gosain L.A., DiPietro D.D.S., *Aeging and wound healing*, Worl J. Surg. 28, 321-326, 2004
2. Ashcroft, G.S. et al, *Ageing and wound healing*, Biogerontology 3: 337-2345, 2002
3. Broughton et al, *The Basic Science of Wound Healing*, Plastic and Reconstructive Surgery, June Supplement 2006
4. Broughton et al, *Wound Healing: An Overview*, Plastic and Reconstructive Surgery, June Supplement 2006
5. Bullard, K.M., Longaker, M.T., Lorenz, H.P., *Fetal Wound Healing*, Current Biology, World J. Surg. 27,54-61, 2003
6. Carmeliet, P., Collen, D., *Molecules in focus Tissue factor*, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 30 (1998) 661-667
7. DiPietro, L.A., *Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells*, Review, SHOCK, Vol.No. 4, pp. 233-240, 1995
8. Dovy, J, et al, *Neutrophil function in the healing wound: adding insult to injury?*, ThrombHaemost 2004; 92:275-80, Schattauer Stuttgart
9. Harrison's, *Principles of internal medicine*, 15th edition, 2001
10. Huhn E.A. et al, *Fetale Wundheilung*; Chirurg 2004-75:498-507
11. Harvard Health Letter, *Inflammation: A unifying theory of disease?* April 2006
Lasne, D. From normal to pathological hemostasis, Can J Anesth 2006 / 53:6 / pp. S2-S11
12. Nairn R, Helbert M, *Immunology for medical students*, Mosby, 2002
13. Robbins, Pathology, by Vinay Kumar, Saunders/Elsevier (2007)
14. Schaffer, M et al, *Lymphocyte function in wound healing and following injury*, British Journal of Surgery, 1998, 85, 444-460
15. Schultz, G.S.,Ladwig, G., Wysocki, A., *Extracellular matrix: review of its roles in acute and chronic wounds*, 9-11-2006
www.worldwidewounds.com/2005/august/Schultz/Extrace
16. Takehara, K., *Growth regulation of skin fibroblasts*, Journal of Dermatological Science 24 Suppl. I (2000) S70-S77
17. Tidball, J.G., *Inflammatory processes in muscle injury and repair*, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. Vol 288 Februar 2005
18. Yannas, I.V., *Synthesis of Tissues and Organs, Review*, ChemBioChem 2004, 5, 26-39
19. Yannas, I.V., *Similarities and differences between induced organ regeneration in adults and early foetal regeneration*, J.R. Soc, Interface (2005), 2, 403-417