

UC Irvine

UC Irvine Previously Published Works

Title

Naming and classification of steroids and human stress ulcers. Articles of historic significance published by Hans Selye 70 years ago.

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/8ws049dm>

Journal

Orvosi Hetilap, 156(35)

ISSN

0030-6002

Authors

Szabó, Sándor
Gyires, Klára

Publication Date

2015-08-01

DOI

10.1556/650.2015.30251

Copyright Information

This work is made available under the terms of a Creative Commons Attribution-ShareAlike License, available at <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

Peer reviewed

A szteroidok elnevezése, felosztása és az emberi stresszfekélyek

Selye János 70 éve megjelent történelmi jelentőségű cikkei

Szabó Sándor dr.¹ ■ Gyires Klára dr.²

¹University of California–Irvine, School of Medicine, Departments of Pathology and Pharmacology, Irvine, CA, USA

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

Selye János (Hans Selye) nevét főleg a biológiai stresszreakcióval kapcsolatban ismerik világszerte, és még szakmai körökben is kevesen tudják, hogy Selye sok más felfedezést is tett: Selyét a szteroidok a stresszreakció miatt foglalkoztatták, hiszen tudta, hogy az adaptációs folyamatban a mellékvesekéreg hormonjai kulcsszerepet játszanak. Selye állította fel körülbelül 70 éve a szteroidok máig is ismert csoportosítását három tény alapján: a) a csoportnevek a szteroidokat termelő szervektől származnak (például a kortikoidok a mellékvesekéreg 'cortex'-ből, a tesztoid/anabolikus szteroidok a tesztiszból); b) logikus molekulaszervezeti képleteken alapultak (például az összes kortikoid 21 szénatomos pregnanszármazék); c) élettani hatásuk csoporton belül azonos. Külön hangsúlyozzuk, hogy a glükokortikoid és mineralokortikoid neveket is Selye vezette be a tudományos irodalomban, és ő fedezte fel ezek gátló hatását a gyulladáskialakulására állatmodellekben, körülbelül 8–10 évvel korábban, mint ezek klinikai alkalmazásáért egy gyakorló orvos megkapta a Nobel-díjat. Selye másik nagy, mintegy 70 éves felfedezése az emberi stresszfekélyek felismerése az akkor megjelenő klinikai esetek statisztikai értékelése alapján, például a rakétatámadások után, egy-két nap alatt nagyon megnőtt a fekélybetegek száma, és a londoni kórházakba perforált gyomor- vagy nyombélfekély miatt felvett betegek száma megsokszorozódott a második világháború alatt. Részben Selye-diákok és munkatársai kutatási eredményeiből tudjuk, hogy a dopamin nyombélfekély-kialakulás ellen véd, míg a TRH-nak és endogén opioidoknak centrális gastroprotektív hatása van. Tehát Selye János sokkal többet tett az orvostudományért és gyakorlatért, mint „csak” a stressz felfedezője. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(35), 1406–1414.

Kulcsszavak: stressz, szteroidok, glükokortikoidok, gyulladás, stresszfekély, gyomor- és nyombélfekély, ciszteamin, dopamin, TRH, β -endorfin

On the naming and classification of steroids as well as on human stress ulcers

Historic articles of Hans Selye 70 years ago

The name of Hans Selye is mostly known worldwide as the discoverer of stress reaction. Yet, he made numerous other seminal and clinically relevant discoveries. Namely, since he had a focused research on steroid hormones originating from the adrenal cortex that play a crucial role in stress response, he was the first who introduced about 70 years ago the first classification of steroids that is still valid nowadays. This is based on three objective facts: (a) the names of steroid groups are identical with their organ of origin (e.g., corticoids from the adrenal cortex, testoids/androgens from the testis); (b) chemical structures of the steroids are identical within a group (e.g., all corticoids have pregnane nucleus with 21 carbon atoms); and (c) the biological effects are homogenous within a group (e.g., all glucocorticoids exert catabolic effect, while androgens are anabolic). It should be emphasized that Selye also discovered in animal models the pro-inflammatory effect of mineralocorticoids and the anti-inflammatory properties of glucocorticoids, about 8–10 years before Nobel Prize was awarded to a physician for the first clinical use of adrenocorticotrop hormone and cortisone. Last, but not least, Selye was the first who recognized about 70 years ago the occurrence of stress ulcers in humans, based on clinical reports on the huge increase in the number of perforated gastric anti-duodenal ulcers during bombings of London in World War II. The subsequent ulcer research by Selye's former students and their contemporaries resulted in the recognition of anti-duodenal ulcer effect of dopamine, and the central gastroprotective actions of thyrotrop releasing hormone and endogenous opioids. Thus, Hans Selye made much more contributions to medical science and clinical practice than 'just' the discoverer of biologic stress response.

Keywords: stress, steroids, glucocorticoids, inflammation, stress ulcers, gastric and duodenal ulcers, cysteamine, dopamine, TRH, β -endorphin

Szabó, S., Gyires, K. [On the naming and classification of steroids as well as on human stress ulcers. Historic articles of Hans Selye 70 years ago]. Orv. Hetil., 2015, 156(35), 1406–1414.

(Beérkezett: 2015. június 2.; elfogadva: 2015. július 2.)

Rövidítések

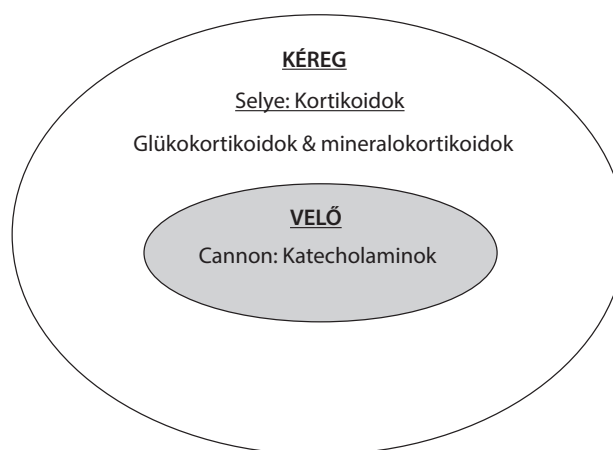
ACTH = adrenokortikotrop hormon; CGRP = calcitonin gene-related peptid; CRH = corticotropin-releasing hormon; CURE = Center for Ulcer Research and Education; DOK = dezoxikortikoszteron; icv. = intracerebroventricularis; NO = nitrogén-monoxid; PG = prosztaglandinok; TRH = thyreotrop releasing hormon

Selye János (Hans Selye) nevét főleg a biológiai stresszreakcióval kapcsolatban ismerik világszerte, és még szakmai körökben is kevesen tudják, hogy Selye sokkal több, a mai napig érvényes felfedezést tett, amelyeket részben a jelen cikkben kívánunk bemutatni. A montreali Selye Intézet egykori PhD-hallgatójaként (Sz. S.) fontosnak tartom megjegyezni, hogy Selye János is hibás volt abban, hogy a biológiai stresszreakcióval kapcsolatos felfedezése mellett az egyéb kutatási eredményeit – vagy szerénységéből, vagy csak azért, mert mindig az újabb és újabb felfedezéseivel volt elfoglalva (amelyekből bőven akadt az utolsó aktív éveig...) – nem nagyon hangoztatta. Selye 1982-ben, 75 éves korában halt meg Montrealban.

Az is kevésbé ismeretes, hogy Selye első közleménye a stresszreakcióról 1936-ban nem is tartalmazta a „stressz” szót [1], ezt csak az 1940-es évektől használta, és már az 1950-ben megjelent első monográfiája címében is szerepelt [2]. Az „általános adaptációs szindróma”, ahogy a stresszt kezdetben nevezték, meghatározása viszont nem sokat változott az évek folyamán és mindig hasonló volt ahhoz, amit Selye egyik utolsó könyvében, 1974-ben leírt: a stressz a szervezet nem specifikus válasza minden nagyobb igénybevétele esetén [3]. Nem specifikus, mert ugyanazok a hormonok (például ACTH, kortizol) szabadulnak fel nagyobb mennyiségben a legkülönbözőbb stresszorok (például hideg, meleg, nagy öröm vagy bánat) hatására, mivel az agyalapi mirigy és a mellékvesekéreg nem tud különbséget tenni ezen ingerek között – csak az agyunk egyéb területei. Ezt valójában a svéd társadalmi stresszfaktorokkal foglalkozó kutató, *Lenart Levi* írta le először, mint „pozitív” és „negatív” stresszorok [4], és Selye ezek után, 1974-ben és 1976-ban [3, 5] vezette be a „distress” és „eustress” (az eufória alapján) fogalmakat.

Selyét a szteroidok nyilván a stresszreakció miatt foglalkoztatták, hiszen kezdettől fogva tudta, hogy ebben az adaptációs folyamatban a mellékvesekéreg hormonjai kulcsszerepet játszanak. Valójában ebben is megnyilván-

nul Selye eredetisége, hiszen régebről is ismeretes volt a Cannon-féle vészreakció (az úgynevezett „fight or fly syndrome”) [6], de ezt a bostoni kutató csak a mellékveseléből származó katecholaminok, főleg az adrenalin felszabadulásával magyarázta. Selye viszont gyorsan felismerte, hogy a katecholaminok rövid felezési idejükkel csak rövid ideig képesek szerepet játszani a vész- és adaptációs folyamatokban, ellentétben a szteroidokkal, amelyek 2–3 óráig maradnak a keringésben – nem is szólva arról, hogy a kortikoidok számos egyéb hatással is rendelkeznek, így például a szív és vérkeringés mellett befolyásolják többek közt az anyagcserét és a gyulladást [5]. Ezért hangsúlyozta Selye, néha elég kiábrándultan [7], hogy ő elfogadta a mellékvesekéreg és -velő szerepét az adaptációs folyamatokban, ellentétben Cannonnal, aki élete végéig is csak az adrenalinról beszélt (1. ábra).



1. ábra

Mellékvese keresztmetszete: Selye János szervspecifikus stressz-konceptiójának és a szteroidok általa létrehozott nomenklatúrájának sematikus ábrázolása

A gyomor- és nyombéleróziókat és -fekélyeket („stressz-fekélyek”) is stresszreakció korai fázisában észlelte Selye a stressznek kitett kísérleti állatokban [1, 2], viszont az emberi stresszfekélyekre csak pár évvel később hívta fel a figyelmet [8]. Mivel ez utóbbi közleménye, mint a szteroidokkal foglalkozó történelmi cikkei, körülbelül 70 éve jelentek meg, szemlénk további részében csak ezekkel a témákkal foglalkozunk. Megemlítendő, hogy pontosan 70 évvel később, 2013-ban a Magyar Tudományos Akadémián rendeztünk egy visszatekintő szimpóziumot,

amelyen néhány még aktív Selye-diák és volt munkatárs is előadást tartott. Az emlékgyűlés angol nyelvű anyaga a közelmúltban jelent meg [9]. Sajnos, a 2013-as összejevetelen sokkal kevesebb Selye-tanítvány vett részt, mint az első Selye-stresszközlemény 50 éves évfordulóján rendezett szimpóziumunkon [10].

A szteroidok elnevezése és felosztása

A legtöbb szteroidhormon hatása ismeretes volt a stresszreakció felfedezése előtt, de Selye volt az első, aki úgy csoportosította és olyan neveket adott nekik, amelyek a mai napig ismeretesek. Valójában az ókori görög atléták voltak az elsők, akik az anabolikus (tesztoid) szteroidok hatását felismerték és tudatosan használták [11]. Persze akkor még nem voltak izolált tesztoszteronkészítmények, de a görög olimpiai versenyzők sokszor állati herét (*testis*) fogyasztottak nagyobb események előtt [11]. Mellékvesekéreg-kivonatokkal csak a XX. század elején kezdtek foglalkozni a kutatók és többen felismerték, hogy ezek adagolása kísérleti állatokban nagymértékben befolyásolja a vércukor-, nátrium- és káliumszintet. Mai tudásunk szerint az ismert molekulák közül elsőként a dezoxikortikoszteront (DOK) izolálták és használhatták állatkísérletekben. Selye az 1940-es évek elején a DOK nagy dózisu adagolásával reprodukálta patkányokon a különböző gyulladásos betegségeket, mint például a periarteritis nodosát, reumatikus gyulladásokat [12, 13]. A kortizont először Reichstein és Kendall izolálta, de biológiai hatásukat még az 1940-es évek közepén és végén sem ismerték fel, ennek ellenére osztottak az 1950-es Nobel-díjban az amerikai Mayo Klinika orvosával, dr. Philip Henchsel a reumatikus gyulladásos betegek sikeres kezeléséért ACTH-val és kortizonnal [14]. A Nobel Bizottság, sajnos, nem vette tudomásul (vagy csak azért, mert minden évben egy kategóriában legfeljebb három díjat adnak ki?), hogy Selye a mellékveséből származó szteroidok pro- és antiinflammatorikus hatásait állatokban már az 1940-es elején és közepén leírta [12, 13, 15, 16, 17, 18]. Tehát amit a Mayo Klinika orvosainak sikerült betegeken kimutatni 1948–49 körül, az – Selyét idézve – nem több, mint „*the next obvious step*” (a nyilvánvaló következő lépés) (Selye, H. Szabó, S. személyes közlés) az állatmodellel elért hasonló eredmények után...

Ezek alapján nyilván nem meglepő, hogy Selye körülbelül 70 éve állította fel a szteroidok máig is ismert és használatos csoportosítását [19, 20]. Sikerének egyik kulcsa, hogy a szteroidfelosztást (1. táblázat) a világ leg híresebb tudományos folyóirataiban (*Nature, Science, Endocrinology*) közölte [7, 19, 20], nyilván azért, mert a csoportosítás három tárgyilagos tényen és kutatáson alapuló felosztás volt:

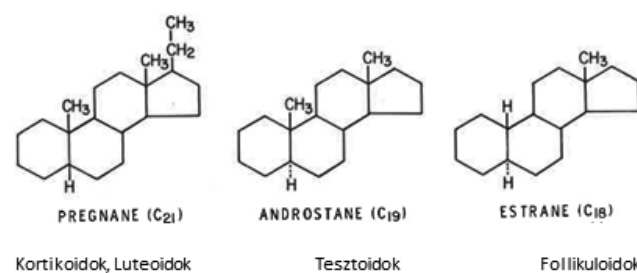
a) A csoportnevek a szteroidokat termelő szervektől származnak (például a kortikoidok a mellékvesekéreg 'cortex'-től).

1. táblázat | A szteroidok Selye szerinti (1943) és modern klasszifikációja

Selye – 1943	Modern
Kortikoidok	= Kortikoidok („kortikoszteroidok”)
Tesztoidok	= Androgének
Follikuloidok	= Ösztrogének
Luteoidok	= Progesztogének

b) Logikus molekulaszervezeti képleteken alapultak (például az összes kortikoid 21 szénatomos pregnanszarmazék) [21] (2. ábra).

c) Élettani hatásuk csoporton belül azonos.



2. ábra | Szteroidok elnevezése és felosztása a szerkezeti képletek alapján Selye szerint (1943)

Azt külön szeretnénk kihangsúlyozni, hogy a glükokortikoid és mineralokortikoid neveket is Selye találta ki és vezette be a tudományos irodalomban [19, 20]. Jóformán minden Selye-diák tudja (Selye, H. Szabó, S. személyes közlés), hogy Selye élete végéig nem értette, sőt amikor csak lehetett, tiltakozott, hogy miért beszélnek a klinikusok „szteroidokról”, amikor valójában glükokortikoidot adnak betegeiknek gyulladáscsökkentésre. Hiszen ilyen esetekben biztos nem adrogén vagy ösztrogén szteroidokra gondolnak... Az a nyelvi figyelmentség is nagyon zavarta, amikor „kortikoszteroidokról” beszélnek vagy írnak, hiszen itt a „szteroid” szó teljesen felesleges, mert az eredeti „kortikoid” ezt fedezi.

A Selye-féle szteroidfelosztás értékét nem csökkenti, hogy az évek során tesztoid helyett az „androgén”, illetve luteoid helyett a „progesztin”, „progesztogén” nevek használatosak (1. táblázat). A csoportosítás értékét viszont megerősíti, hogy a később előállított szintetikus szteroidok is ezekbe a csoportokba sorolhatók be. Talán nem felesleges hangsúlyozni, hogy mint mindenki az 1940-es években, Selye is csak a természetesen előforduló, endogén hormonszerű szteroidokat ismerte. Azt is hangsúlyozta, hogy patkányban a kortikoszteron, emberben a kortizol a fő glükokortikoid, valamint azt, hogy a kortizol felezési ideje körülbelül 3 óra, ellentétben a kortizonnal, ami csak mintegy 30 percig marad a vérkeringésben [2, 5]. A későbbi években viszont büszkén emlegette, hogy a szintetikus glükokortikoidok is beillettek az eredeti csoportosításokba, noha az 1950-ben elő-

2. táblázat Kortikoszteroidok gyulladásgátló, nátrium-visszatartó hatásainak és dózisainak összehasonlítása (Schimmer, B. P., Funder, J. W. alapján módosítva)

Vegyület	Relatív gyulladásgátló hatékonyság	Nátrium-visszatartó hatékonyság	Dózis (mg)
1. Rövid hatású			
Kortizol	1	1	20
Kortizon	0,8	0,8	25
2. Közepesen hosszú hatású			
Fludrokortizon	10	125	glükokortikoidként nem használatos
Prednizon	4	0,8	5
Prednizolon	4	0,8	5
6 α -Metilprednizolon	5	0,5	4
Triamcinolon	5	0	4
3. Hosszú hatású			
Betametazon	25	0	0,75
Dexametazon	25	0	0,75

állított és 1955-ben forgalmazott prednizon és prednizolon körülbelül ötször hatásosabb, mint a kortizol [22]. A még később gyártott dexametazon és triamcinolon nemcsak hogy sokkal hatásosabb glükokortikoid, mint a kortizol, hanem „tisztábbak” (ahogy Selye emlegette). Ezen azt értette, hogy csak glükokortikoid- és semmi mineralokortikoidhatásuk nincs, mivel ő sohasem titkolta, hogy a kétféle kortikoidhatás a természetes hormonoknál nem teljesen elválasztható, ugyanis a kortizolnak is van enyhe hatása az elektrolit-háztartásra, míg a DOK és az aldoszteron sem csak mineralokortikoidhatásokkal rendelkezik. Szerinte a triamcinolon a „legtisztább” glükokortikoid, ami főleg csak a szénhidrát-anyagcserére hat, nagyon erős katabolikus és gyulladásgátló hatással [5, 23]. A klinikumban nyilván ez utóbbi hatás miatt kiemelkedő fontosságú (2. táblázat).

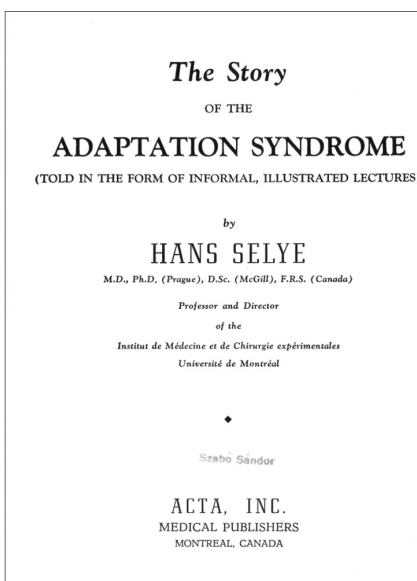
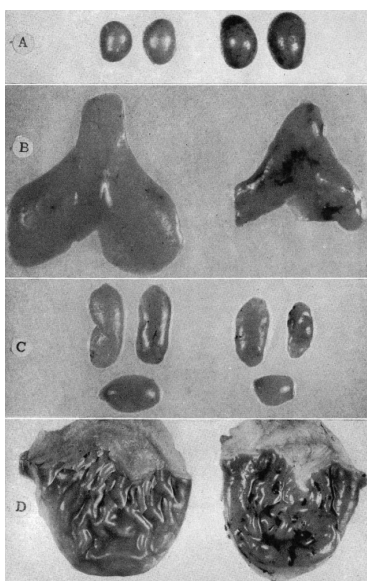
A szteroidok története nem lenne teljes, ha nem említünk meg, hogy Selye valójában „szteroidrajongónak” tartotta magát (Selye, H. Szabó, S. személyes közlés), és ezt az is bizonyítja, hogy már az 1930-as és 1940-es években összeállított egy többkötetes enciklopédiát a szteroidokról [24], és 1949-ben ő adta ki az első modern, tudományosan megalapozott endokrinológiai tankönyvet [25]. Ez nem csak egy rövid 'első szerelem' volt, mert többek között ő ismerte fel például a szteroidok anesztetikus hatását is, miután a progeszteron (tévedésből történő) intraperitoneális és iv. beadását követően a patkányok elaludtak [26]. Ez alapozta meg az iv. altatószerek bevezetését. Sőt még az 1970-es években is foglalkoztatták a szteroidok, hiszen akkor fedezte fel a katatoxikus szteroidokat [23, 27, 28, 29, 30, 31] és dolgozott ki tanítványaival egy egyszerűsített szteroidnomenklatúrát

[23]. Továbbá a szteroidokkal kapcsolatos széles körű ismeretek segítettek bennünket új felismerésekben, például az angiostaticus és angiogenicus szteroidok felfedezésében [32, 33].

Az emberi stresszfékélyek

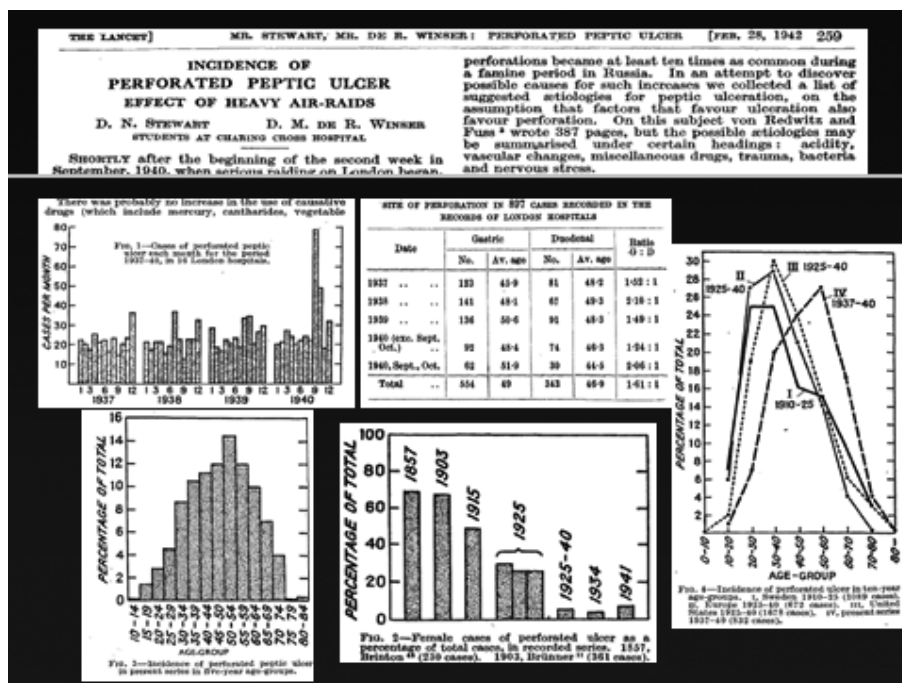
Selye már első adaptációs cikkében, 1936-ban leírt egy szindrómát, amit stressznek kitett patkányokon látott: a) vérbő és később megnagyobbodott mellékveséket; b) a lép, thymus és nyirokcsomók sorvadását; c) valamint bevérzett gyomoreróziókat és -fekélyeket [1]. Később ezeket fényképekkel (3. ábra) is illusztrálta [2, 34], jóformán minden, stresszel foglalkozó előadásában bemutatta, és mint a stresszreakció-morfológia triádja lett ismeretes a szakirodalomban [5, 7, 9]. De mivel Selye csak állatkísérletekkel foglalkozott, ezeket az elváltozásokat nem tudta betegeken is megfigyelni; viszont rengeteget olvasott, és amikor szembesült a II. világháború áldoztaival kapcsolatos adatokkal, főleg a londoni rakétatámadások után, gyorsan felismerte, hogy itt valójában „stresszfékélyekről” van szó [8]. Ezt az akkor megjelenő klinikai esetek statisztikai értékelésével bizonyította [35, 36, 37], például a rakétatámadások után, egy-két nap alatt nagyon megnőtt a fekélybetegek száma, és a londoni kórházakba perforált gyomor- vagy nyombélfekély miatt felvett betegek száma megsokszorozódott (4. ábra). Ezekből a közleményekből az is kitűnik, hogy a fekélyek többsége akut szövődmény volt [35, 36, 37].

Nyilvánvaló, hogy ezeket a nagyon gyorsan kialakuló gyomor- és nyombélfekélyeket, amelyek sok esetben perforációhoz vezettek, nem egy bakteriális fertőzés (például *H. pylori*) okozta, hanem a rettegés, a félelem, a feszültség a bombázások alatt az amúgy is részben éhező és félelemben élő londoni lakosságban. Ezért gondolja a legtöbb stresszkutató és sok gasztroenterológus is, hogy a *H. pylori*-nak szerepe van a fekélybetegségben – de nem okozza azt, hanem a gyógyulást késlelteti [38, 39, 40, 41, 42]. Ezt megerősíti az a tény is, hogy *H. pylori*-val senkinek sem sikerült igazolni Koch posztulátumát, ugyanis senki sem tudott kísérleti állatokban gyomor- vagy nyombélfekélyt előidézni ezzel a baktériummal, és nem is tudták visszaizolálni a megbetegedett állatokból. Heveny és idült gastritist okoz emberben is (mint azt Barry Marshall magán is tapasztalta), és bizonyos egérfajknál néhány állaton felületes gyomorerózió is kialakul, fekély nélkül [38, 43]. Tehát a Marshall–Warren-kutatócsoport munkássága minden elismerést megérdemel, hiszen a *H. pylori* az egyedüli baktérium, ami savas közegben is megél és szaporodik, gastritist és gyomorrákot okozhat, és késlelteti a stressz- vagy a nem szteroid gyulladásgátlók okozta fekélyek gyógyulását [38, 42]. Mint tudjuk, egy bakteriálisan fertőzött felületes seb sem gyógyul addig, amíg antibiotikummal nem kezeljük. Ennek viszont már ismert a molekuláris hatásmechanizmusa: mivel a *H. pylori* több proteolitikus enzimet tartalmaz, kimutattuk, hogy közös inkubáció alatt a fekély gyógyu-



3. ábra

A vészreakcióra jellemző triád Selye első nagyközönségnek írt könyvéből (címlap a jobb oldalon), ami 1952-ben Montrealban jelent meg. Az ábra bal oldalán egy kontroll és egy stresszelt patkány szervei: A mellékvesék, B thymus, C iliacalis nyiroksomók, D gyomornyálkahártya egészséges patkányból (balra), illetve 24 órás immobilizációt követő mentális stressznek kitett patkányból (jobbra). Jellemző a mellékvesék jelentős megnagyobbodása és vérbősége (következésképp a vörösbarna szín), a thymus és nyiroksomók nagymértékű atrofíája és a vérel fedett gyomorfeleké (jobbra)



4. ábra

A Selye által idézett egyik klinikai tanulmány (Stewart & Winsor, Lancet, 1942. febr. 28., 259–260.), ami mutatja a körülbelül háromszorosára nőtt perforált gyomor- és nyombélfelekéket Londonban, az 1941. szeptemberi-októberi bombázások alatt. Az is kitűnik, hogy a betegek többsége középkorú férfi volt (nők csak 10%-ban kerültek kórházba), és mintegy kétszer több gyomor-, mint nyombélfeleké volt

lásához fontos, főleg angiogén hatással rendelkező növekedési faktorok feldarabolódnak és biológiailag inaktív válnak [33, 38, 44, 45, 46].

A „stresszfeleké” témát tárgyalva meg kell említenünk, hogy Selye nem szerette ezt a kifejezést (Szabó, S. személyes közlés) és nem is igen használta [2, 3, 5], ugyanis azt hangoztatta, hogy nem kell egy felekét egy okozati tényezőről elnevezni, hiszen mind a stressz, mind a gyógy-

szer (például aszpirin, nagy dózisú glükokortikoid) okozta eróziók és felekék morfológiailag (makro- és mikroszkóposan) egymástól nem megkülönböztethetők. Ő inkább gyomor-, illetve nyombélfelekékről beszélt és írt, éppúgy, mint a XX. század egyik legnagyobb gastroenterológusa, Morton Grossman, aki a Kaliforniai Egyetem Los Angeles-i részlegén létesítette a máig fennálló „Center for Ulcer Research and Education” (CURE)

intézetet. *Selye* és *Grossman* is azt hangsúlyozta, hogy miért kell egy multifaktoriális/plurikauzális betegséget etiológiai faktorról elnevezni, mint például „peptikus fekély”, amikor már régóta tudjuk, hogy a pepszintúltergés a gyomorban nem az egyedüli oka ezeknek a betegségeknek [47, 48]. Ők inkább a lokalizáció alapján beszéltek fekélyekről, és ezt követték mi is, illetve a betegség komplexitását hangsúlyozva fekélybetegségről [49, 50, 51].

Mindezek a megszorítások nem csökkentik a stressz szerepét bizonyos fekélyek kialakulásában, hiszen épp a legújabb epidemiológiai tanulmányok bizonyítják, hogy éppúgy, mint a háborús katasztrófák, a modern társadalmi problémák és gyorsan átalakuló társadalmi rendszerek hatására – nyilván a megfelelő adaptációk hiányában – a gyomor- és nyombélfekélyes betegek száma gyorsan nő. Ezt bizonyítják a dél-afrikai események és Hongkong Kínához való visszacsatolása utáni adatok [52, 53, 54].

Központi mechanizmusok gastroduodenalis fekélyek kialakulásában és megelőzésében

Már a XIX. század két nagy patológusa a gyomor- és nyombélfekélyek agyi vs. lokális mechanizmusairól vitakozott: a berlini *Virchow* ezeket a fekélyeket helyi ischaemiának és fertőzéseknek tudta be, még a bécsi *Rokitansky* úgy vélte, hogy agyi mechanizmusok is szerepet játszanak [49]. A XX. század végére „már” tudtuk, hogy mindkettőjüknek igaza volt. Valójában *Selye* is hangoztatta, hogy nem ő fedezte fel a stresszreakciók folyamán kialakuló gastroduodenalis fekélyeket, hiszen tőle hallottam (Sz. S.) először a XIX. század óta ismeretes úgynevezett Curling-fekélyekről, amelyek súlyos égési sebektől szenvedő betegekben alakulnak ki, valamint az idegsebész *Cushing* által leírt súlyos gyomor- és nyombélfekélyekről agydaganatos betegekben [2, 49].

Központi molekuláris mechanizmusok a nyombélfekély keletkezésében

Ezeket a mechanizmusokat csak állatmodellekben tudtuk vizsgálni, mert fekélybetegekben „csak” azt tudjuk tanulmányozni, hogy miért aktív és miért nem gyógyul egy fekély. Az ulcushoz vezető mechanizmusokat, főleg ezek központi pályáit, csak megfelelő állatmodellekben lehet kutatni. A *Selye*-intézetben írtuk le először a patkányon nyombélfekélyt kiváltó vegyületeket – mint például a vegyiparban használt propionitrilt [55] – és az endogén, természetes ciszteamint [56]. A ciszteamin valójában a koenzim A egy része, és szerepet játszik a stresszreakciókban is fontos kinureninmediált folyamatokban [57]. A további hatásszerkezet-analízis során ismertük fel, hogy a nyombélfekélyt keltő anyagok hasonlóak a dopaminban szereplő etil-amin-lánchoz [58, 59]. Ezt követően mértük az endogén dopamin szintjét ciszteaminnal kezelt patkányok gyomor- és nyombélnyálka-

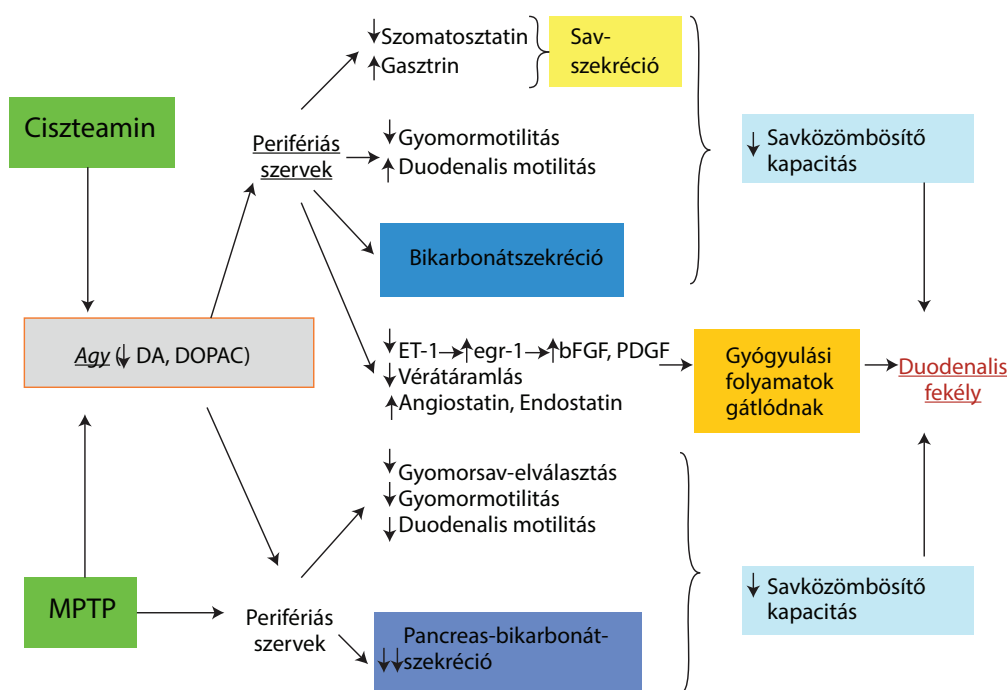
hártyájában, agyában, valamint egyéb szerveiben a kísérletes nyombélfekély kialakulása előtt. Kiderült, hogy 1–4 órán belül csökken a dopaminszint a patkány legtöbb perifériális szervében és a középagyban, főleg a corpus striatumban [60, 61], viszont a duodenalis eróziók és fekélyek csak 12–24 órán belül alakulnak ki. *Palkovits Miklós* a róla elnevezett „micro punch” technikával azt is kimutatta, hogy egyszeri ciszteamindózis 15–30 percen belül markánsan csökkenti a szomatosztatinszintet a paraventricularis nucleusban [62]. Az endogén dopamin meglepő szerepét a fekély kialakulásában farmakológiai kísérletekkel is megerősítettük, ugyanis a dopaminagonisták (például bromokriptin, lergotril, l-deprenil) kivédik a fekélyt, illetve serkentik a nyombélfekély gyógyulását, míg a dopaminantagonisták súlyosbítják a kísérletes fekélyeket [58, 61, 63].

A dopamin duodenalis fekélyben játszott fontos szerepét klinikai tanulmányok is megerősítették: kezeletlen Parkinson-kóros betegekben sokkal több a nyombélfekély, mint a lakosságban általában, viszont szkizofrénia során, amikor is a dopaminreceptorok túl érzékenyek, jóformán sohasem alakul ki gastroduodenalis fekély [58, 64, 65]. Mindezek alapján és más, itt nem részletezett, de máshol összefoglalt [66] kísérleti eredmények alapján állítottuk fel azt a fekélyhez vezető, főleg központipályamechanizmust, amit nagyrésztben a ciszteamin patkány-nyombél-moddellel sikerült többéves kutatómunkával felderíteni (5. ábra).

Központi gasztroprotekción és fekélyellenes mechanizmusok

Amikor 1979-ben egy másik volt *Selye*-PhD-diák, *André Robert* először írta le a prosztaglandinok (PG) okozta nagyon meglepő gyomorvédő („gastric cytoprotection”) hatást a különböző úgynevezett nekrotizáló anyagokkal szemben (például abszolút alkohol, 25% NaCl, 0,6 N HCl) [67] patkányokon, jóformán senki sem gondolta, hogy ebben a gyomornyálkahártya-laesiókat indukáló folyamatban központi mechanizmusok is szerepet játszhatnak. *Yvette Taché*, ki szintén *Selye*-tanítvány volt, igazolta, hogy a thyreotrop releasing hormon (TRH) a cisterna magnába vagy a motoros vagusmagba injicálva alacsony dózistartományban (0,5–1,5 ng) védőhatást fejt ki az alkohol okozta gyomornyálkahártya-károsodással szemben patkányokon [68]. Ezt követően számos neuropeptidről igazolták, hogy centrális bevitelt követően (oldalkamrákba, intracerebroventricularisan [icv.], cisterna magnába [ic.]) szintén gyomorvédő hatást fejt ki, így például adrenomedullin (ic.), amylin (icv.) peptid YY (ic.), opioid peptidek (β -endorfin, endomorfink [icv., ic]), amylin, melatonin, leptin, ghrelin, nociceptin, nocistatin (icv.), substance P (icv.) és angiotenzin II (icv.) [68, 69, 70, 71].

A centrálisan indukált hatás analízise során a következő kérdés vetődött fel: Hogyan jut a centrálisan indukált hatás a perifériára, a gyomornyálkahártyához? A kísérleti



5. ábra A ciszteamin- és dopaminergrendszerre neurotoxikus hatású MPTP indukálta gyomorfekély korai – fekélyt megelőző („pre-ulcer”) – stádiumának patogenezise
 bFGF = basic fibroblast growth factor; DA = dopamin; DOPAC = 3,4-dihydroxyphenylacetic acid; egr-1 = early growth response 1; ET-1 = endothelin 1; MPTP = 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; PDGF = platelet-derived growth factor

adatok arra utalnak, hogy a vagusideg alapvető szerepet játszik a centrális hatás perifériára történő mediálásában, ugyanis vagusátmetzés, illetve az antikolinerg atropin-előkezelés megszüntette vagy csökkentette a centrálisan iniciált neuropeptidok többségének gyomorvédő hatását [68, 69, 70, 71]. A vagus aktiválása a gyomormucosa területén számos, a mucosalis védelemben szerepet játszó endogén vegyület felszabadulását eredményezi. Biokémiai és farmakológiai vizsgálatok bizonyították, hogy a vagusideg stimulációja hatására fokozódik patkánygyomorban a prosztaglandin- (PG-) felszabadulás [72]. Továbbá igazolták, hogy PG-k mellett nitrogén-monoxid (NO) [73] is felszabadul, és aktiválódik a kapszaicin-szenzitív afferens idegek efferens funkciója, amelynek eredményeként a calcitonin gene-related peptid (CGRP) liberációja jön létre [74]. Mind a PG, mind a NO és a CGRP fokozza a mucosalis mikrocirkulációt, ami az alapja a fenti vegyületek gastroprotektív hatásának. Ugyanakkor a vagus aktiválása hisztaminfelszabadulás és következményes savelválasztás-fokozódás révén a laesiók kialakulását is indukálja. Azt, hogy a két hatás közül melyik fog dominálni, a protektív vagy az ulcerogén, a vagusefferensek aktivációjának mértéke határozza meg – egy enyhébb stimuláció, például kis dózisu TRH-analóggal, gátolja a mucosalis laesiók kialakulását, míg egy nagyobb aktivitásfokozódás, például nagyobb dózisu TRH-val ulcerogén hatású [75].

Érdekes összefüggések figyelhetők meg a stressz és a neuropeptidok vonatkozásában. Mint jól ismert, stressz hatására aktiválódik a hypothalamus-hipofízis-mellékve-

se tengely. Ennek kapcsán a hypothalamicus corticotropin-releasing hormon (CRH) hatására szabadul fel az adrenokortikotrop hormon (ACTH) a hipofízis elülső lebenyéből, amely a mellékvesekéregből glükokortikoidokat liberál (l. a korábbiakban!). Ugyanakkor az ACTH-ból endopeptidázok hatására különböző fragmentumok képződnek, többek között a β -endorfin [76]. A β -endorfin, mint kiemelkedő fontosságú endogén, opioid szerterágozó hatásokkal rendelkezik, ezek közül csak kettőt emelnénk ki: a fájdalomcsillapító és a gastroprotektív hatását (l. fenn!). A stressz hatására fellépő analgetikus hatás jól ismert, és a stressz hatására felszabaduló β -endorfin módosíthatja a stressz indukálta ulcerogén hatást. A folyamat komplexitását jellemzi, hogy az endogén opioidok modulálhatják számos centrális transzmitter, neuropeptid felszabadulását is. A fentiek is megerősítik a stressz komplex patofiziológiáját, aminek a végső célja a szervezet megváltozott körülményekhez történő adaptációja.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. S. a kézirat első részét, Gy. K. a központi gastroprotektív mechanizmusok részt írta. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Szabó Sándor ezúton is köszönetét fejezi ki azoknak a magyar kutató-orvosoknak és klinikusoknak, akik legalább pár hónapot, illetve néhány évet töltöttek bostoni, illetve kaliforniai laboratóriumában (például: Gyömbér Edit, Nagy Lajos, Náfrádi József, Ósápai Klára, Sándor Zsuzsa, Vattay Péter és Vincze Áron), valamint Mózsik Gyula professzornak a közösen szervezett tudományos szimpóziumokért és szerkesztett könyveikért.

Irodalom

- [1] Selye, H.: A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 1936, 138, 132.
- [2] Selye, H.: The physiology and pathology of exposure to stress. A treatise based on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation. ACTA, Inc., Medical Publishers, Montreal, 1950.
- [3] Selye, H.: Stress without distress. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1974.
- [4] Levi, L.: Society, stress and disease, Vol. 1. The psychosocial environment and psychosomatic diseases. Oxford Univ. Press, London, 1971.
- [5] Selye, H.: Stress in health and disease. Butterworth's Inc., Boston, 1976.
- [6] Cannon, W. B.: The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am. J. Physiol.*, 1914, 33, 356–372.
- [7] Szabo, S., Tache, Y., Somogyi, A.: The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief „Letter” to the Editor of *Nature*. *Stress*, 2012, 15(5), 472–478.
- [8] Selye, H.: Perforated peptic ulcer during air-raid. *Lancet*, 1943, 241(6234), 252.
- [9] Somogyi, A., Szabo, S.: Foreword to the proceedings of the “Selye Symposium – 2013”, held at the Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary, May 8, 2013. *Ideggyogy. Sz.*, 2014, 67(3–4), 77–127.
- [10] Szabo, S.: Half of century of stress research: A tribute to Hans Selye by his students and associates. *Experientia*, 1985, 41(5), 559–578.
- [11] History of steroids. <http://www.steroid.com/History-of-Steroids.php>
- [12] Selye, H., Dosne, C.: Changes produced by desoxycorticosterone overdosage in the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol.*, 1940, 44, 165.
- [13] Selye, H.: Production of nephrosclerosis by overdosage with desoxycorticosterone acetate. *Can. Med. Ass. J.* 1942, 47(6), 515–519.
- [14] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1950/
- [15] Selye, H., Dosne, C.: Treatment of wound shock with corticosterone. *Lancet*, 1940, 236(6099), 70–71.
- [16] Selye, H., Dosne, C., Bassett, L., et al.: On the therapeutic value of adrenal cortical hormones in traumatic shock and allied conditions. *Can. Med. Ass. J.*, 1940, 43(1), 1–8.
- [17] Selye, H.: Relation of the adrenal cortex to arthritis. *Lancet*, 1946, 247(6408), 942.
- [18] Selye, H.: Factors influencing the production of cardio-vascular diseases by anterior pituitary and corticoid hormones. *Endocrinology*, 1946, 39, 71.
- [19] Selye, H.: Pharmacological classification of steroid hormones. *Nature*, 1941, 148, 84.
- [20] Selye, H.: An attempt at a natural classification of the steroids. *Nature*, 1943, 151, 662–663.
- [21] McKerns, K. W.: Steroid hormones and metabolism. Appleton-Century-Crofts, New York, 1969.
- [22] Prednisone. <http://en.wikipedia.org/wiki/Prednisone>
- [23] Selye, H.: Hormones and resistance. Springer-Verlag, New York, 1971.
- [24] Selye, H.: Encyclopedia of endocrinology. Section 1: Classified index of the steroid hormones and related compounds (4 vols.). A. W. Frank Publ. Co., Montreal, 1943.
- [25] Selye, H.: Textbook of endocrinology. ACTA Inc., Medical Publishers, Montreal, 1st ed., 1947; 2nd ed. 1949.
- [26] Selye, H.: The anesthetic effect of steroid hormones. *Am. J. Physiol.*, 1941, 133, 442.
- [27] Selye, H., Krajny, M., Savoie, L.: Digitoxin poisoning: prevention by spironolactone. *Science*, 1969, 164, 842.
- [28] Szabo, S., Selye, H., Mecs, I.: Effect of catatoxic steroids on the indomethacin and digitoxin intoxication in hamsters. [Katatoxikus steroidok hatása az indomethacin és digitoxin mérgezésre hörcsögökben.] *Kísérletes Orvostudomány*, 1971, 23(3), 316–320. [Hungarian]
- [29] Somogyi, A., Kovacs, K., Solymos, B., et al.: Suppression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-produced adrenal necrosis by steroids capable of inducing aryl hydrocarbon hydroxylase. *Life Sci.*, 1971, 10(22), 1261–1271.
- [30] Somogyi, A., Conney, A. H., Kuntzman, R., et al.: Protection against dimethylnitrosamine toxicity by pregnenolone-16 α -carbonitrile. *Nature*, 1972, 237(71), 61–63.
- [31] Szabo, S., Kovacs, K.: Catatoxic steroids. [A katatoxikus steroidokról.] *Orv. Hetil.*, 1972, 113(26), 1515–1518. [Hungarian]
- [32] Crum, R., Szabo, S., Folkman, J.: A new class of steroids inhibits angiogenesis in the presence of heparin or a heparin fragment. *Science*, 1985, 230(4732), 1375–1378.
- [33] Szabo, S., Shing, Y., Folkman, J., et al.: Angiogenesis and growth factors in ulcer healing. In: Fan, T. P., Kohn, E. C. (eds.): The new angiotherapy. Humana Press, New Jersey, 2001.
- [34] Selye, H.: The story of the adaption syndrome. ACTA Inc., Medical Publishers, Montreal, 1952.
- [35] Stewart, D. N., Winser, D. M.: Incidence of perforated peptic ulcer. Effect of heavy air-raids. *Lancet*, 1942, 239(6183), 259–261.
- [36] Riley, I. D.: Perforated peptic ulcer in war-time. *Lancet*, 1942, 240(6217), 485.
- [37] Spicer, C. C., Stewart, D. N., Winser, D. M.: Perforated peptic ulcer during the period of heavy air-raids. *Lancet*, 1944, 243(6279), 14.
- [38] Szabo, S.: Hans Selye 70 years later: Steroids, stress ulcers & H. Pylori. *Ideggyogy. Sz.*, 2014, 67(3–4), 85–88.
- [39] Marik, P. E., Vasu, T., Hirani, A., et al.: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2010, 38(11), 2222–2228.
- [40] Varga, M., Bittera, B., Láng, J., et al.: Significant decrease in prevalence of Helicobacter pylori and peptic ulcer disease over a 17-year period. *Z. Gastroenterol.*, 2012, 50, A-84.
- [41] Gisbert, J. P., Calvet, X.: Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 30, 791–815.
- [42] Kate, V., Ananthakrishnan, N., Tovey, F. I.: Is Helicobacter pylori infection the primary cause of duodenal ulceration or a secondary factor? A review of the evidence. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2013, 2013, Article ID 425840. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/425840>
- [43] Warren, J. R., Marshall, B.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983, 321(8336), 1273–1275.
- [44] Szabo, S., Shing, Y., Fox, J., et al.: Inactivation of basic fibroblast growth factor (bFGF) by gastric helicobacters and not by E. coli. *Gastroenterology*, 1994, 106, A190.
- [45] Sándor, Z., Vincze, A., Jádus, M., et al.: Effect of Vac+ and Vac– Helicobacter pylori supernatants on the bioactivity of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in vitro. *Gastroenterology*, 1996, 110(4), A249.
- [46] Vincze, A., Wyle, F. A., Domék, M. J., et al.: Helicobacter pylori supernatant interfere with growth and proliferative response of

- fibroblasts to bFGF and PDGF. *Gastroenterology*, 1996, *110*(4), A286.
- [47] *Selye, H.*: The pluricausal cardiopathies. Charles C. Thomas Publ., Springfield, 1961.
- [48] *Grossman, M. I.*: The need for non-breakthroughs in the study of peptic ulcer. *N. Engl. J. Med.*, 1969, *281*(1), 43–44.
- [49] *Szabo, S.*: Pathogenesis of duodenal ulcer disease. *Lab. Invest.*, 1984, *51*(2), 121–147.
- [50] *Szabo, S., Mózsik Gy.*: New pharmacology of ulcer disease. Elsevier, New York, 1987.
- [51] *Swabb, E. A., Szabo, S.*: Ulcer disease: investigation and basis for therapy. Marcel Dekker, Inc., New York, 1991.
- [52] Stress ulcer. http://en.wikipedia.org/wiki/Stress_ulcer
- [53] *Lam, S. K., Hui, W. M., Shiu, L. P., et al.*: Society stress and peptic ulcer perforation. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1995, *10*(5), 570–576.
- [54] *Szabo, S., Taché, Y.*: Neuroendocrinology of gastrointestinal ulceration. Plenum Publishing Corp., New York, 1995.
- [55] *Szabo, S., Selye, H.*: Duodenal ulcers produced by propionitril in rats. *Arch. Pathol.*, 1972, *93*(5), 389–391.
- [56] *Selye, H., Szabo, S.*: Experimental model for production of perforating duodenal ulcers by cysteamine in the rat. *Nature*, 1973, *244*(5416), 458–459.
- [57] *Vécsi, L., Horváth, Z., Tuka, B.*: Old and new neuroendocrine molecules: Somatostatin, cysteamine, pantethine and kynurenine. *Ideggyogy. Sz.*, 2014, *67*(3–4), 79–84.
- [58] *Szabo, S.*: Dopamine disorder in duodenal ulceration. *Lancet*, 1979, *314*(8148), 880–882.
- [59] *Szabo, S., Reynolds, E. S., Unger, S. H.*: Structure-activity relations between alkyl nucleophilic chemicals causing duodenal ulcer and adrenocortical necrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1982, *223*(1), 68–76.
- [60] *Szabo, S., Horner, H. C., Maull, H., et al.*: Biochemical changes in tissue catecholamines and serotonin in duodenal ulceration caused by cysteamine or propionitrile in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1987, *240*(3), 871–878.
- [61] *Horner, H. C., Szabo, S.*: Differential effect of changing central and peripheral catecholamine levels in cysteamine-induced duodenal ulcer in the rat. *Life Sci.*, 1981, *29*(23), 2437–2443.
- [62] *Palkovits, M., Brownstein, M. J., Eiden, L. E., et al.*: Selective depletion of somatostatin in rat brain by cysteamine. *Brain Res.*, 1982, *240*(1), 178–180.
- [63] *Szabo, S., Brown, A., Pihan, G., et al.*: Duodenal ulcer induced by MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1985, *180*(3), 567–571.
- [64] *Ozdemir, V., Jamal, M. M., et al.*: Cosegregation of gastrointestinal ulcers and schizophrenia in a large national inpatient discharge database: revisiting the “brain-gut axis” hypothesis in ulcer pathogenesis. *J. Investig. Med.*, 2007, *55*(6), 315–320.
- [65] *Reist, C., Mintz, J., Albers, L. J., et al.*: Second-generation anti-psychotic exposure and metabolic-related disorders in patients with schizophrenia: An observational pharmacoepidemiology study from 1998 to 2002. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2007, *27*(1), 46–51.
- [66] *Szabo, S., Chen, L., Deng, X., et al.*: Why gastrointestinal ulcers develop and do not heal? From new ulcerogenic chemicals to novel molecular mediators and ulcer genes. In: Mozsik, G. (ed.): Discoveries in gastroenterology: From basic research to clinical perspectives 1960–2005. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2006.
- [67] *Robert, A.*: Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*, 1979, *77*(4), 761–767.
- [68] *Taché, Y.*: Brainstem neuropeptides and vagal protection of the gastric mucosal against injury: role of prostaglandins, nitric oxide and calcitonin-gene related peptide in capsaicin afferents. *Curr. Med. Chem.*, 2012, *19*(1), 35–42.
- [69] *Gyires, K., Németh, J., Zádori, Z. S.*: Gastric mucosal protection and central nervous system. *Curr. Pharmaceut. Design*, 2013, *19*(1), 34–39.
- [70] *Gyires, K., Zádori, Z. S.*: Brain neuropeptides in gastric mucosal protection. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2014, *19*, 24–30.
- [71] *Gyires, K., Rónai, A. Z., Zádori, Z. S., et al.*: Angiotensin II-induced activation of central AT1 receptors exerts endocannabinoid-mediated gastroprotective effect in rats. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2014, *382*(2), 971–978.
- [72] *Singh, J.*: Prostaglandin release from rat stomach following vagal stimulation or administration of acetylcholine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1980, *65*(1), 39–48.
- [73] *Tanaka, T., Guth, P., Tache, Y.*: Role of nitric oxide in gastric hyperemia induced by central vagal stimulation. *Am. J. Physiol.*, 1993, *264*(2), G280–G284.
- [74] *Kato, K., Yang, H., Tache, Y.*: Role of peripheral capsaicin-sensitive neurons and CGRP in central vagally mediated gastroprotective effect of TRH. *Am. J. Physiol.*, 1994, *266*(5), R1610–R1614.
- [75] *Tache, Y., Yoneda, M.*: Central action of TRH to induce vagally mediated gastric cytoprotection and ulcer formation in rats. *J. Clin. Gastroenterology*, 1993, *17*(Suppl. 1), S58–S63.
- [76] *Schimmer, B. P., Funder, J. W.*: ACTH, adrenal steroids and pharmacology of adrenal cortex. In: Brunton, L. L., Chabner, B. A., Kollmann, B. C. (eds.): Goodman and Gilman’s The pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill Medical, New York, 2011.

(Szabó Sándor dr.,
UCI, Dept. of Pathology,
Health Sci. Rd., Irvine, CA 92697, USA
e-mail: ssszabo@uci.edu)