

ZRÍNYI MIKLÓS
NEMZETVÉDELMI EGYETEM
Katonai Műszaki Doktori Iskola

Dr. Jäckel Márta:

**A különféle, iparban felhasznált azbesztpótló rostos
porok légzőszervi hatásai**

Doktori (PhD) értekezés

Témavezető:
Dr. Fűrész József o. ezredes
Egyetemi magántanár

Budapest, 2005.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton is köszönetemet fejezem ki mindazoknak, akik kutató munkámat évek óta segítik, akik hasznos javaslataikkal, építő jellegű észrevételeikkel, anyagi és technikai erőforrások biztosításával hozzájárultak e dolgozat elkészítéséhez.

Köszönetemet fejezem ki dr. Kerényi Tibor egyetemi tanárnak, aki tudományos kutatómunkám elindítója volt, és építő javaslataival, segítségével e munka elkészültében is jelentős támogatást adott.

Köszönöm dr. Fűrész József orvos ezredesnek, egyetemi tanárnak, témavezetőmnek segítségét, bölcs tanácsait.

Köszönöm dr. Bartók Katalin ezredes asszony támogatását és segítőkészségét, hogy munkámat az általa vezetett osztályon befejezhettem.

Köszönet illeti dr. Schaff Zsuzsa egyetemi tanárnőt, és az általa vezetett II. Pathológiai Intézet azon munkatársait, akik az ott töltött 6 év alatt segítségemre voltak.

Végül köszönöm gyermekeim, Gábor, Dániel és Dóra megértő türelmét.

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés	4
1.1	A doktori munka célja	4
1.2	Az értekezés felépítése	4
1.3	Kutatási módszerek	5
1.4	Várható eredmények, az értekezés felhasználhatósága	5
1.5	Előzmények	6
2	Azbeszt	9
2.1	Felhasználás	9
2.2	Fizikai tulajdonságok	9
2.3	Egészségkárosító hatás	11
2.4	Honvédegesztésügyi vonatkozások	14
3	Mesterséges azbesztpótlók (MMMF)	16
3.1	MMMF fajtái	16
3.1.1	Üveggyapot	16
3.1.2	Bazaltgyapot, ásványgyapot	19
3.1.3	Salakgyapot	20
3.1.4	Kerámiarost	20
3.2	Felhasználás	22
3.3	Szövetoldékonyság	22
3.4	Szöveti hatás	23
4	Anyag és módszer	25
4.1	Kísérleti állatok	25
4.2	Tartási körülmények	25
4.3	Engedélyek	25
4.4	A kísérlet menete	25
4.4.1	Az általunk vizsgált rostos porok	26
4.4.2	Instilláció	27
4.4.3	Kísérleti csoportok	29
4.4.4	Mintavétel az állatokból	29
4.4.5	Hisztológiai vizsgálat	30
4.4.6	Hisztokémiai vizsgálat	30
4.4.7	Immunhisztokémiai vizsgálat	31
4.4.8	In vitro bioszolubilitás vizsgálata	31
4.4.9	Neutronaktivációs analízis	32
4.4.10	Elektronmikroszkópos vizsgálat	33
4.4.11	Mapping analízis	33
5	Eredmények	34
5.1	Hisztológiai, hisztokémiai és immunhisztokémiai vizsgálatok	34
5.2	In vitro bioszolubilitás vizsgálata	48
5.3	Neutronaktivációs analízis	49
5.4	Elektronmikroszkópos vizsgálat	49
5.5	Mapping analízis	51
6	Összefoglalás	55

7	Saját eredmények összegzése.....	60
8	Konklúziók.....	61
9	Irodalom:.....	62
10	Tudományos tevékenység.....	65

1 Bevezetés

1.1 A doktori munka célja

A tüdő, elsősorban a hörgők hámja, igen gyakori kiindulási helye malignus tumoroknak. Számos epidemiológiai vizsgálat igazolta, hogy a tüdőrák környezeti okai között a természetben előforduló ásványi rostok – mindenekelőtt a krodolit-azbeszt – belégzése fontos szerepet játszik (Becklake, 1976; Müller, 1981; Marczynski és mtsai, 1994). Az azbeszt egészségkárosító hatásainak elkerülésére mesterséges ásványi rostok kerültek bevezetésre.

Munkám célja az volt, hogy az újonnan kifejlesztett rostos porok (man-made mineral fiber, MMMF) hatásait állatkísérletekben vizsgáljam, és az azbesztexpozíció már megismert effektusaival összevegyem. Célul tűztem ki annak vizsgálatát, hogy az azbeszt és a különféle MMMF-ek légzőszerv-károsító hatásának patomechanizmusát elemezzem, és ezek vizsgálatára új módszereket is kidolgozzak. Cél volt továbbá, hogy az MMMF-ek szerkezetét, geometriáját, elemösszetételét, bioszolubilitását vizsgálva a kevésbé, vagy egyáltalán nem tüdőkárosító hatású rostokat megismerve a műszaki kutatások fejlesztésére is javaslatokat tehessek.

1.2 Az értekezés felépítése

A célkitűzések eléréséhez elengedhetetlen az azbeszt és a forgalmazott azbesztpótló szerek alapos ismerete. A 2. és a 3. fejezet foglalkozik részletesen a vizsgált anyagok fizikai, kémiai tulajdonságaival, ismert egészségkárosító

hatásaikkal. A 4. fejezet az elvégzett kísérleteket és a kísérletek értékeléséhez szükséges vizsgálatokat mutatja be 11 alpontban.

Az értekezés ötödik fejezete célkitűzéseimmel összhangban összegzi új tudományos eredményeimet. A munka összegzését és végkövetkeztetéseimet a 6., 7., és 8. fejezet tartalmazza. A 9. fejezet a felhasznált szakirodalmi forrásműveket mutatja be. A 10. fejezetben saját publikációimat tüntettem fel.

1.3 Kutatási módszerek

A kutatási célkitűzésekben megfogalmazott feladatokat a vonatkozó orvosi, és kismértékben a műszaki szakirodalom áttanulmányozása alapozta meg. A kutatási módszerek részben a már használt eljárásokra épülnek, részben saját kifejlesztésű módszereken alapulnak.

A vizsgálatok során megszerzett adatokat, eredményeket, tényeket összehasonlító kritikai elemzésnek vettem alá.

1.4 Várható eredmények, az értekezés felhasználhatósága

Munkacsoportommal elvégeztem az azbeszt tüdő- és szövetkárosító hatásainak vizsgálatát. Az eredmények ismeretében Magyarországon elsőként a forgalmazott MMMF-eket összehasonlító vizsgálatoknak vetettük alá. Kapcsolatokat kerestünk a gyártókkal, a forgalmazókkal. Személyesen vizsgáltuk az üzemekben a gyártósoron a porképződés mennyiségi és minőségi mutatóit, az aspiráció lehetőségeit. Az eredményeket lépésről lépésre megismertettük a gyárak szakembereivel, akik ezen eredmények ismeretében képesek lesznek a porok

geometriáját, összetételét úgy alakítani, hogy az az egészségre legkevésbé káros hatású legyen.

1.5 Előzmények

A környezeti ártalmak közül az egyik legveszélyesebb a szálló por, mely történelmi ismereteink szerint a modern ipar kialakulásával párhuzamosan egyre nagyobb jelentőségre tesz szert. A tüdő a környezettel közvetlenül érintkezik, és a levegőben szaporodnak a zömmel 10 mikron alatti antropogén porok (PM 10) (fűtés, energiatermelés, közlekedés, bányászat, hang- és hőszigetelés, építőipar, járműipar, festékipar). Ezek a porok a tüdőbe kerülve részben mennyiségük, részben minőségük, részben részecskénagyságuk és alakjuk alapján fejtik ki patogén hatásukat. Különös figyelmet kell fordítani azokra a porokra, ahol a szöveti reakciót dominánsan a porszemcsék geometriája határozza meg. Ezek a rostos porok, definíció szerint olyan részecskék, amelyekben a hosszúság és az átmérő aránya nagyobb, mint 3:1. Ezen anyagok szövetkárosító hatását geometriájuk mellett kémiai összetételük és biológiai lebonthatóságuk is befolyásolja (Jäckel és mtsai, 1994).

A porok lehetnek anorganikusak és organikusak, lehetnek kristályos szerkezetűek és amorfak, lehetnek lebonthatók, és szövetnedvekkel szemben rezisztensek. A tüdőben történő lerakódási helyük alakjuk, nagyságuk és ezekből fakadó aerodinamikai sajátásaik függvénye.

A közvélemény az azbeszt fajtái és a különféle rostos porok között nem tesz különbséget, pedig amióta az azbeszt káros hatásai ismertek, igen jelentős lépések történtek „szövetbarát” azbesztpótló szerek előállítására. Míg a múlt század 90-es éveiben az építőiparban, járműiparban, élelmiszeriparban, szigetelőiparban

felhasznált rostok egyharmada azbeszt volt, addig mára a felhasználást betiltották. Korábbi tömeges felhasználása során azonban az azbeszt mindenütt jelen van még életünkben, és hatásával még jó ideig számolnunk kell.

A tüdőrák morbiditása és mortalitása mind a férfiak, mind a nők között évről évre emelkedik hazánkban (1. tábl.). Az emelkedésnek az okai közt szerepet játszik a környezet porszennyezettsége, ezért amennyiben lehetőség van rá, ki kell küszöbölni azt életünkéből. A különféle porszennyeződések tüdőhatásainak vizsgálata ezért igen aktuális.

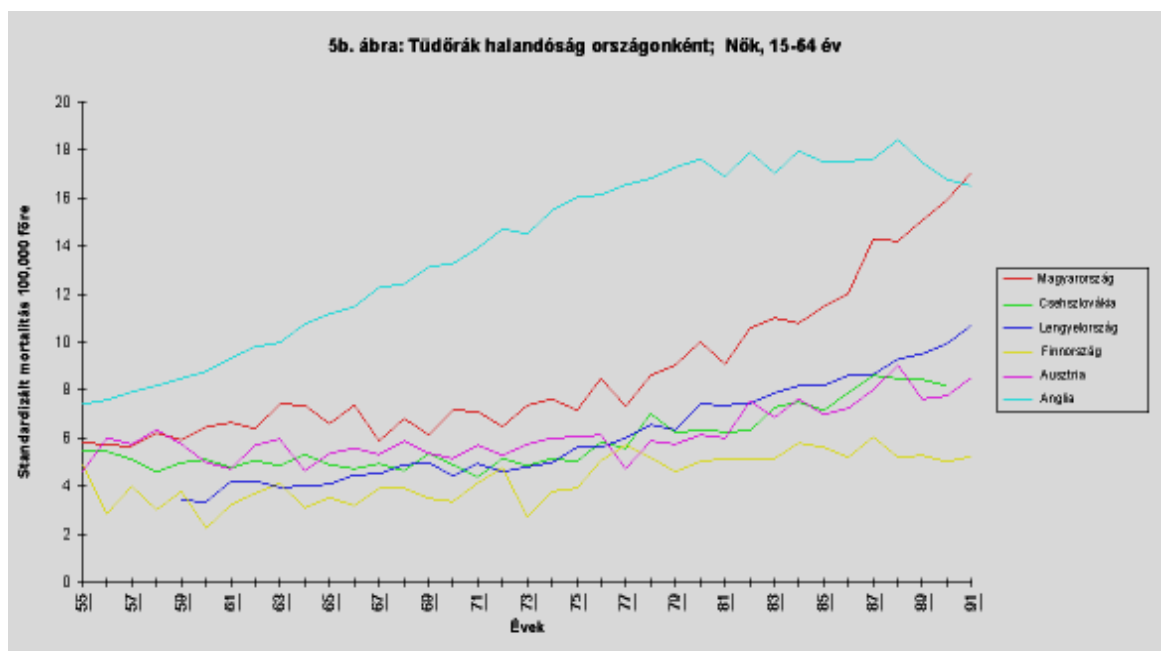
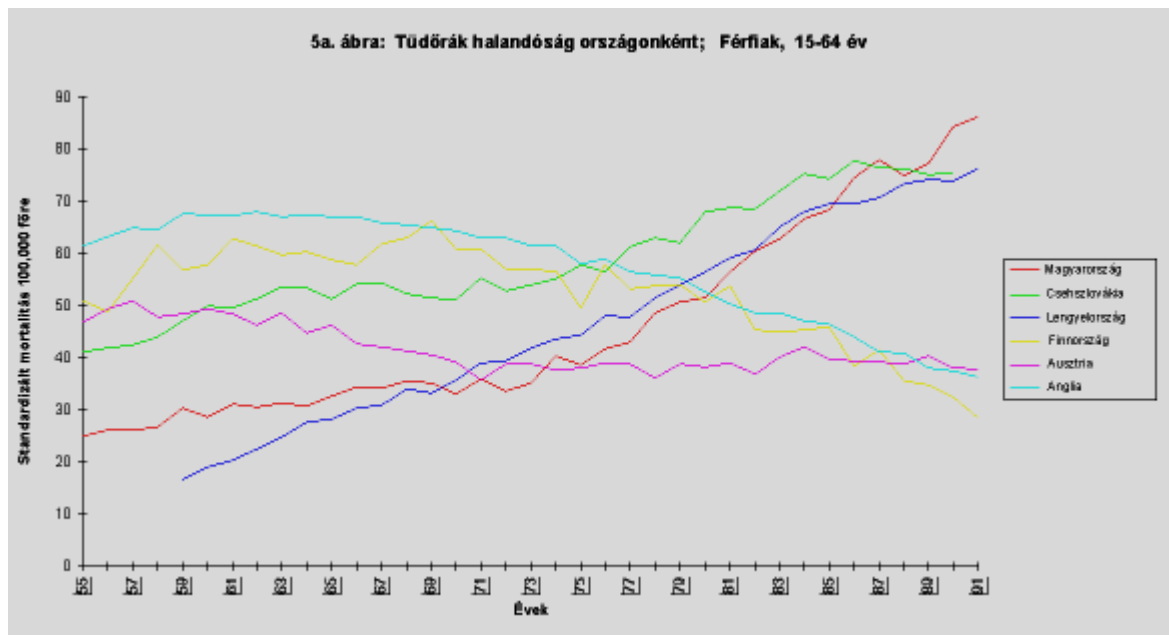
A kültéri és beltéri környezeti szennyeződés az utóbbi évtizedekben jelentős változásokon ment keresztül mind a porszennyeződés eredetét, mind annak összetételét tekintve. A beltéri hatások fontosságát aláhúzza az a tény, hogy életünk mintegy 80-90 %-át lakásban, munkahelyen töltjük munkával, tanulással, evéssel, alvással, ahol a szellőzés általában nem megfelelő. A porok mellett a dohányzás, a fűtő- és főzőberendezések alkalmazása, az épületeken belül keletkezett aeroszolok (festékekből, bútorokból) és a földből származó természetes radioaktivitású gáz, a radon, mely az épületek mélyebb részeiben, pincékben koncentrálódhat, mind beltéri hatások.

A szmog a legismertebb kültéri szennyeződés, mely elsősorban ipari, vagy közlekedési emisszióból származó aeroszol.

Az általánosan használt szigetelő anyagok, az azbeszt és a pótlására kifejlesztett szálás szerkezetű rostos porok (MMMF) egyaránt lehetnek kültéri és beltéri szennyezési források.

Az azbeszt tüdőkárosító, fibrotizáló és tumorkeltő hatásának megismerése után az iparban megindult a mesterséges szálás szerkezetű anyagok gyártása a széles körben felhasznált azbeszt pótlására.

Mivel a rostos porok által előidézett patofiziológiai és morfológiai elváltozások az elszennvedett expozíció után csak évekkel jelentkeznek, indokolt hatásukat kísérleti körülmények között vizsgálni. A tüdőkárosító effektust elsődlegesen a szálak geometriája, összetétele és bioperzisztenciája befolyásolja.



1. tábl.: A tüdőrák mortalitása néhány európai országban (Forrás: OFKI honlap)

A két ábrából (1. tábl.) jól látható, hogy Magyarországon férfiak esetében négyszeresére, nők esetében közel háromszorosára növekedett a tüdőrák mortalitása alig 50 év alatt. Ezért is indokolt, hogy vizsgáljuk a mindennapi élet során környezetünkben található inhalatív anyagokat, hogy időben eliminálhassuk őket, ha káros hatásuk kimutatható.

2 Azbeszt

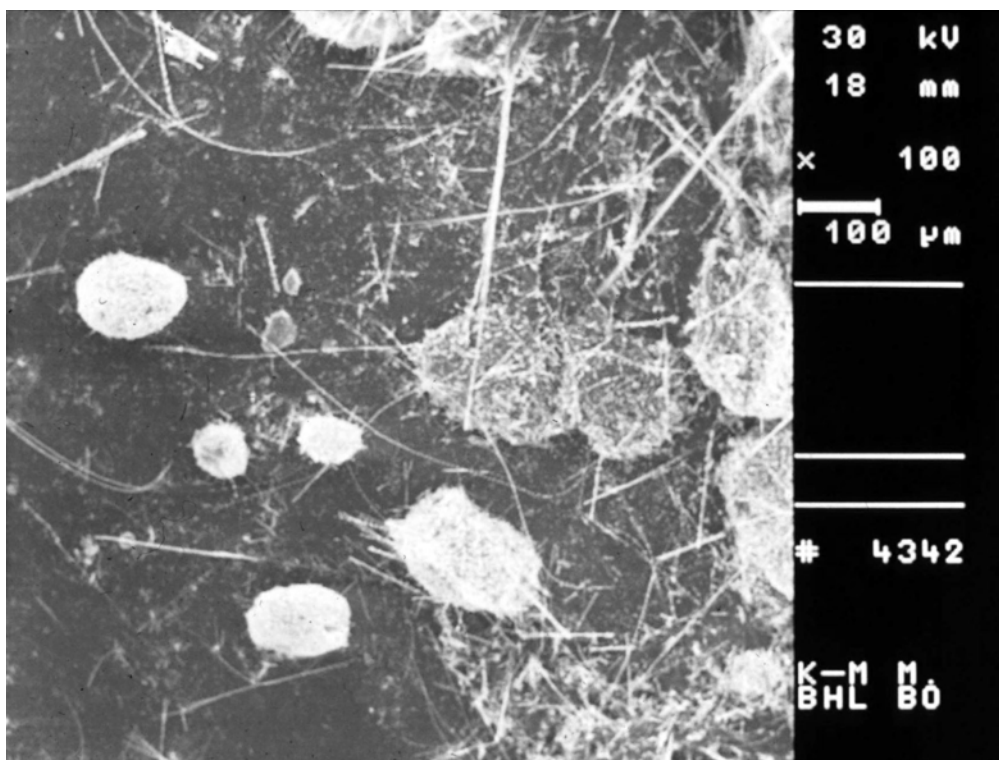
2.1 Felhasználás

A rostos porok és a tüdőszövet kölcsönhatására vonatkozó ismereteink jelentős része az azbeszttel kapcsolatos. Az azbeszt az egyik legkiválóbb, természetben előforduló hőszigetelő, tűzálló, savaknak jól ellenálló, viszonylag olcsó, rostos szerkezetű, hajlékony, rugalmas ásványi anyag. Kiváló tulajdonságainak köszönhetően mintegy háromezer területen használják: hőszigetelésre, tűzvédelmi bevonatként, tetőfedésre, járműgyártásnál fékbetétekben, könnyűszerkezetes épületekben, járművekben (óvodákban, iskolákban, áruházakban, sportcsarnokokban, kórházakban, iparcsarnokokban, tömegközlekedésben, tengeralattjárókban) hőszigetelésre, a tűzhatárérték növelésére. Mivel az általa előidézett betegségek látenciaideje 15-40 év körül van, a fiatalok a legveszélyeztetettebb korcsoport, mert életidejük átlagosan elég hosszú lehet az azbeszt okozta betegségek kifejlődéséhez.

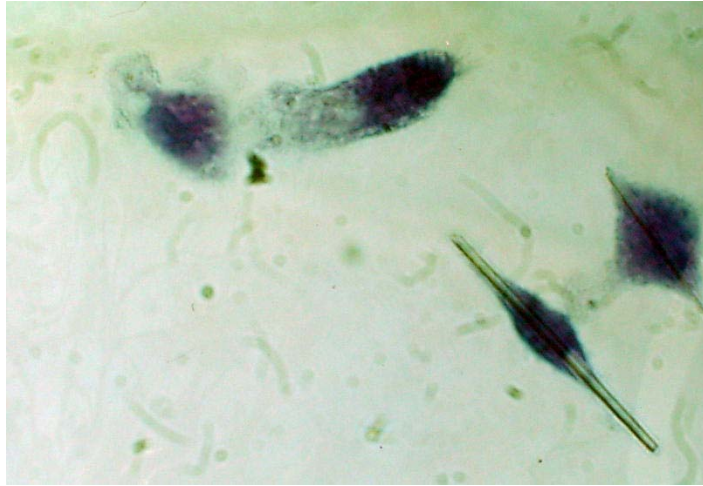
2.2 Fizikai tulajdonságok

Az azbeszt fonatos (szerpentin), vagy túszerű (amfibol) elemi összetevőkből álló, elfilcesedett rostos ásvány. A fehér szerpentinazbeszt 1500° C hőmérsékleten, a

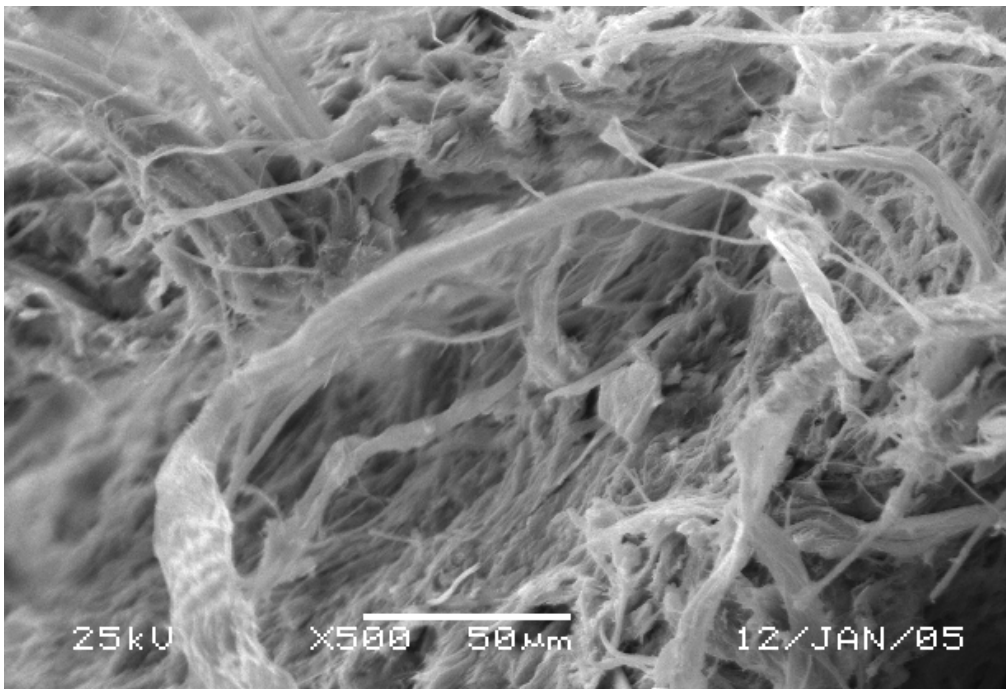
kékes színű kroidolitazbeszt 1100° C –on olvad meg. Az amfibol azbesztek merev, egyenes szálakból állnak, savállóak (1. ábra). Az azbesztrostok hossz tengelyük mentén képesek hasadásra, ezért egyre vékonyabb és hegyesebb szálak alakulhatnak ki, a geometria következtében a sejtkárosító hatás jelentősebb, a túszerű rost a sejtbe behatol, azt, vagy organelumait mintegy felnyársalja (2. ábra). A szerpentin azbesztnak hosszú, hajfűrtzerű, átlagosan 1.2 cm hosszú rostjai vannak (3. ábra).



1. ábra: Pásztázó (scanning) elektronmikroszkópos kép a natív, amfibol csoportba tartozó kroidolit azbesztszálakról (500X).



2. ábra: Bronchusmosó folyadékból nyert falósejtben látható merev azbesztszál.



3. ábra: Szerpentin azbeszt scanning elektronmikroszkópos képén jól látható a rostok hajfűrtszerű megjelenése.

2.3 Egészségkárosító hatás

Az iparban korábban szakítószilárdsága, hőállósága, flexibilitása és kopásállósága miatt kiterjedten alkalmazott azbeszt napjainkra jelentős közegészségügyi és

munkaegészségügyi problémává vált. Epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy elsősorban a krokidolit azbeszt porát belégző munkások között szignifikánsan gyakoribb a tüdőfibrózis, a mellhártya- és tüdőrák. A mezoteliomás halálozás gyakorisága az elkövetkező 25 évben oly mértékben fog emelkedni, hogy a fejlett ipari országokban a halálozások 1%-ért is felelős lehet.

Az azbeszt szálas szerkezete miatt könnyen porzik, az azbesztpor pedig a hörgőkbe kerülve súlyosan roncsolja a tüdőszöveteket, csökkenti a tüdő elaszticitását, kapacitását. Nehézlégzés, fibrózis, tüdőrák, mezotelioma (mellhártyarák) és számos más belső szerv rákos megbetegedése vezethető vissza az azbesztpor belélegzésére. A mezoteliomák lappangási ideje 15-40 év, a hörgőráké csupán 15 év. A fejlett országokban a probléma évtizedek óta ismert, és az azbesztpótló szerek bevezetése mellett már 15-25 éve folyik az azbeszt eltávolítása a régi épületekből. Ott az azbeszttel dolgozók munkavédelmi előírásai igen szigorúak, a felhasználással, importtal kapcsolatos tiltások is komolyak, és az azbeszt alkalmazásának teljes megszüntetését irányozzák elő. Amerikai népegészségügyi adatok szerint 1979 óta az USA-ban 43000 embernél több halt meg mezoteliomában. Ma Magyarországon sem a szabályozás, sem a tájékozottság, sem a tájékoztatás nem megfelelő, és főleg nem hatékony ebben a kérdésben.

Az azbeszttermékek a világon gyakorlatilag mindenütt előfordulnak. Mivel az ásványi azbeszt porlódásra amúgy is rendkívül hajlamos, az azbesztszálak jelenlétével a környezetben mindenütt számolni kell. Városi környezetben a gépkocsik fékbetétéről, épületek szigeteléséről leváló rostok a levegőben kimutathatók. Az ásványi rostok a levegőbe kerülhetnek emberi tevékenységtől függetlenül is: a természetes azbesztásványok kopása, eróziója során. Az

azbesztszálak fő forrását az azbeszt bányászata, feldolgozása és felhasználása jelenti. Az azbeszt a légkörben gyakorlatilag mindenütt előfordul, mivel kis méreténél fogva a Brown mozgás is megakadályozza kiülepedését.

Az azbeszt előállítás és feldolgozása Magyarországon ma már nem engedélyezett. Ennek legfőbb oka a súlyos egészségkárosító hatása, amely több megjelenési formában jelentkezik. Az első a tüdőfibózis, amelyben a belélegzett azbesztszálak a légutak legszűkebb helyein akadnak meg, de lejuthatnak a léghólyagocskákba is. A tüdőben az azbesztpor hatására főleg a középső és alsó lebenyben alveolitisz zajlik, majd rostos kötőszövet képződik, ami később elfoglalja az ép tüdőszövet helyét. Ezt a folyamatot sok esetben a bronchushám adenomatoid proliferációja, és bronchusok lefűződéssel történő újdonszövetképződése kísérheti (Jäckel és mtsai, 1995). Az azbesztrostok belégzés után évekkel is kimutathatók a tüdőben, hosszú szálak szerkezetük miatt a falósejtek (makrofágok) nem tudják őket bekebelezni. A betegség következtében keringési zavarok, szívbántalom is felléphet. Komoly, nem malignus mellhártya-elváltozások szintén kialakulhatnak az azbeszt miatt. Ennek formái: mellhártya-megvastagodás, kötőszövetes plakk, göccs, körülírtan kiemelkedő hialinos folt a mellhártyán és meszesedés. A savós burok daganat kórlefolyása mindig rendkívül rosszindulatú. Tünetei a fokozódó hátfájás és nehéz lélegzés. Meggyógyítani nem lehet, az első szimptomák, majd a diagnózis után 8-10 hónap az átlagos túlélési idő.

A kutatások során nyilvánvalóvá vált, hogy a tüdőrák keletkezésében a dohányzás mellett a második leggyakoribb kóroki tényező a foglalkozási eredetű azbesztpozíció. Az azbeszttel dolgozók 20 százaléka tüdőrákban hal meg. Ha

erős dohányos az azbesztexponált, akkor a rizikó 50-90-szeres. Itt is jellemző a hosszú látenciaidő.

Az azbeszt-okozta tüdőtumorkok hosszú látencia ideje nagyon időszerűvé teszi az azbesztpótlószerek hatásának kísérletes vizsgálatát, nehogy ezekről is csak évtizedek múlva derüljön ki esetleges egészségkárosító hatásuk. Minden újonnan előállított mesterséges ásványi gyapot hatását céltudatosan megtervezett kísérletekben kell gondosan vizsgálni (Lemaire és mtsai 1989). Kezdetben ezek a vizsgálatok az azbesztekkel történő összehasonlításban történtek (Cambelova és Juck 1994), újabban a legrégebben alkalmazott és azbesztekkel szemben már előnyösnek mutatkozott mesterséges ásványi gyapotok (főleg rockwool) pora képezi az etalont.

2.4 Honvédegeszségügyi vonatkozások

Az azbeszt és az azbesztpótló szerek belégzése honvédegeszségügyi aktualitással is bír. Háborús körülmények között a városi harcban, vagy a sérült épületek romeltakarításában résztvevő állomány exponálódhat az azbeszttel. A harci járművek, hajók, tengeralattjárók szigetelésére is használtak ezen anyagból. Békében az építőalakulatok, a szállítók és a hadtápszolgálatban résztvevő katonai és polgári állomány találkozhat azbeszttel.

A World Trade Center 2001-es lerombolása kapcsán a mérési eredmények kimutatták, hogy a levegőben butadién, formaldehid, benzol, króm, nikkel és széntetraklorid volt. Finom particulumok és aerosolok formájában szilikon, kén, vanádium, nikkel, ólom, üveggyapot szálak, szén, arzén, azbeszt és dioxin jelent meg. Ezt a gáz- és porösszetételt azóta „World Trade Dust”-ként

emlegetik. A szakértők véleménye szerint az esemény egy jelentős vegyi robbanással ért fel. A romeltakarításban a hírforrások szerint katonák is részt vettek. Az orvosoknak, egészségügyi személyzetnek tudnia kell, hogy a fentebb említett anyagok expozíciója milyen következményekkel járhat. Jelen dolgozat e tekintetben is hasznos lehet az érdekeltek számára.

18/2002. (IV. 5.) HM rendelet

a Magyar Honvédségnek a hivatásos és szerződéses állományú katonáival szemben fennálló kártérítési felelőssége egyes szabályairól

Melléklet a 18/2002. (IV. 5.) HM rendelethez

Szolgálati betegségek a Magyar Honvédségben

	A szolgálati betegség megnevezése	A szolgálati tevékenység
2 4 .	Azbesztózis tüdőrákkal vagy anélkül	Minden olyan szolgálati tevékenység, amely az azbeszt felhasználására irányul*

A rendelet *-gal jelölt magyarázata elavult, átdolgozásra szorul, ugyanis jelenleg az azbeszt felhasználása semmilyen téren nem megengedett, a rombolás, romeltakarítás, bontás nem minősülhet felhasználásnak

3 Mesterséges azbesztpótlók (MMMMF)

3.1 MMMF fajtái

Az azbeszt pótlására különféle ásványi rostokat fejlesztettek ki. Ezek a rostok anorganikus, izotróp szálak, melyek elsősorban olvasztott kőzetekből, agyagból, salakból, üvegből, vagy tiszta, nyers oxidokból készültek. Az ún. man-made mineral fibers (MMMMF) csoportjába tartoznak a salakgyapot, az ásványgyapot, a bazaltgyapot, az üvegyapot és az olyan mikroszálak, mint a hőálló kerámiarost.

3.1.1 Üvegyapot

3.1.1.1 Tulajdonságok

Üvegszálakból álló termék, melyet díszítés céljából már 5000 évvel ezelőtt is gyártottak. Az ipari méretű előállítás csak a XIX. század első évtizedében indult meg. Ezt követte az üvegyapot hőszigetelő tulajdonságának felismerése. Ma az ipar 3 μm -nél vékonyabb üvegszálakat is elő tud állítani. Különböző célokra számos típust fejlesztettek ki. A hőszigetelésre használt üvegyapot egy literre csak kb. 40 ml üveget tartalmaz, a fennmaradó 960 ml-t levegő tölti ki, ami közismerten rossz hővezető, tehát jó hőszigetelő. Az üvegszálak alkalmasak szőnyegek, szövetek, vagy laza szálak alakjában falak, padlók, kazánok, csővezetékek, turbinák, kemencék, tűzhelyek hő- és hangszigetelésére. A legfinomabb üvegszálak fonhatók, melyeket az elektrotechnikai iparban azbeszt helyett kábelek szigetelésére használnak. Mivel éghetetlenek, tűzoltó védőruházattá is feldolgozhatók, épületek szigetelésére és tűzvédelmére is használhatók, bár az

olvadáspont az azbeszténél lényegesen alacsonyabb. A belégzett üvegszálak a tüdőben hosszan bomlanak le (6-30 hónap). A rostok vágott vége tompa, gyakran csepp alakban végződik, ami mechanikai szempontból kedvező a sejtekre (4. ábra).

Az összetétel megváltoztatásával, a K index (KI) növelésével az uniós elvárásoknak megfelelően a hazánkban gyártott és forgalmazott üvegyapot már bioszolubilis (2. tábl., 5. ábra).

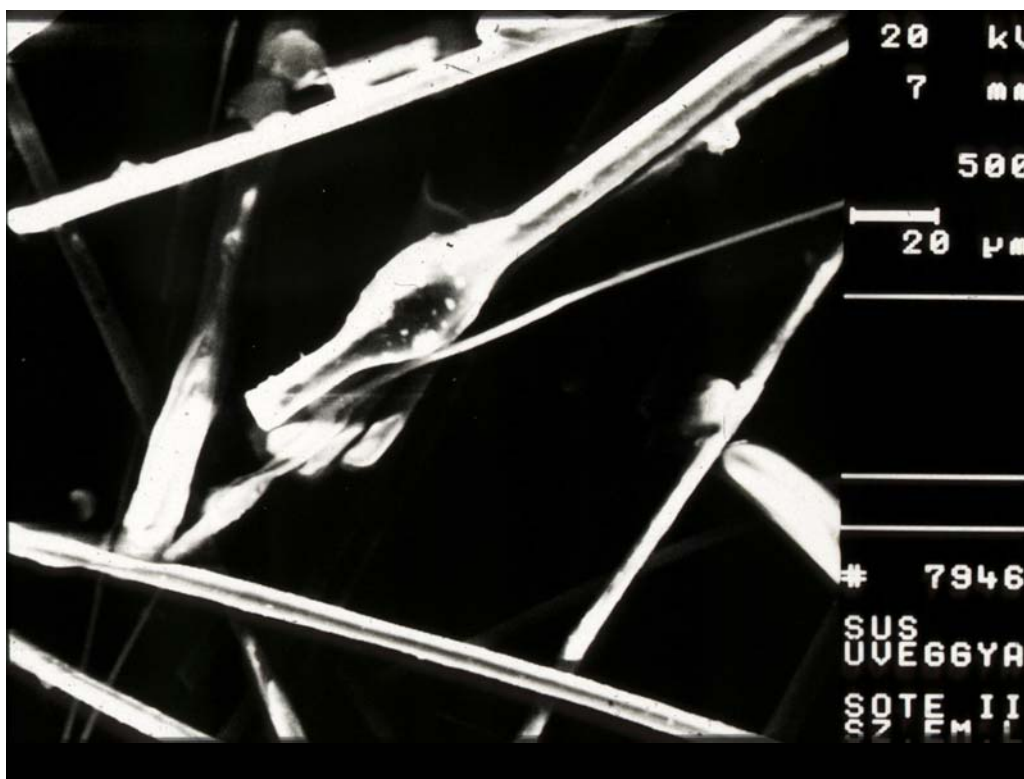
Mit értünk bioszolubilitáson? A bioszolubilitás a szekrétumokban, a szövetnedvekben és a sejt citoplazmájában való oldékonyságot jelenti. Az előbbivel együtt gyakran használt fogalom a bioperzisztencia, mely a szövetnedvek oldó hatásával szembeni rezisztenciát, a hosszan tartó kimutathatóságot jelenti, melyet legjobban a biológiai felezési idővel lehet jellemezni (Jäckel és mtsai, 2001.). A felezési időben az oldódás mellett az elimináció is közrejátszik.

Ezen szempontok alapján hagyományos és szövetoldékony üvegyapotokat különböztetünk meg, az utóbbiak gyártása az eredeti összetétel megváltoztatásával a szigorodó nemzetközi előírások hatására 1998. július 31. után kezdődött hazánkban.

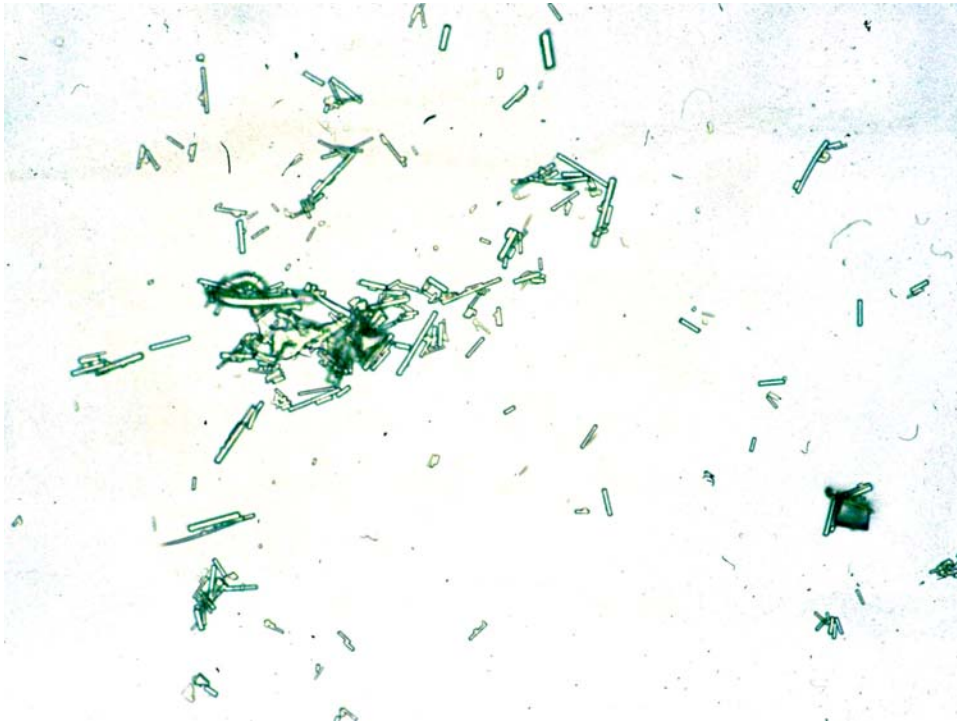
Üvegszál összetétele (%)	Hagyományos üvegyapot (1998. 07. 31. előtt gyártott)	Bioszolubilis üvegyapot (1998. 08. 01. után gyártott)
Al ₂ O ₃	4,0	1,0
B ₂ O ₃	6,0	12,0
CaO	7,7	7,5
MgO	2,7	2,5
Na ₂ O	16,8	17,8
K ₂ O	0,2	0,2
Fe ₂ O ₃	0,1	0,1
SiO ₂	62,6	59,0
KI	25,3	38,0

$$KI = CaO + MgO + Na_2O + K_2O + B_2O_3 - 2 \cdot (Al_2O_3)$$

2. tábl. : A hagyományos és a bioszolubilis üvegyapotszál %-os összetétele.



4. ábra: Üvegyapotszálak scanning elektronmikroszkópos képe (500X). Jól látható, hogy a rostok vége tompa, gyakran csepp alakban végződik.



5. ábra: A német bioszolubilis üvegyapot porának fénymikroszkópos képe (100X).

Geometriájuk révén ezek a porszemcsék is rendelkezhetnének az azbeszt károsító hatásaival, de a bioszolubilitás korán eltünteti a rostokat.

3.1.2 Bazaltgyapot, ásványgyapot

A kétféle termék elsősorban alapanyagában és az olvasztás módjában tér el egymástól. A bazaltgyapot alapanyaga a bazaltkő, az ásványgyapotot bazaltkő, dolomit és kohósalak, vagy diabáz keverékéből állítják elő. Mindkét anyag hőnek és vegyszernek ellenálló, népszerű azbesztpótló. Kb 750° C-ig alkalmasak hőszigetelésre, a szálak átlagos átmérője 6-7 μm , ill. 3,5-4,5 μm közötti. A gyártás módja némileg különbözik csak, az alapanyagokból nyert olvadékokat centrifugális fúvó eljárással szálakká foszlatják, ezzel egyidejűleg felszínükre hőre keményedő fenol-formaldehid-karbamid műgyantát és esetenként olajemulziót porlasztanak.

A műgyanta hőkezelés után kikeményedik, biztosítja a termékek alakját, formálhatóságát és méretpontosságát. Az olajemulzió a szálakat víztaszítóvá teszi és meggátolja a kiporzást.

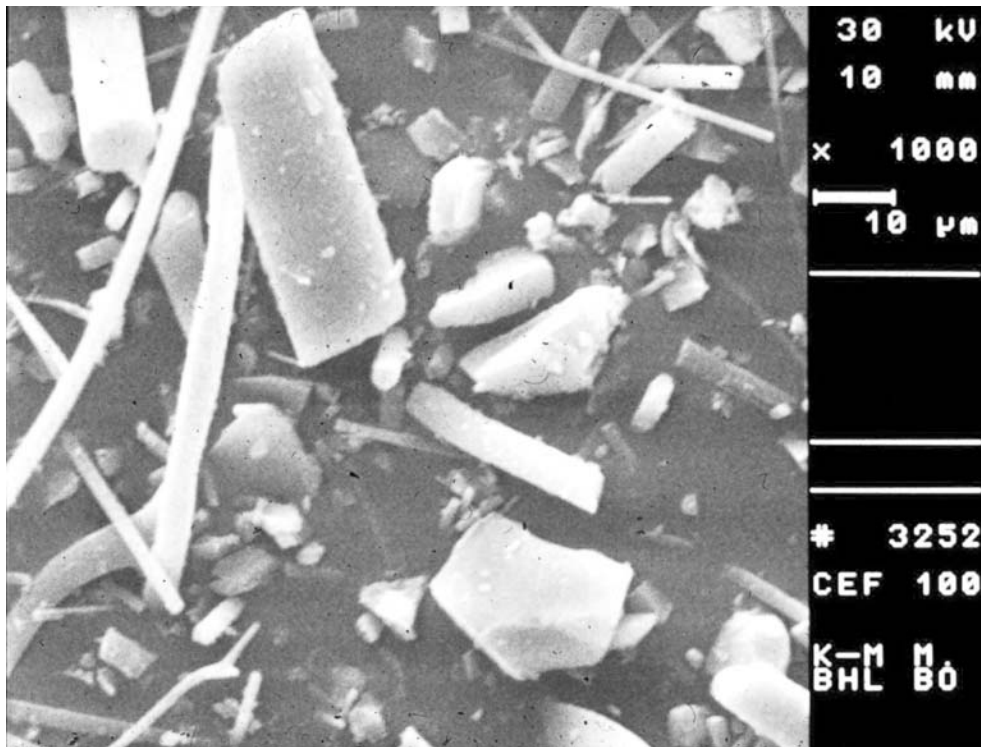
Nincs olyan komponensük, amelyik oxidálna, még magas hőfokon sem. Kitűnő hő- és hangszigetelők, felhasználási területük és emiatt esetleges egészségkárosító hatásuk egyezik a többi MMMF-ével. Előállításuk rendkívül olcsó.

3.1.3 Salakgyapot

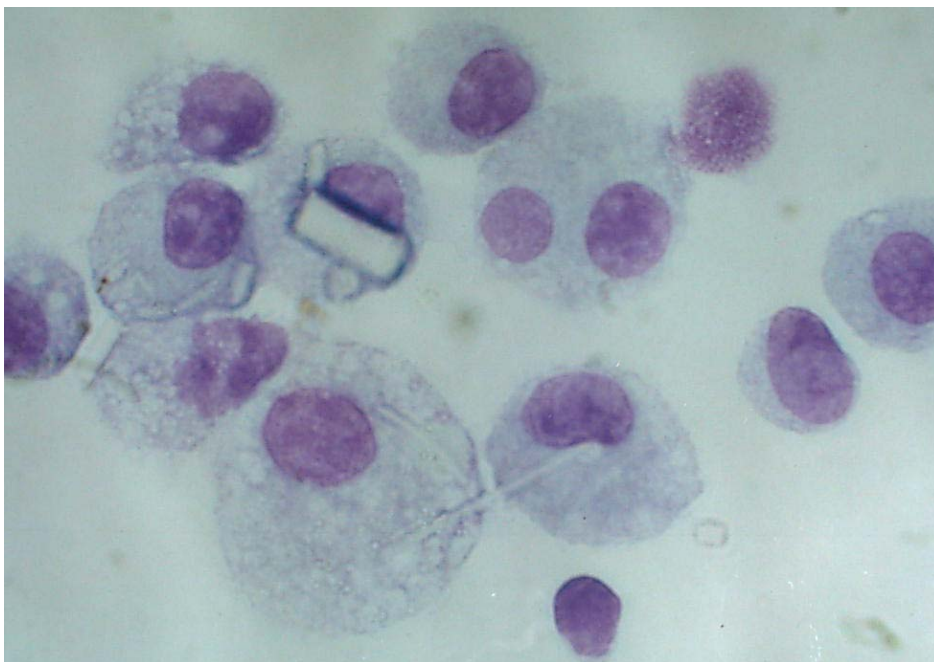
Erről a mesterséges azbesztpótlóról az USA-ban végzett vizsgálatokkal kimutatták, hogy egészségkárosító hatása csekély, tumoros elváltozást expozíciója nem okoz. Geometriájánál fogva a levegőből rövid idő alatt kiülepedik, a koncentráció sem az előállítás, sem a felhasználás során nem haladja meg az 1 szál/cm³-t.

3.1.4 Kerámiarost

A heterogén morfológiájú kerámiarost hőálló, sok kedvező tulajdonsága miatt kedvelt MMMF (6. és 7. ábra).



6. ábra: A kerámiarostok vastagságuk és tompa végük miatt geometriailag kedvezőek.



7. ábra: Kerámiarost-fragmentumok makrofágokban.

3.2 Felhasználás

A MMMF-k felhasználása a XX. század közepe után kezdődött, így fibróziskeltő, daganatképző hatás tekintetében nem áll rendelkezésünkre statisztikai vizsgálatokhoz elegendő mennyiségű adat és expozíciós idő. Miközben a régebben alkalmazott MMMF-ek és az azbeszt káros hatásának összehasonlító vizsgálatai folytak, a könnyebb szövetoldékonyság érdekében elsőként Nyugat-Európában megváltoztatták a gyártott üvegyapot kémiai összetételét. 1998. július 1-től Magyarországon is csak az üvegyapot bioszolubilis összetételű változata gyártható.

3.3 Szövetoldékonyság

Az összetétel megváltozása következtében a szövetoldékonyság lényegesen meggyorsult. Ez a belélegzett szálak 1 hét - 6 hónapon belüli szinte teljes eliminációjához vezetett.

Összehasonlítva a kőzetgyapotok és az üvegyapot disszolúcióját, a szövetközökben pH 7,2 értéken és az alveolusokban pH 4,5 értéken az üveg lebomlása gyorsabb volt (Kerényi és mtsai, 1998).

Hesterberg és munkacsoportja (1996) inhalatív úton bejuttatott 4 féle MMMF bioszolubilitását vizsgálta, azbeszttel összehasonlítva.. A belélegeztetési módszert választották a tracheán át történő instilláció helyett, mert ez jobban modellálja a humán viszonyokat. Így a szálak egyenletesebb eloszlását várták a mélyebb tüdőterületekben. Méréseik alapján a tüdőbe került kőzetgyapot átlagos átmérője 1.06 μm , átlagos szálhosszúsága 26.6 μm volt. Egy év után a kísérleti állatok tüdejéből analizált rostok átlagos átmérője 0.73 μm -re, átlagos szálhosszúsága 12.5 μm -re csökkent.

365 nap után a legtöbb MMMF 20 μm -nél hosszabb rostjainak több, mint 95 %-a eliminálódott, míg a krokidolit szálaknak csak mintegy 17 %-a (Jäckel és mtsai, 2001.).

A WHO kritériumok által respirabilisnak tartott frakció biológiai felezési ideje üvegyapotok esetében 5-35 nap, salakgyapotnál 75 nap, rockwool esetében 111 nap, míg azbesztnél 234 nap volt (Kamstrup és mtsai, 1998.).

3.4 Szöveti hatás

Az üvegyapotok szöveti hatásáról számos ellentmondó adat látott napvilágot: Whong és munkatársai (1999) a tumoros megbetegedésekkel összefüggésbe hozható gének (K-ras, H-ras, c-myc, c-fos protooncogének) megváltozását vizsgálták, és a p53 tumor szuppresszor gén inaktiválódását találták in vitro az üvegyapot hatására átalakult sejtekben. A humán epidemiológiai vizsgálatok és az állatkísérletek viszont nem mutattak számottevő káros hatást üvegyapot inkorporálódása következtében. Drent és mtsai (2000) összefüggést találtak a pulmonális szarkoid-szerű granulómák és a foglalkozási üvegyapot expozíció között. Az azbesztpótló szerek hatásai igen különböző mértékűek lehetnek. Tumor gyakoriságot illetően az üvegszerű anyagokkal (pl. salakgyapot, bazaltgyapot) dolgozók tüdejében halmozott előfordulást találtak (Boffetta és mtsai, 1997), de az üvegrostokkal foglalkozók (előállítók, felhasználók) tüdőbetegségeit vizsgálva szinte egyhangúlag nemleges adatok vannak (Chiazze és mtsai, 1997). Üvegpорок belégzésével kapcsolatban a krónikus hörgőgyulladások gyakoriságának megkétszereződését írták le (Hunting és Welch 1993), de hegesedést csak a regionális nyirokcsomókban találtak kísérleti állatok masszív porbelehelése után

(Rosenbruch 1992). Állatkísérletek ezen heterogén rostok némelyikével kapcsolatban rákkeltő hatást igazoltak (Nies 1998).

Az inhalált rostos porok tüdőkárosító hatásaira vonatkozó vizsgálatok eredménye az ún. „rost karcinogenezis elmélet”, mely szerint a szöveti toxicitás legfontosabb paraméterei a geometriai sajátosságok és a bioperzisztencia (IARC 1988, De Vuyst és mtsai 1995). A fibrogén és többnyire rákkeltő természetes ásványi rostok pótlására kifejlesztett mesterséges ásványi rostok (man-made mineral fibers) kevésbé porképzőek, de ha poruk inhalálható frakciója a tüdőben lerakódik, megfontolás tárgyát kell képezze potenciális egészségkárosító hatásuk. Azonos geometriai sajátosságok esetén az eltérő szöveti reakció elsősorban a bioperzisztencia függvénye lehet. Az elmúlt évtizedek epidemiológiai vizsgálatai világosan bizonyították, hogy az azbesztek közül az amfibol rostok sokkal jobban ellenállnak a szövetnedvek oldó hatásának, mint a krizotil, ennél fogva szövetkárosító hatásuk is kifejezettebb (McDonald 1998; Searl és mtsai., 1997).

Az utóbbi évtizedekben alkalmazott azbesztpótlószerek közül az üveggyapot bizonyult a szövetnedvekkel szemben legkevésbé ellenállónak. A bioperzisztencia beható vizsgálatára állatkísérletek a legalkalmasabbak, melyekben a behatás ideje egzaktan beállítható és egyéb zavaró körülmények (pl. más porok belégzése, dohányzás) nem zavarják a vizsgálatok megbízhatóságát.

Fentiek alapján látható, hogy az azbeszt pótlására kifejlesztett MMMF-ek szöveti hatásait tanulmányozni aktuális, mert így esetlegesen kiküszöbölhetők azok a nem várt hatások humán vonatkozásban, amiknek az azbeszt széles körű felhasználása előtt nem néztünk kellően utána.

4 Anyag és módszer

4.1 Kísérleti állatok

Kísérleteinkhez hím Wistar patkányokat használtunk. A kísérletek kezdetén életkoruk 16 ± 2 hét, átlagos testtömegük 312 ± 27 g volt. Minden csoportot előzetesen 2 hétig adaptáltunk és megfigyelés alatt tartottunk.

4.2 Tartási körülmények

Az állatok ellenőrzött hőmérsékletű (25°C) állatistállóban voltak elhelyezve, standard tápot és csapvizet kaptak ad libitum. A ketrec méretétől függően 3, vagy 5 állatot helyeztünk el egy ketrecben. Az állatok gyógyszergyári kísérletekre tenyésztettek voltak. Az állatház fényciklusa és szellőzése természetes volt, a hőmérséklet termosztáttal 26°C -ra szabályozott.

4.3 Engedélyek

Az állatkísérletek a Semmelweis Egyetem akkreditált állatkísérleti laboratóriumában folytak (II. Pathológiai Intézet, Budapest, IX. Üllői út 93.).

4.4 A kísérlet menete

A patkányok 2 mg rostos port tartalmazó szuszpenziót kaptak a jobb tüdő alsó lebenyébe, majd az instillációt követően 3, 7, 30 és 180 nap után távolítottuk el az állatok tüdejét, előre meghatározott előkezelés után (a feldolgozási módtól függően alkalmaztunk in situ glutáraldehides fixálást, és a jobb vizsgálati eredmény érdekében a tüdő érrendszeréből fiziológiás sóoldattal mostuk ki a vért). Hisztológiai, hisztokémiai, immunhisztokémiai és elektronmikroszkópos vizsgálatokat végeztünk. Az elemösszetételt scanning elektronmikroszkóppal (OPTON DSM 950) és a hozzákapcsolt LINK energiadisziperzív, valamint Oxford Instruments EDS ISIS elem-meghatározó segítségével határoztuk meg. Neutronaktivációs analízissel mikroelemeket kerestünk a por- és szövetmintákban.

4.4.1 Az általunk vizsgált rostos porok

Több, mint 10 év alatt munkánk során UICC krokidolit azbeszttel, nyergesújfalu kék azbeszttel, a tapolcai TOPLAN cég bazalt- és ásványgyapot termékeivel, a salgótarjáni Therwoolin Rt. hagyományos, fenol-formaldehiddel bevont (SNO) és natív felszínű, nem bioszolubilis (SUF), majd később bioszolubilis (SÜS) üveggyapotjával dolgoztunk. Főleg referenciaként német kooperációból kapott B0109 nevű bioszolubilis üveggyapotot is vizsgáltunk. Ezeknek a poroknak a respirábilis porfrakcióit elkülönítettük, fiziológiás sóoldatban szuszpendáltuk, és 2 mg mennyiséget tartalmazó 0,2 ml-ét adtuk a kísérleti állatoknak intratracheálisan, intraperitoneálisan és szubkután. Mivel az üveg esetében várható volt, hogy a kísérlet végére a bioszolubilis üvegrostok teljes eliminációja bekövetkezik, ezért a szuszpenzióba 2 csepp India Inket kevertünk, hogy a későbbiek során a tüdőben történő kiüledés helye pontosan azonosítható legyen.

Jelen dolgozatban elsősorban a tüdőhatások kerülnek elemzésre.

4.4.2 Instilláció

Az állatokat humán és állatgyógyászati célra egyaránt használt Calyptol oldattal kábítottuk. A gyógyszerből intramusculárisan 0,5 ml-t adagoltunk a bal comb izomzatába. Az altatószer hatásának kialakulásáig (kb. 20-25 perc) a nyak bőréről eltávolítottuk az állat szőrzetét. Ezután a műtőasztalon történő rögzítés következett, a négy végtagot és a fejet rugalmasan kikötöttük. A nyak fertőtlenítése után 2 cm hosszú bőrmetszést ejtettünk a pajzsporc magasságában. A nyaki izmokat tompán preparáltuk. A trachea feltárása után érollóval a pajzsporc alatti második gyűrűnél bemetszettük a légcsövet és egy ívben hajlított flexibilis kanült vezetünk a jobb tüdő alsó lebenyébe. A kanül vége csapottra vágott volt, és előzetes tapasztalataink szerinti jelölt mélységbe vezetjük. A jobb főhörgő anatómiailag meredekebb volta biztosította, hogy a kanül a várt pozícióba kerüljön. Minden vizsgált porból 2 mg mennyiséget tartalmazó 0,2 ml szuszpenzió került beadásra a jobb tüdő alsó lebenyébe, ugyanezen oldat 0,5 ml-ét kapták az állatok a hasüregbe és a jobb lapockatáj bőre alá. Egyenletes telítettséget biztosítottunk a jobb tüdő alsó lebenyében kétféle kiegészítő technika alkalmazásával: 1. az instilláláshoz használt fecskendőben a porszuszpenzió fölé 0,8 ml levegőt szívunk, majd gyors mozdulattal juttatuk a tüdőbe a szuszpenzióval együtt. 2. Az ütközésig bevezetett kanül hegyét a lebenyhez vezető bronchus elágazódásáig visszahúztuk. Az instilláció után a trachea felett a bőrt kapcsokkal zártuk. A trachea sebzése spontán gyógyult. .

Minden csoporthoz kontroll csoportot is indítottunk, ezek az állatok csak a 0,2 ml fiziológias sóoldatot vagy ebben szuszpendált tust kapták a fentebb ismertetett módon.

4.4.3 Kísérleti csoportok

Idő Por	3 nap	7 nap	30 nap	90 nap	180 nap
SNO	12	12	12	12	12
SÜS	12	12	12	12	12
B0109	12	12	12	12	12
azbeszt	12	12	12	12	12
kontroll	15	5	5	5	5

3. tábl.: A kísérleti állatok száma, a kísérlet időtartama és az instillált porok

Minden, porral instillált csoportban 12 állattal indult a kísérleti periódus, a kontroll csoportokban 5 állat volt. A kezdeti, viszonylag nagy állatszám azért volt szükséges, mert a patkányok életideje viszonylag rövid, és statisztikailag várható volt 1-2 állat spontán pusztulása (3. tábl.).

4.4.4 Mintavétel az állatokból

Az állatok anesztéziája a 3.4.2 fejezetben leírtakhoz hasonlóan történt. A tüdők eltávolításához a mellkast a has felől nyitottuk meg. A jobb vizsgálhatóság, a jobb szövettani eredmények érdekében a jobb kamrába kanült vezetünk, majd a bal kamrát megnyitva a tüdőereket 50 ml fiziológiás sóoldattal átmostuk, hogy ezek

vérmentesek legyenek. A kivéreztetés az állat halálát eredményezte. A bronchusokat 5x3 ml fiziológiás sóval átmostuk, a bronchusmosó folyadékot centrifugáltuk, majd a kapott keneteket vizsgáltuk. A bronchusokat ezután fixálószerrel (8 %-os formaldehid, vagy 4 %-os glutáraldehid) töltöttük fel, és a további feldolgozásra ebben az állapotban a tüdők térfogatának ötszörös mennyiségű fixálószerében fixáltuk (intrabronchiális és immerziós fixálás). A hasi szerveket, a májat, lépét, hashártya részleteket, csepleszdarabokat szintén fixáltuk, csakúgy, mint a hát szubkután szövetének részletét. Ez utóbbi anyagok feldolgozására és értékelésére jelen dolgozatomban nem térek ki.

4.4.5 Hisztológiai vizsgálat

A hisztológiai vizsgálatra szánt tüdőlebenyeket standard formalinfixálás és alkoholos víztelenítés után paraffinba ágyasztuk, majd 4 mikron vastag metszeteket készítettünk és haematoxin-eosinnal (HE) megfestettük azokat. A HE festés a rutin patológiában a legáltalánosabb festési mód, az eosin a sejtek citoplazmáját halvány rózsaszínűre, a haematoxin a sejtmagokat sötétkékre festi.

A metszeteket minden esetben 2 független patológus vizsgálta és értékelte.

4.4.6 Hisztokémiai vizsgálat

A paraffinba ágyazott tüdőkből 4 mikron vastagságú metszetek készültek, és ezeket speciális módszerekkel festettük. A kollagén kimutatására a Sirius-Red festés alkalmas, ahol a rostok élénk pirosra, az egyéb szöveti összetevők sárgára festődnek. Vastartalmú részecskék, vastartalmú proteinek kimutatására Berlini-

kék festést használtunk, ahol a reakció a ferrivassal kék színű komplexet képez. Alciánkék-PAS reakcióval a bronchushám szekrétoros aktivitása volt elemezhető.

4.4.7 Immunhisztokémiai vizsgálat

A paraffinba ágyazott blokkok 4 mikron vastagságú metszetein az alábbi immunhisztokémiai vizsgálatok kerültek elvégzésre: PCNA, p53, collagen I, collagen III, fibronectin, laminin. Minden vizsgálatot a bochumi BGFA intézetben magam végeztem azbeszt és egyéb MMMF-rel instillált állatok tüdőszövetének metszetein.

4.4.8 In vitro bioszolubilitás vizsgálata

Az intersticiális és alveoláris szöveti pH-t in vitro Michaelis pufferrel modelleztük PH 4,5 és pH 7,2 értéken. 50 ml Michaelis pufferbe 0,5 g azbesztport, vagy MMMF port szuszpendáltunk. Ez a bemért mennyiség megegyezett a kísérleti állatok tüdejébe instillált koncentrációval. A rostokat szobahőmérsékleten folyamatos keverés mellett 5 és 10 napig tartottuk oldatban. Ezt követően 0,2 µm pórusnagyságú szűrőpapíron átszűrtük vákuumszivattyú segítségével. A szűrletet és a rostokat termosztátban szárítottuk, majd az elemösszetételt mind a szűrlet maradványában, mind a rostokban analizáltuk Opton DSM scanning elektronmikroszkóphoz csatolt LINK energiadisperzív röntgenspektrométerrel.

A Michaelis puffer (pH2,6 - 9,2) elkészítésének menete:

Törzsoldat:

Na-acetát	9,714 g
Na-barbiturát	14,714 g

ad 500 ml (széndioxidmentes) desztillált víz

Pufferelegy összetétele:

Michaelis törzsoldat	5 ml	
8,5%-os NaCl oldat	2 ml	
0,1 N HCl	10,9 ml	pH 4,5-höz, vagy
	5,6 ml	pH 7,2-höz
deszt. víz	ad	25 ml

4.4.9 Neutronaktivációs analízis

A neutronok által keltett magreakciók a különböző neutronforrások egyre szélesebb körű elterjedése következtében mind több gyakorlati alkalmazásra adnak lehetőséget. Napjainkban talán legfontosabb a különböző környezeti minták (talaj, víz, aeroszolok) aktivációs analízise, valamint egyes toxikus elemek (Cd, Hg) orvosi-biológiai előfordulásának vizsgálata. A neutronaktivációs módszerek fizikai alapja, hogy a neutron, mint elektromosan semleges részecske, kellően meg tudja közelíteni az atommagot, ezért nagy valószínűséggel befogódik a magba. A felszabaduló, átlagosan 8 MeV kötési energia következtében a végmag gerjesztett állapotba kerül, amelyből rendszerint γ -sugárzás kibocsátásával jut vissza az alapállapotba. Ezt a folyamatot (n,γ) magreakciónak nevezik. Az alapállapotba jutás egy vagy több lépésben történhet (kaszád). A magreakció során keletkező végtermék mag lehet stabil, vagy β -radioaktív. A β -bomlást legtöbbször újabb γ -foton kibocsátása követi. A β -bomlás által keltetett γ -sugárzás - a felezési időtől függően - a neutron befogását követő néhány másodperctől több évig terjedő átlagos időtartam alatt jelentkezik, ha egyáltalán

fellép (Ez a hagyományos neutronaktiváció). A prompt-gamma sugárzás kibocsátásának karakterisztikus ideje - compoundmag-reakció esetén - 10^{-16} - 10^{-14} s, és valamennyi magnál fellép, így a prompt-gamma módszer elvben valamennyi kémiai elem kimutatására alkalmazható.

A prompt-gamma aktivációs analízis (PGAA) különösen alkalmas egyes könnyű elemek (H, B, N, Si, P, S), toxikus fémek (Cd, Hg), ritkaföldfémek (Sm, Gd) kimutatására. Hazánkban a módszert 1997-ben Belgia és mtsai kezdték alkalmazni (Belgia és mtsai 1997.).

4.4.10 Elektronmikroszkópos vizsgálat

Minden állatcsoportból egy választott állat tüdejéből történt elektronmikroszkópos vizsgálat, glutáraldehid-OsO₄ fixálás után. Az epoxigyantába ágyazott 1-2 mm-es szövetdarabok toluidinkékkel festett félvékony metszeteit fénymikroszkóppal, az uranil-acetát-ólomcitráttal kontrasztosított, szenezett ultravékony metszeteit JEOL gyártmányú elektronmikroszkóppal vizsgáltunk.

4.4.11 Mapping analízis

Elsősorban a natív szálak elemösszetételének meghatározására végzett elemzés. A módszer segítségével adott rostban jelenlevő elem lokalizációját lehet detektálni.

5 Eredmények

5.1 Hisztológiai, hisztokémiai és immunhisztokémiai vizsgálatok

Az alábbi táblázatokban (4-23 tábl.) az egyes porok instillálása utáni szöveti elváltozások elemzése látható. A – jel azt jelzi, hogy nem alakult ki a kérdéses elváltozás, a + jel enyhe, a ++ közepes, a +++ erős reakcióra utal.

4. tábl.: SÜS 3 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
makrophag alveolitisz	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+
bronchitisz	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	++	+++	++
bazálmembrán feltöredezettség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5. tábl.: SÜS 7 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
makrofág alveolitisz	++	+	++	+++	+	++	++	++	+	++
bronchitisz	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+++	++	+++	+	+++	+	+	+	+++	+++
bazálmembrán feltöredezetttség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	+	++	+	++	+	-	+	++	++	++
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

6. tábl.: SÜS 30 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
makrofág alveolitisz	+	+	+	-	++	-	-	-	+	+
bronchitisz	+	+	+	-	+	-	++	++	+	+
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
bazálmembrán feltöredezetttség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

7. tábl.: SÜS 90 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	+/-	6-	-	-	-
makrofág alveolitisz	-	-	-	+/-	-	+	-	-	-	-
bronchitisz	+	+	-	-	-	+	+/-	-	-	-
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-
látható rostok	-	-	-	-	+/-	-	-	+/-	-	-
bazálmembrán feltöredezettség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
köbhám metaplázia	--	-	-	-	-	-	-	-	-	-

8. tábl.: SÜS 180 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8
fibrózis	-	-	+/-	-	+	-	-	+/-
makrofág alveolitisz	-	-	+	-	+/-	-	-	+
bronchitisz	+	-	-	+	-	-	-	+
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	+	+	+	-	-	+	-	+
látható rostok	-	-	-	-	-	-	-	-
bazálmembrán feltöredezettség	-	-	-	-	-	-	-	-
fokozott nyáktermelés	-	-	-	-	--	-	-	-
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-

9. tábl.: SNO 3 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
makrofág alveolitisz	++	+	+	+++	+	++	+	++	+	+++
bronchitisz	++	-	-	+	-	+	-	-	-	++
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
bazálmembrán feltöredezettség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	++	+++	++	++	++	+	++	++	++	+
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10. tábl.: SNO 7 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
makrofág alveolitisz	+	++	+	++	+	+	+	+	+	+
bronchitisz	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++
bazálmembrán feltöredezetttség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	++	++	++	+	++	+	+/-	+	+	+
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

11. tábl.: SNO 30 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
makrofág alveolitisz	-	+	++	-	+/-	++	+	+	-	+
bronchitisz	++	++	++	+	-	+	-	-	-	+
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	++	++	++	++	+	+	+	+	++	++
bazálmembrán feltöredezetttség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	+/-	+	+	+	-	-	-	+	++	++
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

12. tábl.: SNO 90 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	+/-	-	-	+/-	-	-	-	+/-	-	-
makrofág alveolitisz	-	-	-	++	+	+	+	++	+	-
bronchitisz	+/-	-	+	+	+	-	+	+	+	+
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	--	-	-	-	-
látható rostok	+	+	+	+	+	+	+	++	+	+
bazálmembrán feltöredezettség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	+/-	-	-	-	-	-	-	+/-	+	+
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

13. tábl.: SNO 180 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	+/-	-	+	+/-	+	-	-	-	+/-	+
makrofág alveolitisz	+	-	+	-	++	+/-	-	-	+	-
bronchitisz	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+
bazálmembrán feltöredezettség	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
fokozott nyáktermelés	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

14. tábl.: B0901 3 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
makrofág alveolitisz	++	+	+	+++	+++	+	++	+++	++	+++
bronchitisz	+	-	+	+	+	-	-	+/-	-	-
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+	++	+++
bazálmembrán feltöredezettség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	++	+	++	+/-	++	+	+	+	+/-	-
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

15. tábl.: B0901 7 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
makrofág alveolitisz	++	+	+++	+++	+	++	++	++	++	+++
bronchitisz	+	+/-	+	+	+	+/-	+	-	-	++
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	++	++	+++	+	+++	++	++	++	+	++
bazálmembrán feltöredezettség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés										
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

16. tábl.: B0901 30 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
makrofág alveolitisz	++	+/-	++	++	+/-	+	++	+	+	++
bronchitisz	+	+	++	+	+	+	+	+/-	++	++
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+	+	++	+/-	++	+	-	-	+	-
bazálmembrán feltöredezettség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	-	-	-	+	-	+/-	-	-	-	+
köbhám metaplázia	--	-	-	-	-	-	-	-	-	-

17. tábl.: B0901 90 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8
fibrózis	-	-	+	-	+/-	-	-	-
makrofág alveolitisz	-	+	-	-	++	+	-	+
bronchitisz	+	-	+	-	+	+	+/-	-
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	+	-	-	-	+	-
látható rostok	-	+/-	-	-	-	-	-	+/-
bazálmembrán feltöredezettség	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
fokozott nyáktermelés	-	-	-	+/-	-	+	-	-
köbhám metaplázia	-	-	-	-	-	-	-	-

18. tábl.: B0901 180 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7
fibrózis	-	-	-	-	-	-	+
makrofág alveolitisz	-	-	-	+	++	-	+
bronchitisz	-	-	-	+	-	+	-
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	++	+	+/-	-	+	-	+
látható rostok	-	-	-	-	-	-	-
bazálmembrán feltöredezettség	-	-	-	-	-	-	-
fokozott nyáktermelés	-	-	-	-	+	-	-
köbhám metaplázia	-	-	-	-	+	-	-

19. tábl.: Azbeszt 3 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
makrofág alveolitisz	++	+	+++	+	++	++	+	++	-	+
bronchitisz	++	++	+	-	++	++	+	++	+	+
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+++	+++	++	+++	++	+++	++	++	++	+
bazálmembrán feltöredezettség	--	-	-	-	-	-	-	-	-	-
fokozott nyáktermelés	+	+	+	++	++	+	+	++	+	+
köbhám metaplázia	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

20. tábl.: Azbeszt 7 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
fibrózis	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
makrofág alveolitisz	++	+	+	-	++	-	+	+	+	+
bronchitisz	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-
adenomatoid proliferáció	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+++	+++	++	++	+	++	++	++	++	+
bazálmembrán feltöredezettség	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
fokozott nyáktermelés	+	+	-	+	+	++	+	++	+	+
köbhám metaplázia	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-

21. tábl.: Azbeszt 30 nap

állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7	8	9
fibrózis	+	+	-	+	+	+	++	+	+
makrofág alveolitisz	-	-	-	+	+	-	-	-	-
bronchitisz	+	+	+	+	-	+	+	+	+
adenomatoid proliferáció	++	+	++	+	++	+	++	+	++
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	+	+	+	++	+	+	+	+	++
bazálmembrán feltöredezettség	+	++	-	+	-	-	+	+	+
fokozott nyáktermelés	-	-	-	+	-	-	-	-	-
köbhám metaplázia	++	+	+++	++	++	+	++	++	++

22. tábl.: Azbeszt 90 nap

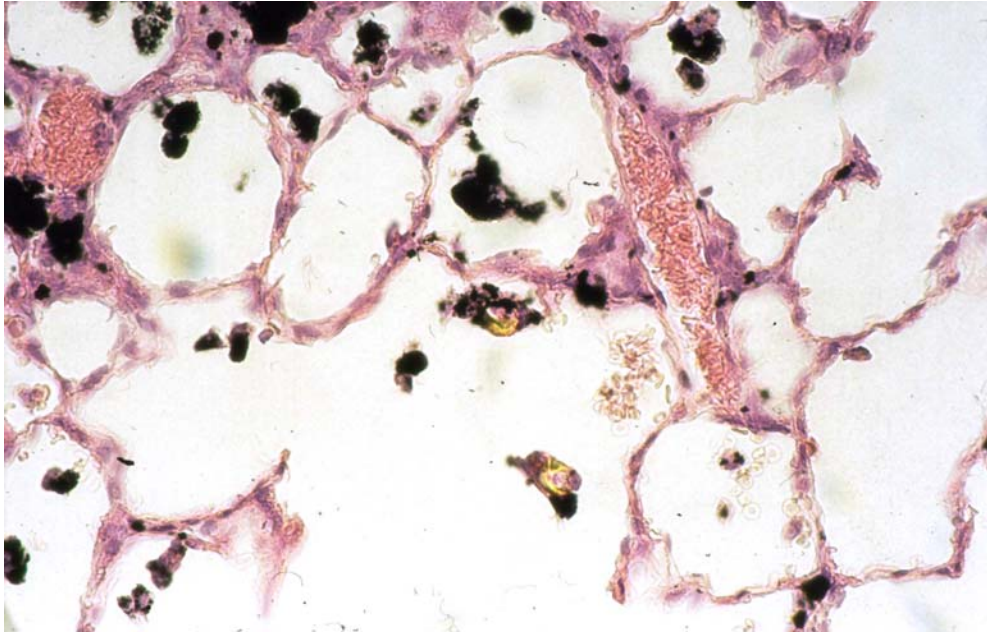
állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7
fibrózis	++	++	+	++	+	+++	++
makrofág alveolitisz	-	-	+	-	-	+	-
bronchitisz	+	+	+	++	+	++	+
adenomatoid proliferáció	++	+++	++	+	++	+	++
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	++	++	++	+	++	+	++
bazálmembrán feltöredezettség	++	++	++	++	+++	+	+++
fokozott nyáktermelés	-	-	-	+	-	-	-
köbhám metaplázia	++	+	++	++	+	++	+

23. tábl.: Azbeszt 180 nap

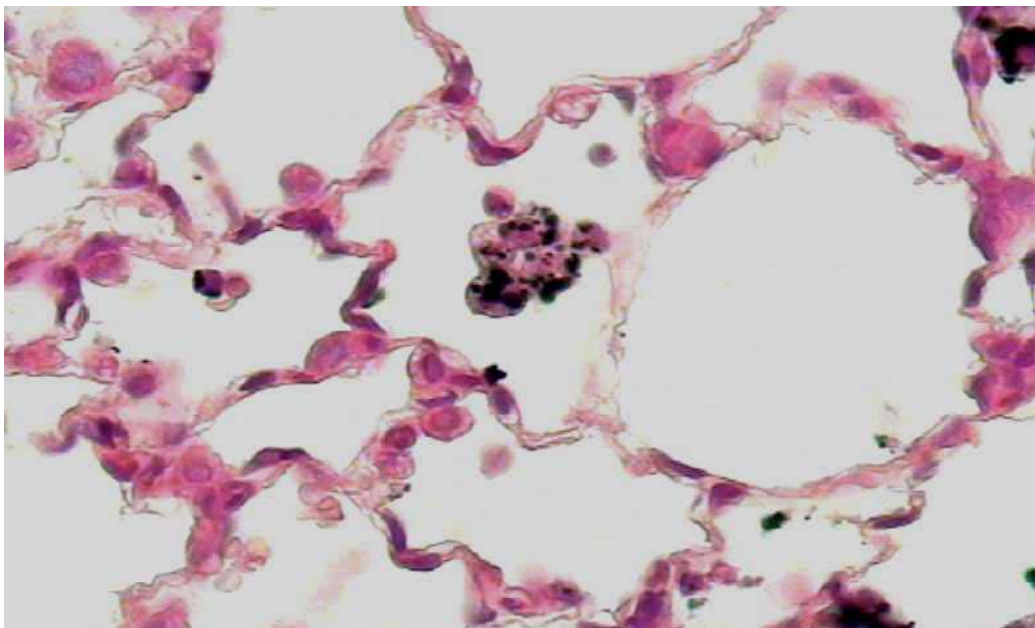
állatok száma ▶ szöveti hatás ▼	1	2	3	4	5	6	7
fibrózis	+++	+++	++	+++	+++	++	+++
makrofág alveolitisz	-	-	-	-	-	+	-
bronchitisz	+	+	+	-	+	-	-
adenomatoid proliferáció	+++	+++	++	+++	+	++	+
tuberkuloid granulóma	-	-	-	-	-	-	-
látható rostok	++	+	+++	+	+	++	+
bazálmembrán feltöredezettség	+++	+++	+++	++	+++	+	+++
fokozott nyáktermelés	-	-	-	-	-	-	-
köbhám metaplázia	++	+++	++	+++	++	+++	+++

A fentiekből kitűnik, hogy az instillált üvegpорок a korai szakaszban makrofág alveolitiszt (8-9. ábra), később kismértékű bronchitiszt és intenzív peribronchitiszt indukáltak. A bronchoalveoláris mosófolyadékban a makrofágok az üvegrost felszínére tapadtak, nem egy falósejt próbálta lebontani a rostokat (10. ábra). Bronchiális epithél proliferációt üvegyapot esetében nem észleltünk, csak azbesztinstilláció után látszott fokozott proliferációs aktivitás (11. ábra). Az azbesztinstilláció után a bazális lamina töredezettségét és porgranulóma kialakulását figyeltük meg, ilyen hatást üvegyapot esetében nem tapasztaltunk (12., 13. ábra). Azbeszt hatására laphám metaplázia, diszplázia, számos atípusos osztódó sejt is megjelent, amit tumoros elváltozások előjeleként értékeltünk (14.

ábra). A kísérleti periódus végére az állatok ötödében több gócban tuberkuloid granulóma is kifejlődött (15. ábra). A látható rostok száma az idő előrehaladtával egyre csökkent. A nyáktermelést fokozó mucinózus metaplázia is csökkenő tendenciát mutatott az idő teltével. Köbhám metapláziát a fénymikroszkópos vizsgálatok nem mutattak, II típusú pneumociták számának növekedését csak az elektronmikroszkópos vizsgálat mutatta az üvegyapottal kezelt állatokban. Az alveolusokba lejutott üvegszemcsék nem specifikus makrofág reakciót idéztek elő. Ez a reakció átmeneti volt, és hasonlított az inert porok belégzése után megfigyelhető makrofág alveolitiszre. Az állatok instillált tüdőlebenyében akut obstruktív bronchitisz alakult ki az expozíciót követő második héten. Az alveoláris makrofágokban és az interstíciumban néhány üvegrost ekkor még kimutatható volt. Fibrotizáló tüdőelváltozásokat csak gyér számban láttunk 1 hónap eltelte után, de a por fibrogenitása – az irodalmi adatokkal megegyezően (Hesterberg és mtsai, 1993, Cambelova és Juck, 1994) - lényegesen alatta maradt a krokidolit azbesztének és a kvarcpornak. A többi állat instillált tüdejében nem voltak egyértelműen üvegpórus hatására visszavezethető fokális fibrózisok. A hosszú üvegrostok számának csökkenése a kísérlet folyamán lényegesen gyorsabb volt, mint a rövid rostoké.



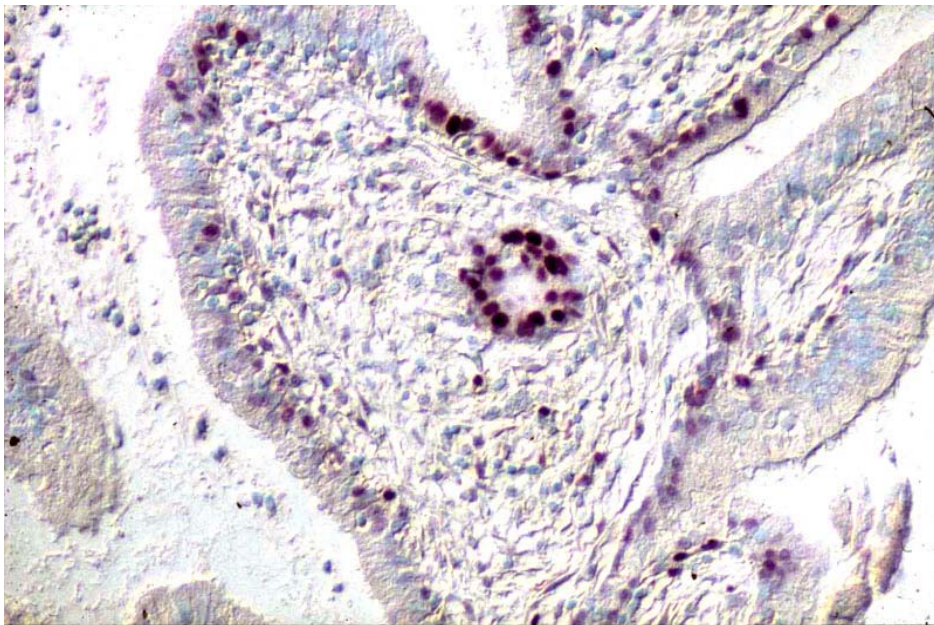
8. ábra: SÜS instilláció után 3 nappal a makrofágokban üvegrostok és koromszemcsék látszanak, a makrofág alveolitisz ++ pozitív.



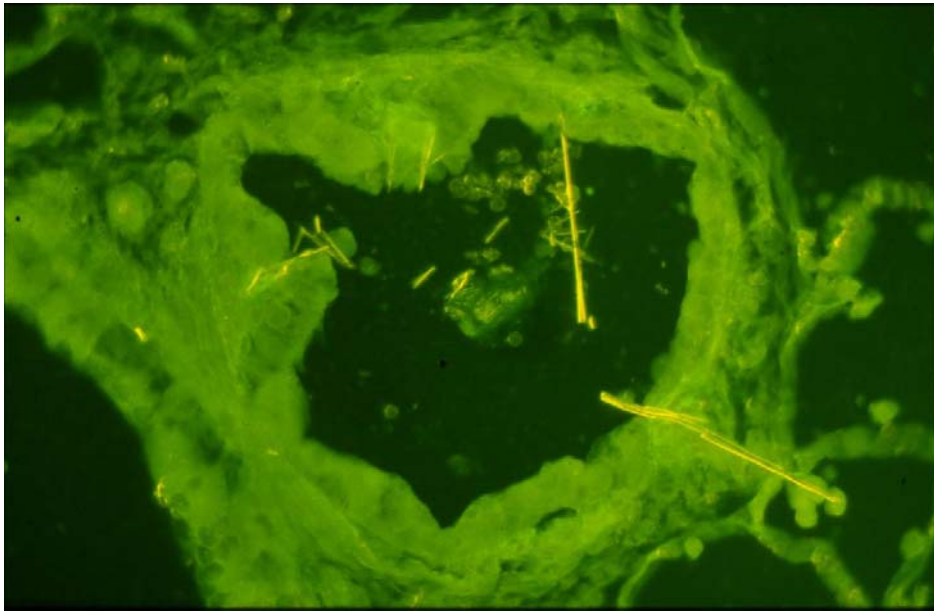
9. ábra: 3 nappal a kezelés után az alveolusban makrofág sejtcsoport látható, melyek üvegrostra tapadtak.



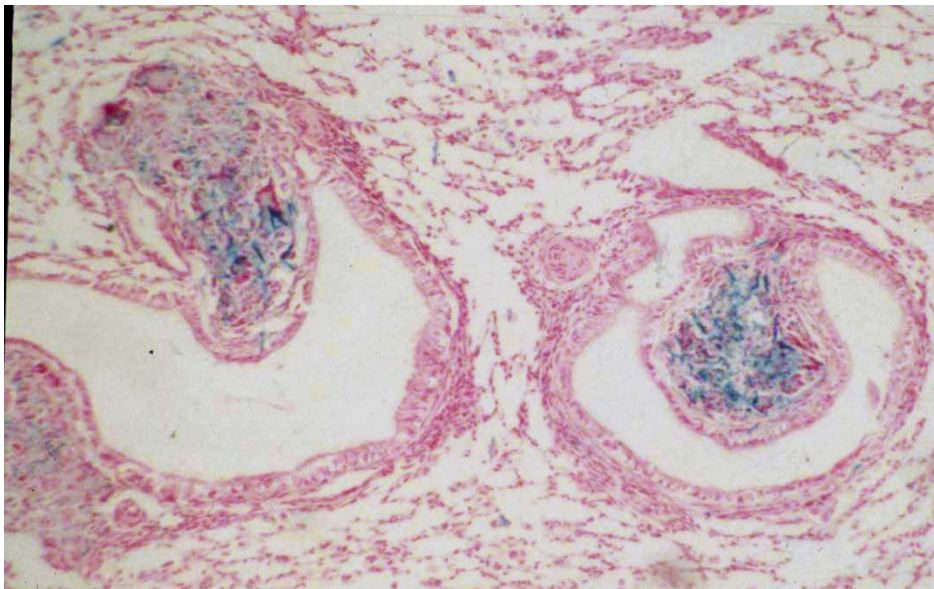
10. ábra: A bronchoalveoláris mosófolyadékából nyert kenetben változatos nagyságú makrofágok kitapadása látszik az üvegrost felszínén. A rost nagysága és a geometria miatt több sejt próbálja bekebelezni a szálat.



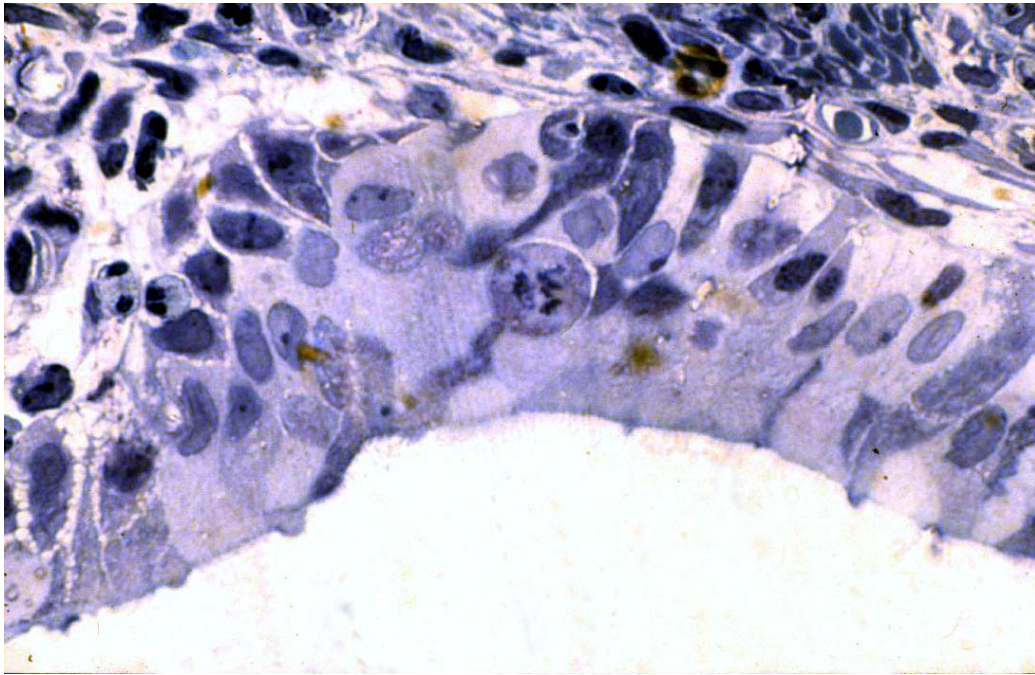
11. ábra: Adenomatoid proliferáció, új bronchus lumenképződés és PCNA pozitív sejtek felszaporodása látható 30 nappal az azbeszt instillációja után.



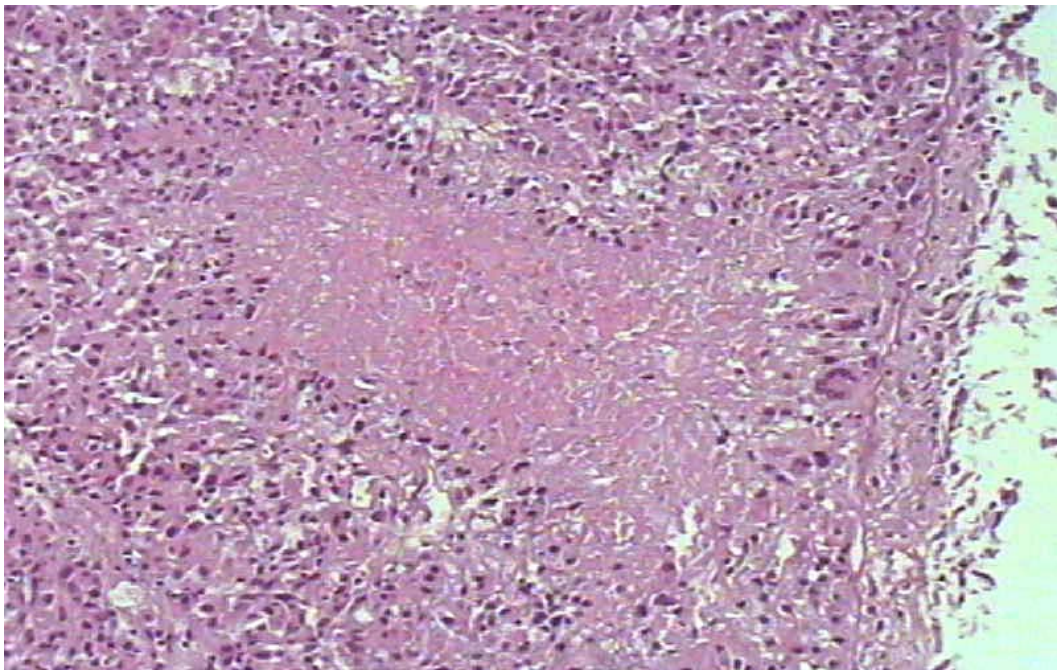
12. ábra: Fluoreszcens immunhisztokémiai vizsgálattal kimutatható az azbeszttel instillált állatokban a bronchus bazális laminájának szakaszos hiánya, vagy fokális rendezetlen felszaporodása (laminin immunhisztokémiai kimutatása).



13. ábra: Azbeszt instilláció után 1 hónappal adenomatoid proliferáció és porgranulóma jelent meg. A berlini kék festés az azbesztszálakon jelenlevő vastartalmú protein miatt kék reakciót ad.

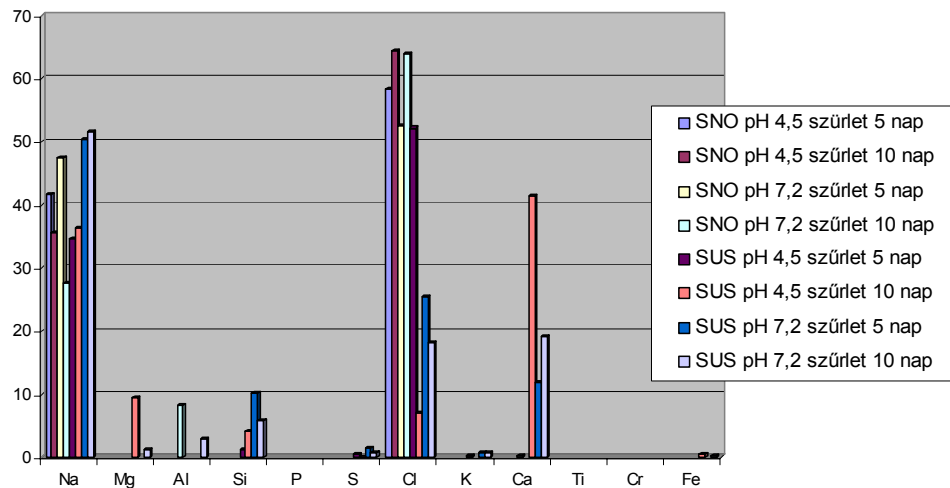


14. ábra: Atípusos osztódást mutató sejt a diszpláziás bronchushámban azbesztkezelés után 90 nappal.



15. ábra: Bioszolubilis üveggyapot instillációja után 90 nappal megjelent tuberkuloid granulóma, óriássejtekkel.

5.2 In vitro bioszolubilitás vizsgálata



23. tábl.: Elemösszetétel a beszárított szűrletek analizált porában

5 napos oldás után a szuszpendált rostok elemösszetételében változást nem tapasztaltunk sem a konvencionális (SNO), sem a bioszolubilis (SUS, B0901) üvegyapot tekintetében. 10 nap eltelté után sem volt kimutatható jelentős eltérés. Az extraháló puffert (szűrlet) vizsgálva a hagyományos üvegyapot esetében csak a puffer alkotórészeit találtuk az elemösszetétel vizsgálatokor mindkét pH-n, 5 és 10 nap eltelté után is. Némi szilícium jelent meg a szűrletben a 10 napos csoportban (23. tábl.).

Az újonnan kifejlesztett üvegyapot szűrletéből nyert mintában a puffer alkotórészein kívül a 10 nap eltelté után szilícium, kalcium, kevés kálium, vas volt kimutatható az üvegyapot oldékonyságának bizonyosságául. Ez a folyamat pH 4,5-ön már az 5. nap után is intenzívnek tűnt (Jäckel és mtsai, 2001).

Az in vitro modell igazolta, hogy már viszonylag rövid idő elteltével megkezdődik a rostok oldódása a szövetnedvekben. A rövid szálak 14 nap után

kezdenek eltűnni, irodalmi adatok szerint fél év eltelte után teljes felszívódásukkal lehet számolni.

A porok oldhatóságát nagymértékben rontotta az alumíniumoxid tartalom, viszont kedvező hatásúak az alkáli oxidok.

Alacsonyabb Fe és Al tartalom esetén a Si jobban kioldódik.

Makrofágok plasmájában levő 4,5-ös pH értéken az üveg, salak, kőgyapotrostok oldhatóságát a Ca tartalom kedvezően, a Si tartalom hátrányosan befolyásolja.

A tüdőszövetben perzisztáló rostos porok jobban oldódnak pH 4,5-n, mint a szövetközi állomány pH 7,2 értéken.

A Na és a Cl tartalom jelentős része a Michaelis puffer alkotórésze volt.

5.3 Neutronaktivációs analízis

Ezt a vizsgálatot a bioszolubilis rostok esetében végeztük csak el a 30 napig túlélő állatcsoportban.

A natív rostokban a mérések 228 ± 15 ppm arzént és 1800 ± 20 ppm antimont mutattak. A kísérleti állatok tüdejében 1 hónappal az instilláció után $8,6 \pm 0,6$ ppm arzént sikerült kimutatni, míg a kontroll csoportban ez az érték $1,9 \pm 0,2$ ppm volt.

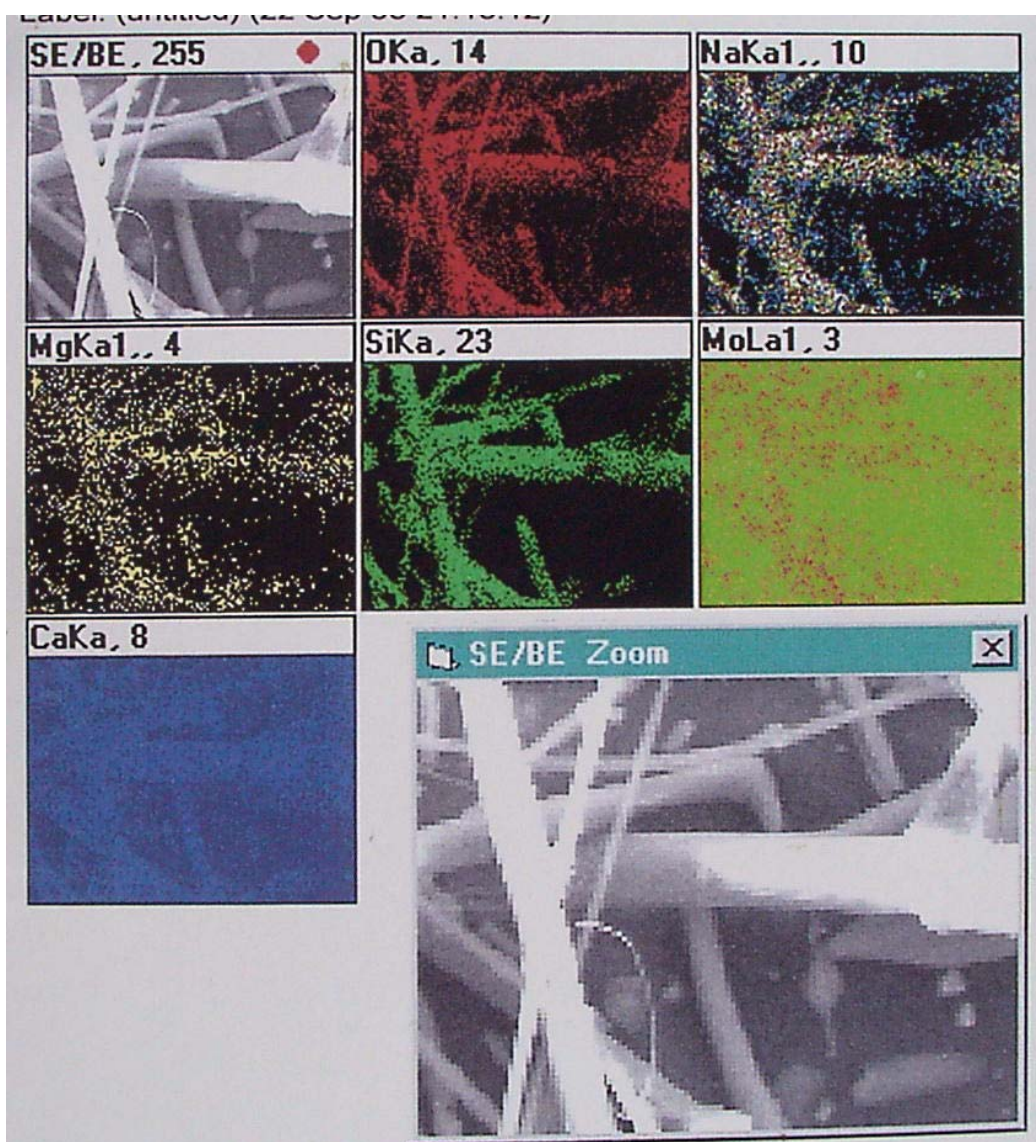
5.4 Elektronmikroszkópos vizsgálat

A fénymikroszkóposan jól látható köbhámmetaplázia sok esetben volt megfigyelhető elektronmikroszkópos vizsgálattal akkor is, amikor a fénymikroszkópos morfológia még nem mutatta ezen elváltozásokat. A köbhámmetaplázia esetében az alveolusokat bélelő, elpusztult I. típusú

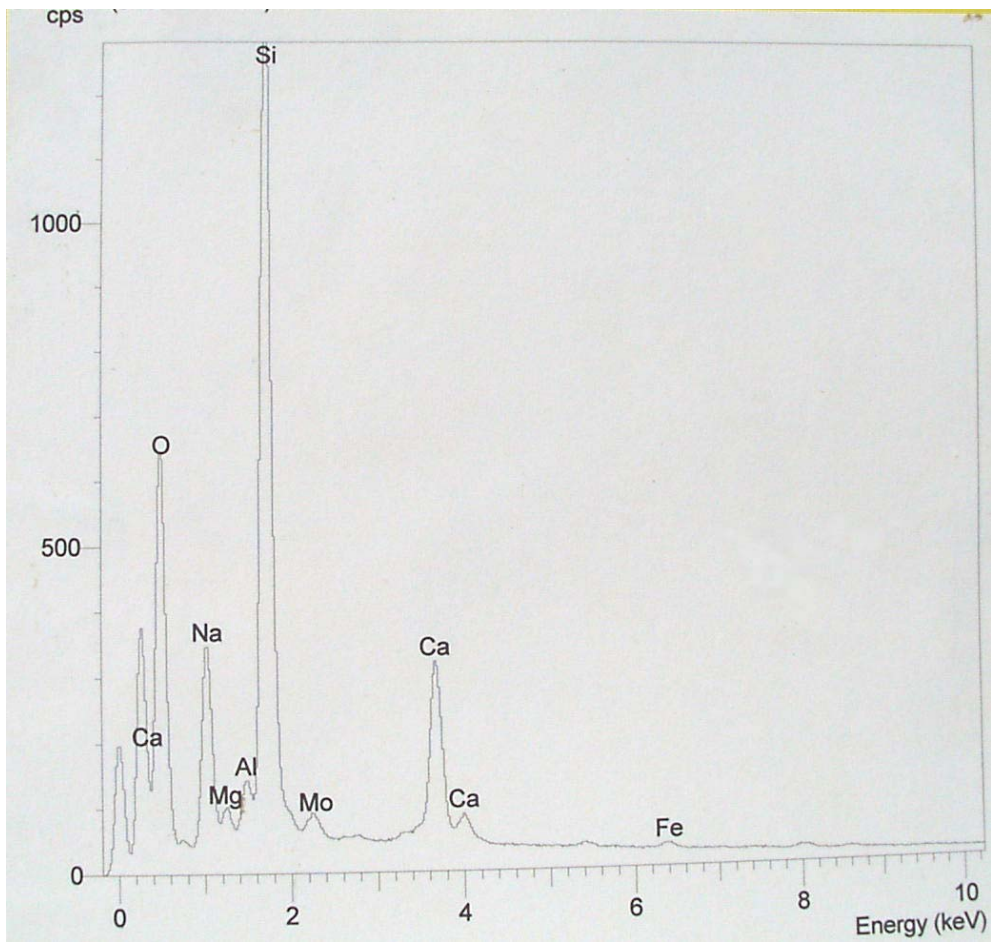
pneumociták helyén találunk köbös morfológiájú II pneumocitákat. Normál esetben a két sejtféleség aránya 1:10 az I pneumociták javára. A II pneumociták túlsúlya rontja a gázcserét.

5.5 Mapping analízis

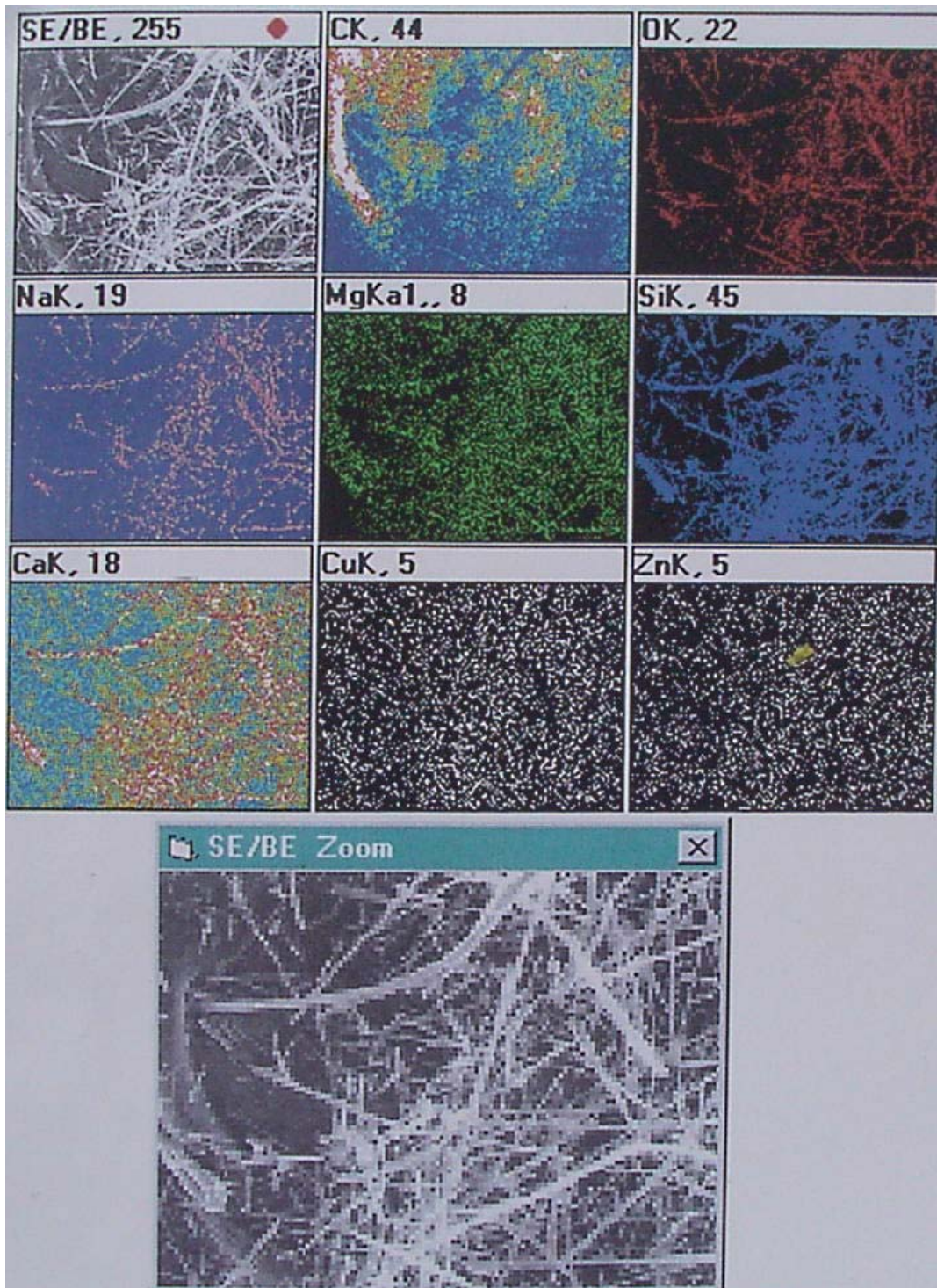
A 2-21 mikron vastagságú üvegszálak elemi összetételét nézve elsősorban az oxigén és nátrium tartalom különbségei szembeötlők az egyes szálakban (16-17. ábra).



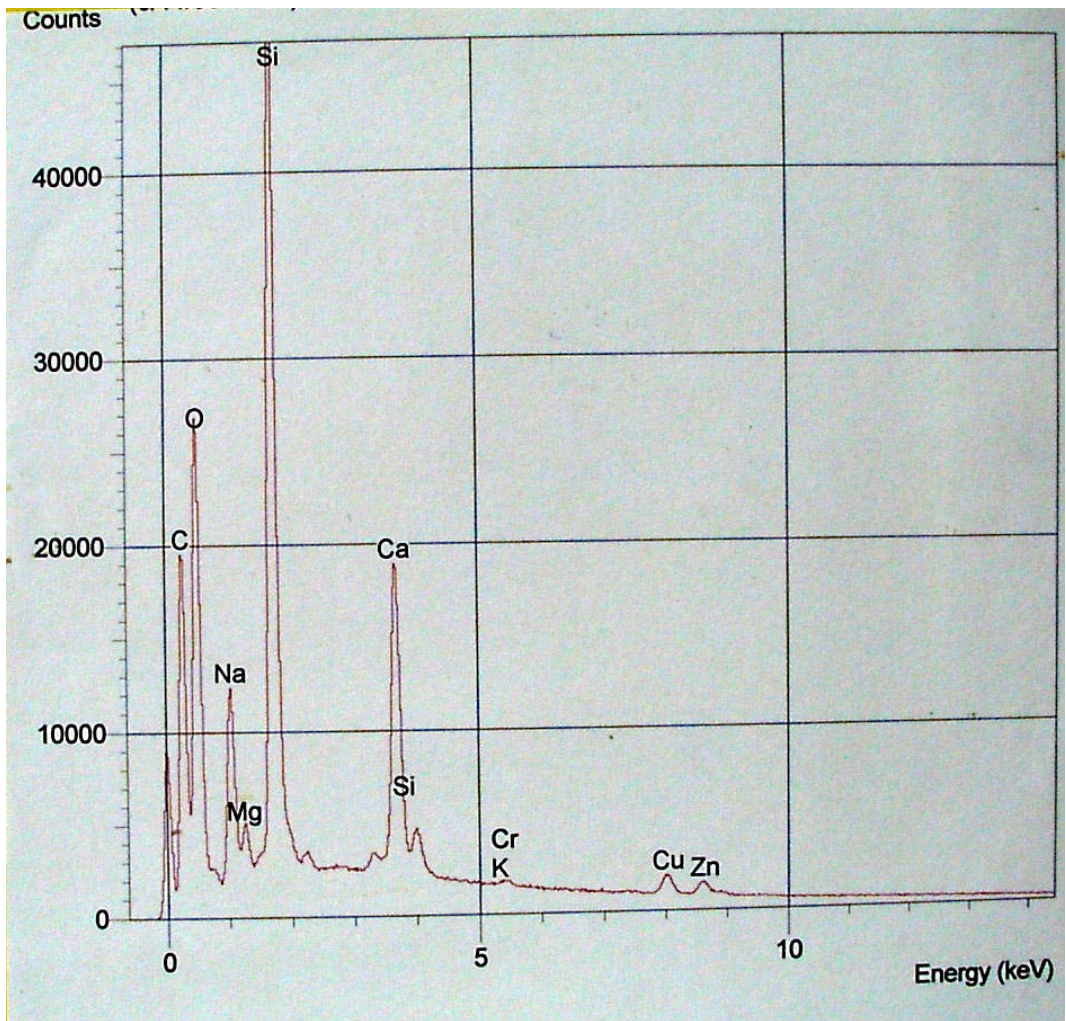
16/a. ábra: A magyar gyártmányú bioszolubilis üvegyapot mapping analízise



16/b. ábra: A magyar gyártmányú bioszolubilis üveggyapot elemösszetétele



17/a. ábra: A német bioszolubilis üvegyapot mapping analízise



17/b. ábra: A német bioszolubilis üvegyapot elemösszetétele

6 Összefoglalás

Az inhalált rostos porok tüdőkárosító hatásaira vonatkozó vizsgálatok eredménye az ún. „rost karcinogenezis elmélet”, mely szerint a szöveti toxicitás legfontosabb paraméterei a geometriai sajátosságok és a bioperzisztencia. A fibrogén és többnyire rákkeltő természetes ásványi rostok pótlására kifejlesztett mesterséges ásványi rostok kevésbé porképzők, de ha poruk inhalálható frakciója a tüdőben lerakódik, megfontolás tárgyát kell képezze potenciális egészségkárosító hatásuk. Azonos geometriai sajátosságok esetén az eltérő szöveti reakciók elsősorban a bioperzisztencia függvényei lehetnek.

A bioperzisztencia beható vizsgálatára állatkísérletek a legalkalmasabbak, melyekben a behatás ideje egzaktan beállítható és egyéb zavaró körülmények (pl. más porok belégzése, dohányzás) nem zavarják a vizsgálatok megbízhatóságát. Az utóbbi évtizedekben alkalmazott azbesztpótlószerkezők közül az üvegyapot bizonyult a szövetnedvekkel szemben legkevésbé ellenállóknak.

Koncentráció, geometria és biológiai oldhatatlanság a rostos porok karcinogenitásával kapcsolatos három legfontosabb probléma (a német szakirodalomban ún. KGB kritériumok).

A rostok geometriája eldönti azok lerakódási helyét a tüdőben. Belégtett rostok $>12\ \mu\text{m}$ -es aerodinamikai átmérővel (geometriai átmérő megközelítőleg $>4\ \mu\text{m}$) több, mint 50%-ban lerakódnak az orr, garat és gége nyálkahártyáján. Megfelelően kis geometriai átmérő esetén akár $100\ \mu\text{m}$ -es hosszúságú rostok is elérhetik a tüdőszövetet. Az emberi tüdőbe lejutó rostok túlnyomó többsége rövidebb, mint $5\ \mu\text{m}$ -es. A $10\ \mu\text{m}$ -t meghaladó hosszúságú rostok a leginkább

rákkeltők, míg a 2-3 μ m-esek rákkeltő hatása elhanyagolható, viszont ha az általuk okozott alveolitisz tartós, fibrotizáló hatásuk lehet. "Kritikusak" azok a porszemcsék, melyeknek geometriai átmérője 3 μ m alatt van, hosszúság : átmérő arányuk pedig nagyobb, mint 5:1. Az 5 μ m-nél hosszabb, 3 μ m-nél kisebb átmérőjű, 3:1-nél nagyobb hossz : átmérő arányú szálakat, melyeknek elkerülése a munkahelyeken elsődleges érdek, röviden WHO-rostoknak nevezik. A végtelenített mesterséges ásványi rostoktól eltekintve, valamennyi rostos azbesztpótlószer - az előállítási technológiából adódóan - széles spektrumát mutatja az átmérőknek. A képződött porok csupán 0,5%-a WHO rost. A WHO rostok százalékaránya és ezzel párhuzamosan a porképző sajátság annál nagyobb, mennél kisebb az átlagos rostátmérő. Az egyes rostfélések munkavédelmi besorolása és osztályozása szempontjából, mint döntő paramétert, a közepes rostátmérőt veszik alapnak (Clark és mtsai, 2001).

A bioperzisztencia a rost összetételéből adódó in vivo oldódási - szétesési folyamatok, valamint a fizikai elimináció függvénye. Érthető, hogy minél hosszabb ideig fejt ki egy rost hatását a tüdőszövetben, vagy a savós hártályakon, annál nagyobb a valószínűsége a szövetkárosodásnak, majd a tumorképződésnek. Az állatkísérleteink eredményeinek értékelésekor tudnunk kell, hogy a fizikai tisztulás patkányban egészen más módon zajlik le mint az emberben, viszont az intrapulmonalis milió és a szövetnedvek bontó hatása azonos módon érvényesül.

Az utóbbi évtizedekben alkalmazott azbesztpótlószeresek közül az üvegyapot bizonyult a szövetnedvekkel szemben legkevésbé ellenállóknak. Az először Németországban kifejlesztett B0901-es üvegszál szövetoldékonysága a szokványos üvegyapotoknál sokkal gyorsabb, de ez a magyar bioszolubilis üvegrostokra is érvényes.

A rostos porok által indukált tumorok vizsgálatára előszeretettel végeznek patkánykísérleteket. Kísérleteink célja az volt, hogy vizsgáljuk az üvegyapotok bioszolubilitását és a szöveti reakciókat a tüdőben, a kötőszövetben és a peritoneum mezotélsejtjein 3-180 nappal a gyapot porának tüdőbe történt instillálása, illetve subkután vagy intraperitoneális injektálása után patkányokon.

A tüdőben számos porféleség előidézhethet gyulladást, főleg ha nagyobb mennyiségben jut be. A gyulladások ismétlődésével a tüdő kötőszövetes átépülése, diffúz hegesedése, fibrózisa áll elő. Fibrózist a nem szálas szerkezetű kvarcpor mellett leginkább az azbesztrostok okoznak (azbesztózis). Néhány természetes ásványi rost (azbeszt, erionit) emberben tumorképződéshez vezet a hörgőkben és a mellhártyán, ritkábban a hashártyán.

Az ásványi porok által előidézett rákok kialakulási mechanizmusáról keveset tudunk. Nagy valószínűséggel reaktív oxigén gyökök játszanak ebben szerepet, melyek a sejten belüli molekulákkal reagálva a sejtmag örökítő anyagát károsítják. Reaktív oxigén gyökök nemcsak a gyulladást okozó folyamatokban keletkeznek (pl. a makrofágokból), hanem a rostfelszíni fémionok is katalizálhatják képződésüket (Furst és mtsai, 1969). Végül nem szabad figyelmen kívül hagyjuk, hogy a mechanikusan vagy kémiai károsodott szövet gyógyulási folyamatában fokozott osztódási aktivitás van, márpedig az osztódó sejtek igen érzékenyek a mutagén hatásokra és a reparatív sejtszaporodás tumoros burjánzásba csaphat át.

A bizonyíthatóan rákkeltő azbeszt helyettesítésére számos mesterséges ásványi rostot fejlesztettek ki. Ezek lehetnek végtelenített rostok (textilüvegrostok), ásványgyapotok (üveg-, kő-, salak-gyapot), üvegszerű kerámia rostok és speciális alkalmazásra kifejlesztett rostok (üveg mikrorostok). Állatkísérleteinket azon

meggondolásból is végeztük, mivel ezen heterogén rostok némelyikével kapcsolatban egyes kutatók rákkeltő hatást igazoltak (Nies, 1998).

A foglalkozási porterhelés hatására a legkülönbébb elváltozások jelenhetnek meg a tüdőben. A szálak szerkezetű, ún. rostos porok expozíciója, különösképpen az azbeszté, intersticiális kötőszövet-felszaporodáshoz, hámszövetből kiinduló rosszindulatú daganatokhoz és malignus mezoteliómához vezethet. Az utóbbi 40 év epidemiológiai vizsgálatai egyre világosabban kimutatták, hogy az amfibol azbesztcsoportba tartozó krokidolit, amozit és tremolit sokkal nagyobb gyakorisággal eredményez fibrózist és malignus elváltozásokat, mint a serpentin csoportba tartozó krizotil. Ezekben a kísérletekben látható volt, hogy a különféle azbesztszálak nem csak morfológiájuk tekintetében különböznek egymástól, hanem abban is, hogy az amfibol azbeszt rostjai tartósabban kimutathatók a tüdőszövetben, tehát bioperzisztensek a krizotillal összehasonlítva (Mc Donald JC, 1998)).

A kísérleteink azt bizonyítják, hogy a hagyományos és a bioszolubilis üvegyapot belélegezhető porfrakciójának hatására nem alakul ki értékelhető mértékű tüdőfibrózis és tüdőtumorok vagy azokat megelőző adenomatoid hörgőproliferációk sem találhatók. A humán tapasztalatokkal megegyezően (Gibbs és mtsai, 1997.) egy hónap eltelte után alig találtunk üvegszálakat az instillált állatok tüdejében, és a tüdőszövetben sem szaporodott fel jelentős mennyiségű, üveg eredetű elem a hagyományos rostok esetében. Bioszolubilis rostok esetén a neutronaktivációs analízis által kimutatott arzén és antimon szöveti felszaporodása oka lehet a tuberculoid jellegű granulómák kifejlődésének, és elgondolkodtató ezen adatok birtokában, hogy a gyors szöveti oldékonyság egyértelműen hasznos-e a szervezet számára. Jóllehet, az üvegporszerű tüdőkárosító

hatása messze mögötte van az azbesztének, a WHO legújabb ajánlásait figyelembe véve nem adható meg egy olyan minimális portterhelés, melynek nincsenek vagy nem lehetnek biológiai következményei (Kerényi és mtsai, 1998).

Sem a hagyományos, még kevésbé a bioszolubilis üvegrostok nem károsítják oly mértékben a mezotéliót, hogy tumorképződéshez vezető proliferációtól kéne tartani

A pulmonális kötőszövetnek az állatok ötödében látott tuberkuloid reakciója IV típusú immunfolyamatra enged következtetni és további vizsgálatot igényel

Az üveggyapotok gyártás és felhasználástechnikai szempontokból felvitt fenol-formaldehid bevonata sem a patogenitást, sem a fagocitózis és bioszolubilitás révén bekövetkező eliminációt nem befolyásolta

7 Saját eredmények összegzése

1. Munkám az azbesztpótlószeresek alapmechanizmusának tisztázásához járult hozzá, bizonyítva a MMMF-ek azbeszthez képest kevésbé vagy egyáltalában nem patogén tulajdonságát. Az azbeszttel végzett összehasonlításban a tapolcai és a salgótarjáni gyárakból személyesen beszerzett ásvány-, bazalt- és üvegyapotminták vizsgálatával kimutattam, hogy ez utóbbiak hosszú távon sem okoznak jelentős fibrózist, proliferatív elváltozásokat, hörgő- vagy mellhártya daganatot.
2. Az in vitro oldódási folyamat metodikai kidolgozása a bioszolubilitás vizsgálatára saját módszer.
3. Hazai és külföldi laborban számos elvégzett vizsgálat alapján az azbeszt pótlására kifejlesztett rostok rangsorolásának lehetősége válik lehetővé a patogenitás szempontjából.
4. A bioszolubilitás , bioperzisztencia mellett a biokompatibilitás fogalmának bevezetése lehetőség a magyarországi mesterséges azbesztpótló szerek minősítésére.

8 Konklúziók

Az üvegpороk inhalációjának veszélye a gyérbb porképződés és kevesebb PM10 tartalom miatt jelentősen kisebb a természetes szilikátok hatására kialakulóknál.

A bronchusepítél enyhe gyulladással reakciója megfelel a humán viszonyok között tapasztaltaknak.

A peribronchiális és perivaszkuláris gyulladással reakció az üvegyapot porából kioldódó anyagoknak, vagy lokális gyulladással citokinek hatásának tulajdonítható.

A makrofág alveolitisz kisebb intenzitása és rövidebb tartama révén érdemlegesen nem károsította a gázcsereben résztvevő tüdőállományt.

A bioszolubilis gyapotból napok alatt kioldódó, ezért a szöveti környezetben toxikus szintet elérő nyomelemek (As, Sb) megkérdőjelezzik a szöveti oldhatóság drasztikus lerövidítésének értelmét.

A pleura és a peritoneális savós hártya átmeneti reaktív elváltozásai nem eredményeztek maradandó károsodásokat.

A vizsgált MMMF-ek közül a bioszolubilis üvegyapotok biokompatibilisek.

9 Irodalom:

1. Becklake MR: Asbestos-related diseases of the lung and other organs: their epidemiology and implications for clinical practice. *Am Rev Respir Dis.* 1976 Jul;114(1):187-227
2. Beliles,R.: Metals 454-527. *Toxicology*, edited by Casarett L.J.
3. Belgya,T., Zs. Révay, B. Fazekas, I. Héjja, L.Dabolczi, G.L. Molnár, Z. Kiss, J. Östör, Gy. Kaszás, *Proc. of 9th Int. Symposium on Capture Gamma-Ray Spectroscopy* (Springer, Budapest, 1997) p. 826.
4. Boffetta,P., Saracci,R., Andersen,A., Bertazzi,P.A., Chang-Claude,J., Cherrie,J., Winter,P.D., Zocchetti,C.: Cancer mortality among man made vitreous fiber production workers, *Epidemiology* 8, 259-268. 1997.
5. Boyd,JT., Doll,R.: Cancer of the lung in iron ore (haematite) miners *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1970. Febr. 24(1):63
6. Browning, E.: *Toxicology of organic compounds of industrial importance.* *Annu. Rev.*
7. Cambelova M, Juck A: Fibrogenic effect of wollastonite compared with asbestos dust and dusts containing quartz. *Occup Environ Med.* 1994 May;51(5):343-6.
8. Chiazze,L., Watkins,D.K., Fryar,C.: Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant, *J Occup Environ Med* 39, 432-441 1997
9. Chrug A., Green F.H.Y.: *Pathology of occupational lung disease* Igaku-Shoin, New York, 1988.
10. Class P, Deghilage P, Brown RC.: Dustiness of Different High Temperature Insulation Wools and Refractory Ceramic Fibres. *Ann Occup Hyg* 2001 Jul;45(5):381-4
11. De Vuyst P, Dumortier, P., Swaen ,GMH.: Respiratory health effects of man-made vitreous (mineral) fibers, *Eur Respir J* 8, 2149-73, 1995
12. Drent M, Bomans PH, Van Suylen RJ, Lamers RJ, Bast A, Wouters EF. *Respiratory Medicine* 94(8): 815-820, 2000
13. Furst,A., Haro,RT., *Survay of metal carcinogenesis Prog. Exp. Tumor Res.* 1969. 12: 102-33

14. Hesterberg T.V., Miller W.C., Musselmann R.P., Kamstrup O., Hamilton R.D., Thevenaz P.: Biopersistence of Man-made Vitreous Fibers and Crocidolite Asbestos in the Rat Lung Following Inhalation. *Fundamental and Applied Toxicology* 29, 267-279 ,(1996)
15. Hunting,K.L., Welch,L.S.: Occupational exposure to dust and lung disease among sheet metal workers, *Brit J Ind Med* 50, 432-442 1993
16. International Agency for Research on Cancer Monographs on teh evaluation of carcinogenic risk to humans Man made mineral fibers and radon, Lyon:IARC, 43, 1988.
17. Jäckel, M., Kerényi, T.:Rostos porok légzőszervi hatásai (Környezeti ártalmak és a légzőrendszer IV. kötet, 58-60. 1994.)
18. Jäckel, M.,Kerényi, T., Voss, B., Wiethege, T.: Proliferációs markervizsgálatok tüdőben azbeszt és bazaltgyapot inhaláció után (Környezeti ártalmak és a légzőrendszer V. kötet, 80. 1995.)
19. Jäckel,M., Sáfrány,Á., Hargittai,P., Szacsy,M., Balla,M., Molnár,Zs., Kerényi.T.: A biosolubilitás és a bioperzisztencia szöveti következményei (Környezeti ártalmak és a légzőrendszer XI. kötet 115-124. 2001.ISBN 963 04 3904 2 Ö)
20. Kamstrup O, Davis JM, Guldberg M.: The Biopersistence and Pathogenicity of Man-made Vitreous Fibres After Short and Long-term Inhalation. *Ann Occup Hig.* 1998 Apr,42 (3):191-9
21. Kerényi, T., Jäckel, M., Voss, B., Müller, K-M.: A hörgőhám proliferatív elváltozásai azbeszt és azbesztpótló szerek porának hatására (Környezeti ártalmak és a légzőrendszer V. kötet, 94. 1995.)
22. Kerényi,T., Jäckel,M., Sáfrány,Á., Hargittai,P., Tóthné,K.,K., Csonka,F.: Üveggyapot tüdőkárosító hatásainak kísérletes vizsgálata (A környezeti ártalmak és a légzőrendszer VIII. 1998.93-96.)
23. Lemaire I, Dionne PG, Nadeau D, Dunnigan Rat lung reactivity to natural and man-made fibrous silicates following short-term exposure. *Environ Res.* 1989 Apr;48(2):193-210
24. Marczynski,B., Kerényi,T., Czuppon,AB., Marek,W., Bauer,X.: Increased incidence of DNA double strand breaks in lung and liver of rats after exposure to crocidolite asbestos fibres *Inhalation Toxicol* 1994,; 6: 395-406

25. Mc Donald JC: Mineral Fibre Persistence and Carcinogenicity. *Ind Health* 1998 Oct;36(4):372-5 *Pharmacol.*, 1: 397-430.. 1961.
26. Müller, KM.: Asbest-assoziierte pleuro-pulmonale Erkrankungen, *GBK Fortbild aktuell*, 1981; 59: 229-236
27. Nies,E.: Künstliche Mineralfasern-Toxikologie und Regulation in: *BIA Report Fasern- Tests zur Abschätzung der Biobestständigkeit und zum Verstaubungsverhalten*, Ed: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften 2/98 15-26. 1998
28. Rosenbruch,M.: Inhalation of amorphous silica: morphological and morphometric evaluation of lung associated lymph nodes in rats, *Exp Toxicol Pathol* 44, 10-14 1992
29. Searl A : A comparative study of the clearance of respirable para-aramid, chrysotile and glass fibres from rat lungs *Ann Occup Hyg.* 1997 Apr;41(2):217-33.
30. Whong WZ, Gao HG, Zhou G, Ong T. *J Toxicology and Environmental Health* 56(6): 397-404, 1999

10 Tudományos tevékenység

Szerkesztett könyvben cikk:

- Jäckel, M., Kerényi, T.:
Rostos porok légzőszervi hatásai
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer IV. kötet, 58-60. 1994.)
- Szathmáry, J., Jäckel, M., Kerényi, T.:
Környezeti faktorokkal kapcsolatba hozható időskori tüdőelváltozások
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer IV. kötet, 160-162. 1994.)
- Adamis, Z., Kerényi, T., Jäckel, M., Tátray, E., Ungváry, Gy.:
Azbeszt és azbesztpótló szerek gyulladáshoz vezető marker vizsgálata
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer IV. kötet, 4-6. 1994.)
- Kerényi T., Voss, B., Müller, K-M., Jäckel, M.:
Azbesztpor által előidézett hörgőelváltozások
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer IV. kötet, 69-72. 1994.)
- Kerényi, T., Jäckel, M., Voss, B., Müller, K-M.:
A hörgőhám proliferatív elváltozásai azbeszt és azbesztpótló szerek
porának hatására
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer V. kötet, 94. 1995.)
- Jäckel, M., Kerényi, T., Voss, B., Wiethé, T.:
Proliferációs markervizsgálatok tüdőben azbeszt és bazaltgyapot inhaláció
után
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer V. kötet, 80. 1995.)
- Jäckel, M., Kerényi, T., Voss, B., Wiethé, Th.:
A bronchusepithel reaktív proliferációja rostos porok kísérletes
instillációja után
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer VI. 67-71. 1996.)
- Kerényi, T., Voss, B., Grasbon, S., Jäckel, M., Müller, K-M.:
Krokidolit azbeszt hatása a savós hártályokra
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer VI. 88-92. 1996.)
- Kerényi, T., Jäckel, M., Voss, B., Müller, K.M.:
A tüdőszövetben felhalmozódó, rostos porok vizsgálata humán anyagon
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer VII. Eds: Szabó, T., Miriszlai, E.
43-47. 1997.)
- Jäckel, M., Kerényi, T., Cserba A.:
A tüdő és a pleura porbelégzéssel kapcsolatos tumorai

(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer VII. Eds: Szabó,T., Miriszlai,E.
25-27. 1997.)

Kerényi,T., Jäckel,M., Sáfrány,Á., Hargittai,P., Tóthné,K.,K., Csonka,F.:
Üveggyapot tüdőkárosító hatásainak kísérletes vizsgálata
(A környezeti ártalmak és a légzőrendszer VIII. 1998.93-96.)

Jäckel M., Kerényi T., Sáfrány Á., Hargittai P., Tóthné, Kiss K., Csonka F., Pott
F.
A hagyományos és biosolubilis üveggyapotok tüdőre gyakorolt hatásának
vizsgálata kísérleti állatokban (Környezeti ártalmak és a légzőrendszer IX.
48-53. 1999.)

Kerényi T., Jäckel M., Sáfrány Á., Hargittai P.:
A gumipor tüdő- és szövetkárosító hatásainak kísérletes vizsgálata
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer IX. 54-63. 1999.)

Jäckel,M., Sáfrány,Á., Hargittai,P., Szacsy,M., Balla,M., Molnár,Zs., Kerényi.T.:
A biosolubilitás és a bioperzisztencia szöveti következményei
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer XI. kötet 115-124. 2001.ISBN
963 04 3904 2 Ö)

Kerényi,T., Huszár, A., Sáfrány,Á., Hargittai,P., Mózsa,Sz., Korényi-Both A.,
Illyés,Gy., Jäckel,M.:
Szerves anyagokkal szennyezett homok morfológiai, elemösszetéti és
felületkémiái sajátosságai, valamint kísérletes tüdőhatásai
(Környezeti ártalmak és a légzőrendszer XI. kötet, 161-180. 2001.
2001.ISBN 963 04 3904 2 Ö)

Jäckel,M., Kerényi,T.:
Élvezeti szerek tüdőkárosító hatásai
(Környezeti Ártalmak és a Légzőrendszer XII. kötet, 117-122. Old. ISBN
9630439042Ö.)

Kerényi,T., Sáfrány,Á., Hargittai,A., Huszár,A., Korényi-Both,A., Jäckel,M.:
Szerves anyaggal szennyezett homok krónikus tüdőhatásai
(Környezeti Ártalmak és a Légzőrendszer XII. 193-203. Old. ISBN
9630439042Ö)

Kerényi,T., Adamis,Z., Jäckel,M.:
Perzisztens vegyi tényezők egészségkárosító hatásai
(Környezeti Ártalmak és a Légzőrendszer XIII. 191-200. old. ISBN
9630439042Ö)

Jäckel,M., Bartók,K., Abermann,G., Kerényi,T.:
Egységkárosító környezeti faktorok a honvédségi szolgálatban
(Környezeti Ártalmak és a Légzőrendszer XIII. 143-148. old. ISBN
9630439042Ö)

Kerényi,T., Hargitai,P., Jäckel,M., Sáfrány Á.:

Közlekedés –eredetű inhalált gumipor kimutatásának lehetősége a
tüdőszövetben
(Környezeti Ártalmak és a Légzőrendszer XIV. kötet 183-194. .ISBN
9630439042Ö)

Jäckel,M., Bartók,K., Kerényi,T.:
Exogén tüdőfibrosisok
(Környezeti Ártalmak és a Légzőrendszer XIV. kötet 119-125. ISBN
9630439042Ö)

Magyar nyelvű szakcikk

Kerényi, T., Voss, B., Jäckel, M., Müller, K-M.:
Ásványi rostok bronchuskárosító hatásainak összehasonlító kísérletes
vizsgálata
(Medicina Thoracalis, 49. 317-325. 1996.)

Tőkés,A-M., Krausz,J., Kulka,J., Jäckel,M., Kádár,A.:
Az osteopontin szerepe a mikrokalcifikációk kialakulásában
emlőkarcinómákban
(Orvosi Hetilap, 2002. 143.évfolyam, 31. szám, 1841-1846.)

Tenke,P., Riedl,C., Sticker,D., Jäckel,M., Nagy,E., Bálint,P.:
A heparinos felületkezelés megakadályozza a biofilm képződését a húgyúti
idegentestek felszínén
(Magyar Urológia, XV. Évfolyam, 3. Szám (2003) 172-181. Old)

Lakatos, P., Halász, J., Keresztes, K., Fuszek,P., Jäckel,M., Poros,A., Morvay,K.,
Lakatos,L.:
A familiáris adenomatosus polyposisról egy eset kapcsán
(Orvosi Hetilap, 2004. 145. évfolyam, 15. szám, 813-817)

Papp, A., Tóth,J., Kerényi,T., Jäckel,M.:
A szilikonolaj extraocularis terjedéséről-egy eset kapcsán
(Szemészet, 141. Évf. (2004) 365-369)

Follmann,P., Jäckel,M., Soós G., Dikstein,S.:
Szemcseppek különböző vivőanyagának hatása a cornea felszínének finom
szerkezetére (állatkísérletek)
(Szemészet, 141. Évf. (2004) 305-308)

Angol nyelvű szakcikk

Tőkés, A-M., Hortoványi,E., Kulka,J., Jäckel,M., Kerényi,T., Kádár,A.:

Tenascin expression and angiogenesis in breast cancers
(Path. Research and Practice,195.: 821-828 1999.IF: 1,163)

Adamis,Z., Kerényi,T., Honma,K., Jäckel,M., Tatrai,E., Ungvary,Gy.:
Study of inflammatory responses to crocidolite and basalt wool in the rat
lung
(Journal of Toxicology and Environmental Health Vol62. No5. March 9
2001 pp 409-415 IF: 1,009)

Jäckel,M., Distad,E.C., Simon,G.:
Altered Structure and Reduced Distensibility of arteries in Dahl Salt-
sensitive Rats
(Journal of Hypertension 2003; 21(2):311-319 IF:4,21)

Simon,G., Jäckel,M., Illyes,Gy.:
Altered Structure and Distensibility of Arteries in Salt-fed Rats
(Journal of Hypertension 2003; 21(1):137-143 IF: 4,21)

Simon,G., Jäckel,M., Illyes,Gy.:
Role of Angiotensin II, sympathetic stimulation and salt in the development
of structural vascular changes in the kidney of rats
(Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2003;30, 476-
481 IF: 1,424)

Simon,G., Jäckel,M.:
Development of structural vascular changes in salt-fed rats
(American Journal of Hypertension, 2003; 16:488-493. IF: 2,755)

Papp,A., Tóth,J., Kerényi,T., Jackel,M., Suveges,I.:
Silicone oil in the subarachnoidal space-a possible route to the brain?
(Pathol Res Pract. 2004;200(3):247-252)

Moldvay,J., Jackel,M., Bogos,K., Soltesz,I., Agocs,L., Kovacs,G., Schaff,Z.:
The Role of TTF-1 in Differentiating Primary and Metastatic Lung
Adenocarcinomas
(Pathol Oncol Res. 2004;10(2):85-8.)

Tenke,P., Jäckel,M., Nagy,E.:
Prevention and Treatment of Catheter-Associated Infections: Myth or
Reality?
EAU Update Series 2 (2004) 106-115.

Jäckel,M., Sáfrány,Á., Hargittai,P., Szőke,R., Pott,F., Kerényi,T.:
Lung effects of conventional and biosoluble glass fibers as asbestos
substitutes. An experimental study.
(AARMS, Vol. 4, No. 2 (2005)275-283)

Előadás

- Kerényi, T., Voss, B., Jäckel, M., Müller, K-M :
Azbeszt okozta kísérletes bronchuslaesiok
(Első Eurázsiai Orvostudományi Kongresszus, Győr, 1994.)
- Kerényi, T., Voss, B., Jäckel, M., Wiethage, T., Müller, K.M.:
Asbestos and man-made mineral fibers induced bronchial lesions
(XIII. National Congress of the Hungarian Society for Occupational
Health with International Participation,
Budapest, 1995. okt.4-6)
- Jäckel, M., Kerényi, T., Voss, B., Wiethage, T.,:
Bronchial epithel proliferation following instillation of asbestos and man-
made mineral fibers
(XIII. National Congress of the Hungarian Society for Occupational
Health with International Participation,
Budapest, 1995. okt.4-6)
- Kerényi, T., Voss, B., Jäckel, M., Müller, K-M.:
Asbestos and Man-made Mineral Fibers Induced Bronchial Remodelling
(XXI International Congress of the International Academy of Pathology
and 12th World Congress of
Academic and Environmental Pathology, Budapest, 1996. 10. 20-25.)
- Jäckel, M., Kerényi, T., Voss, B., Wiethage, Th.:
Proliferation of Bronchial Epithelium Induced by Mineral Fibers
(XXI International Congress of the International Academy of Pathology
and 12th World Congress of
Academic and Environmental Pathology, Budapest, 1996. 10. 20-25.)
- Kerényi, T., Jäckel, M., Voss, B., Grasbon, S.:
Asbestos induced mesothel lesions
(III. Fenno-Ugric Conference on Pulmonary Medicine, 11-12 June 1997
Hanasaari, Finland)
- Jäckel, M., Kerényi, T., Voss, B., Müller, K.M.:
Macrophag alveolitis and pulmonary fibrosis
(III. Fenno-Ugric Conference on Pulmonary Medicine, 11-12 June 1997
Hanasaari, Finland)
- M. Jäckel, T. Kerényi, B. Voss, T. Wiethage, K.M. Müller:
Bronchopathogenic effects of asbestos and some mineral fibre
(European Respiratory Society, Berlin, September 20-24, 1997.)
- Nádasy, G.L., Szekeres, M., Várbiró, Sz., Lóránt, M., Raffai, G., Tőkés, A.M.,
Jäckel, M., Kerényi, T.,
Dézsi, L., Székács, B., Monos, E.:

Preparation, in situ perfusion mapping, and microarteriography of intramural coronary resistance arteries of the rat (2nd FEPS Congress, Prague, 1999. Előadás)

- Papp,A., Tóth,J., Jäckel,M., Süveges,I.:
A possible method to verify the invasivity of silicon oil into ocular tissue
(The European Association for Vision and Eye Research 2000 Annual Meeting Palma de Mallorca 2000, October 4-7)
- Papp,A., Tóth,J., Kerényi,T., Jäckel,M., Süveges,I.:
Silikonöl im Subarachnoidalen Raum-Eine mögliche Zufahrt zum Gehirn?
(DOG Berlin, Sept. 29-Oct. 02 2001)
- Follmann,P., Jäckel,M., Soós,Gy., Dikstein,S.:
The effect of timolol maleate (human Merck production) and timolol maleate in a moisturizing vehicle on the corneal surface of rabbits
(The European Association for Vision and Eye Research, Alicante, Spain October 10-13 2001)
- Follmann,P., Jäckel,M., Soós,G., Dikstein,S.:
Reducing the Harmful Effect of Vehicles of Eye Drops
(The European Association for Vision and Eye Research, Alicante, Spain October 2-5 2002)
- Pápay,J., Jäckel,M., Moldvay,J.:
TTF-1 marker a primer és áttéti tüdő adenocarcinomák differenciál diagnosztikájában
(62. Pathologus Kongresszus, Budapest, 2003. Szeptember 25-27.)
- Jäckel,M., Moldvay,J., Bogos,K., Soltész,I., Agócs,L., Kovács,G., Schaff,Z.:
Thyroid transcription factor-1 a primer és metasztatikus tüdő-adenocarcinomák differenciáldiagnosztikájában
(62. Pathologus Kongresszus, Budapest, 2003. Szeptember 25-27.)
- Illyés,G., Kiss,R., Berta,M., Jäckel,M.:
A tüdő sikeresen kezelt carcinoid tumora
(V. Onkopulmonológiai és Kazuisztikai Fórum Budapest, 2003. December 5-6.)
- Jäckel,M., Kiss,E., Soltész,I., Tóth,T.:
Elsontosodó tüdőáttét alsó végtagi synoviális sarcoma esetében
(V. Onkopulmonológiai és Kazuisztikai Fórum Budapest, 2003. December 5-6.)
- Bagó,A., Vajda, A., Schweitzer,K., Jäckel,M., Baló-Banga,M.:
Juvenile xantogranuloma
(EADV Spring Symposium, Budapest, 2004. Április 30-május 1.)
- Jäckel,M., Danhauser,V., Bartók,K.:
Amiodarone okozta, gyorsan progrediáló tüdőfibrosis. Esetismertetés.

(Magyar Tüdőgyógyász Társaság 53. Nagygyűlése, Debrecen, 2004. Június 3-6.)

Jäckel,M.:

A gége carcinoid tumora. Esetismertetés.
(63. Pathologus Kongresszus, Siófok-Balatonszéplak, 2004. Szeptember 23-25)

Follmann,P., Jäckel,M., Soós,Gy., Dikstein,S.:

Reducing the harmful effect of various vehicles of eye drops on the superficial cells in the central parts of the rabbit cornea
(World Glaucoma Congress , Bécs, July 6-9 2005)

Jäckel,M.:

Gyógyszer-okozta tüdőfibrozisok. Esetismertetés
(63. Pathologus Kongresszus, Siófok-Balatonszéplak, 2004. Szeptember 23-25)

Bagó,A., Vajda, A., Schweitzer,K., Jäckel,M., Baló-Banga,M.:

Juvenile xantogranuloma
(DDG Congress, Drezda, 2005. Április 20-23.)

Angol nyelvű absztrakt

Kerényi,T., Voss,B., Jäckel, M., Wiethage, T., Müller, KM.:

Asbestos and man-made mineral fibers induced bronchial lesions
(Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine, 1995. 1(4) 370.)

Jäckel,M., Kerényi,T., Voss,B., Wiethage, T.:

Bronchial epithel proliferation following instillation of asbestos and man-made mineral fibers
(Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine, 1995. 1(4) 365.)

Kerényi,T., Voss,B., Jäckel,M., Müller, K-M.:

Asbestos and Man-made Mineral Fibers Induced Bronchial Remodelling
(Pathology International, Vol. 46. Suppl. 1. 262. 1996. IF: 0,83)

Jäckel, M., Kerényi,T., Voss,B., Wiethage,Th.:

Proliferation of Bronchial Epithelium Induced by Mineral Fibers
(Pathology International, Vol. 46. Suppl. 1. 261. 1996. IF: 0,83)

Bartók,K., Jäckel,M., Medzihradzky,L., Simon,L.:

Chronic obliteration of the celiac and superior mesenteric arteries in asymptomatic middle aged women
(Pathology Research and Practice, 193. 5-6. 392. 1997. IF: 1,116)

- M. Jäckel, T. Kerényi, B. Voss, T. Wiethage, K.M. Müller:
Bronchopathogenic effects of asbestos and some mineral fibre
(The European Respiratory Journal, vol. 10. 21. September, 1997. IF:
2,59)
- T. Kerényi, M. Jäckel, S. Grasbon, K.M: Müller:
Asbestos-related mesothel lesions
(The European Respiratory Journal, vol. 10. 365. September, 1997. IF:
2,59)
- Kerényi,T., Jäckel,M., Voss,B., Müller,K-M., Grasbon,S.:
Different types of asbestos induced focal mesothelial proliferation in rats
(Modern Pathology, Vol. 11, No. 1 January 1998, Page 176. IF: 3,241)
- Jäckel,M., Kerényi,T., Hortoványi,E., Tőkés,A-M., Győri,G., Kádár,A.:
Metastatic posttraumatic angiosarcoma of the bones
(Clinical and Experimental Pathology, Vol. 46, No.5-6. Page 282.)
- Hortoványi,E., Tőkés,A-M., Jäckel,M., Kerényi,T., Kádár,A.:
The relation of tenascin and angiogenesis in breast cancers
(Clinical and Experimental Pathology, Vol. 46, No.5-6. Page 303.)
- Tőkés,A-M., Hortoványi,E., Szentirmay,Z., Jäckel,M., Kerényi,T., Kádár,A.:
Examination on Tenascin distribution and DNA content in invasive ductal
breast carcinomas
(Clinical and Experimental Pathology, Vol. 46, No.5-6. Page 316.)
- Kerényi, T., Jäckel, M., Voss, B., Müller,K.M., Tóth,L.:
Lung damaging effects of different man-made mineral fibers (MMMMF)
(Clinical and Experimental Pathology, Vol. 46, No.5-6. Page 380.)
- Győrffy,H., Jäckel,M., Várkonyi,I.:
Idiopathic arterial and mesenchymal calcification of infancy
(Clinical and Experimental Pathology, Vol. 46, No.5-6. Page 322.)
- Jäckel,M., Kerényi,T., Pott,F., Kiss,T.K., Csonka,F., Sáfrány,Á., Hargittai,P.
Lung damaging effects of glasswool-fibers. An experimental study.
(European Respiratory Journal ERS Annual Congress, 1999. 212. IF: 2,59)
- Nádasy,G.L., Szekeres,M., Várbiro,Sz., Lóránt,M., Raffai,G., Tőkés,A.M.,
Jäckel,M., Kerényi,T.,
Dézsi,L., Székács,B., Monos,E.:
Preparation, in situ perfusion mapping, and microarteriography of
intramural coronary resistance arteries of the rat (Physiological Research
48(Suppl 1):S98, 1999)
- Nadasy,G.L., Varbiro,Sz., Acs,N., Szekacs,B., Lorant,M., Jäckel,M., Kerenyi,T.,
Monos,E.:
Intramural coronary resistance artery network remodeling in chronically
angiotensinII-infused female rats

(The Journal of Physiology (2000) 526P, pp 133P.

- Hortoványi,E., Tőkés,A-M., Várbíró,Sz., Illyés,Gy., Jäckel,M., Kerényi,T.:
Effect of ovariectomy and hormone replacement on the CX43 expression
of the vascular smooth muscle cells
(Journal of Submicroscopical Cytology and Pathology, 32(3)2000. Pg.
452.)
- Jäckel,M., Kerényi,T., Pállinger,É., Pálfalvi,J., Sáfrány,Á., Hargittai,P., Pott,F.:
Comparative study on lung effects of conventional and biosoluble glass
fibres
(Pathology International, Vol. 50. Suppl. October 2000 P-19-41 IF: 0,83)
- Kerényi,T., Jäckel,M., Hargittai,P., Sáfrány,Á., Pálfalvi,J., Voss,B.:
Lung damaging effect of rubber dust
(Pathology International, Vol. 50. Suppl. October 2000 P-19-43 IF: 0,83)
- Papp,A., Tóth,J., Jäckel,M., Süveges,I.:
A possible method to verify the invasivity of silicon oil into ocular tissue
(Ophthalmic Research Suppl. 2000 September, 2321 IF: 0,773)
- Kerényi,T., Jäckel,M., Szacszy,M., Molnár,Z., Balla,M., Voss,B.:
Lung effects and biosolubility of different glass fibres
(The European Respiratory Journal ERS Annual Congress . 446p. 2001.IF:
2,59)
- Papp,A., Tóth,J., Kerényi,T., Jäckel,M., Süveges,I.:
Silikonöl im Subarachnoidalen Raum-Eine mögliche Zufahrt zum Gehirn?
(Der Ophthalmologe Suppl.32; 98 136 Sept. 2001 IF: 0,536)
- Follmann,P., Jäckel,M., Soós,Gy., Dikstein,S.:
The effect of timolol maleate (human Merck production) and timolol
maleate in a moisturizing vehicle on the corneal surface of rabbits
(Ophthalmic Research Suppl.33;109 September, 2001 IF:0,773)
- Jäckel,M., Distad,E.C., Simon,G.:
Altered Structure and Reduced Distensibility of Carotid Artery in Dahl
Salt-sensitive Rats
(American Journal of Hypertension, April 2002 Vol. 15, No. 4, Part 2,
63A)
- Simon,G., Jäckel,M., Illyes,Gy.:
Structure of Arteries in Salt-fed Rats
(American Journal of Hypertension, April 2002 Vol. 15, No. 4, Part 2,
63A)
- Simon,G., Jäckel,M., Illyes,Gy.:
Time is an Independent Variable in the Development of Structural
Vascular Changes in Salt-fed Rats

(American Journal of Hypertension, April 2002 Vol. 15, No. 4, Part 2, 63A)

Jäckel,M., Sáfrány,Á., Hargittai,P., Kerényi,T.:

Lung effects of traffic-generated dust

(European Respiratory Journal, Vol. 20. Suppl. 38, Sept 2002 p:519s

IF:2,59

Follmann,P., Jäckel,M., Soós,G., Dikstein,S.:

Reducing the Harmful Effect of Vehicles of Eye Drops

(Ophthalmic Research, EVER 2002, page:84. IF:0,773)

Moldvay,J., Jäckel,M., Bogos,K., Soltész,I., Agócs,L., Kovács,G., Schaff,Zs.:

The role of TTF-1 in differentiating primary and metastatic lung adenocarcinomas

(Lung Cancer, Vol. 41. Suppl. 2. August 2003. S254)

Jäckel,M., Sáfrány,Á., Hargittai,P., Illyés,Gy., Kerényi,T.:

Lung damages after inhalation of organic substance-contaminated sand

(European Respiratory Journal, Vol. 22 Suppl. 45 September 2003)

Jäckel,M., Moldvay,J., Bogos,K., Soltész,I., Agócs,L., Kovács,G., Schaff,Zs.:

Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in the differential diagnosis of the primary and metastatic lung cancer. Our 4-year follow-up study

(Virchows Archiv Vol.447 No.2 August 2005 p. 312-313)