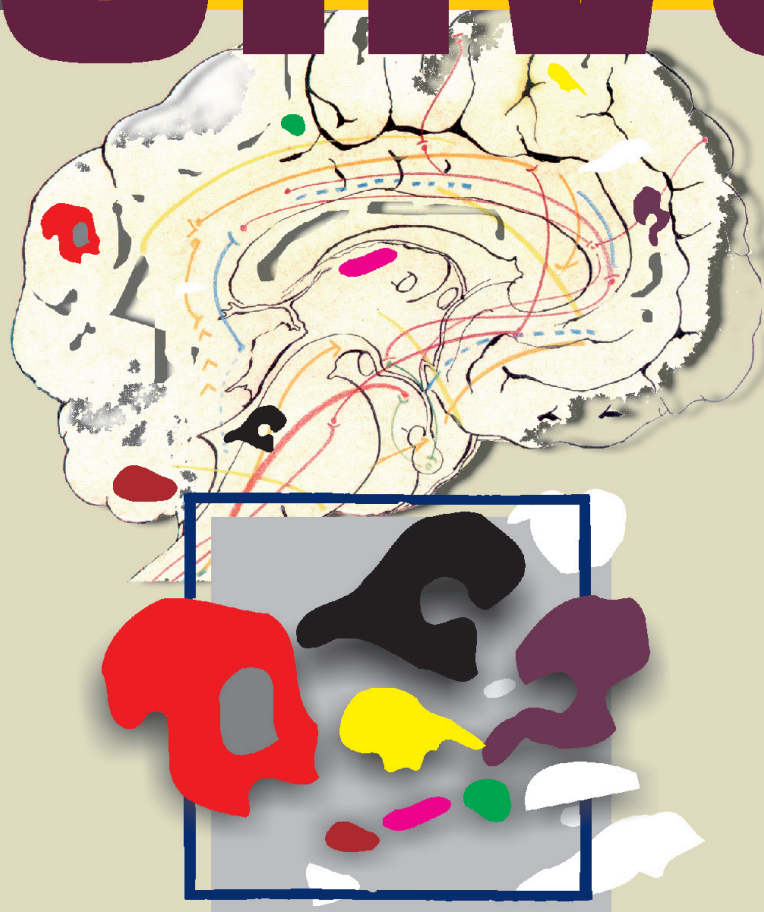


ORVOS-

KÉPZÉS



PhD Tudományos Napok 2009

- ▶ Az **izmok** nyújtás hatására bekövetkező **feszülésnövekedésének okai** és nagysága
- ▶ A **szerootonin** a központi idegrendszerben
- ▶ Az **immunológiai vizsgálatok** jelentősége a szisztémás **lupus erythematosus** prognózisának és aktivitásának megítélésében
- ▶ A **kalciummetabolizmus** jelentősége a **csontritkulás** és a **colorectalis daganat** patogenezisében
- ▶ Gasztroenterológiai betegségek **pszichometriai** vizsgálata
- ▶ A **diabetes mellitus microangiopathia** klinikai és laboratóriumi vizsgálata



FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla
merkely.bela@kardio.sote.hu

FŐSZERKESZTŐK

Gál János
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert
roblanger@hotmail.com

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Graduális képzés

Matolcsy András
matolcsy@korb1.sote.hu

PhD-képzés

Szél Ágoston
szel@ana2.sote.hu

Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós
szatmik@bel1.sote.hu

Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István
predadr@gmail.com

Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Magyar Pál, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Romics László, Rosivall László, Sóttonyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Livia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolása, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
Különszám
2009; LXXXIV. évfolyam, S2:53-132.

Orvosképzés Szerkesztőség:
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Munkatárs:

KROMPHOLCZ KATALIN
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefon: 210-4403

Fax: 210-0914, 459-1500/56471

Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

E-mail: info@semmelweiskiado.hu

orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Szerkesztő:

VINCZE JUDIT
vincze.judit@mail.datanet.hu

Kiadásért felel:

TANCOS LÁSZLÓ
tancos@mail.datanet.hu

Hirdetéssel kapcsolatos tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz!

Nyomdai előállítás:

Mester Nyomda

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális

képzés folyóirata

Különszám

2009; LXXXIV. évfolyam, S2:53-

Az

ORVOSKÉPZÉS

folyóirat

megrendelésével kapcsolatos
információ a lap végén olvasható!

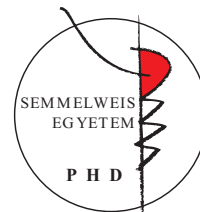
„PhD Tudományos Napok 2008”

A Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája
Tudományos Konferenciája

2009. március 30-31.

Semmelweis Egyetem, Nagyvárad téri Elméleti Tömb
(Budapest, VIII. Nagyvárad tér 4.)

A konferencia szervezője:
Diamond Congress Kft.



Tartalom / Contents

Szél Ágoston	PhD Napok – PhD Lapok 55
	PhD Tudományos Napok 2009 programja . . . 57
Tihanyi József	Az izmok nyújtás hatására bekövetkező feszülésnövekedésének okai és nagysága <i>The reasons and amount in enhancement of muscle tension due to muscle stretch</i> 67
Bagdy György	A szerotonin a központi idegrendszerben: kirándulás a neurobiológiától, genetikától a farmakológia, pszichiátria és neurológia felé <i>Central nervous system serotonin: from neurobiology and genetics towards pharmacology, psychiatry and neurology</i> 73
Gergely Péter	Az immunológiai vizsgálatok jelentősége a szisztémás lupus erythematosus prognózisának és aktivitásának megítélésében <i>The role of laboratory testing in the assessment of prognosis and activity of systemic lupus erythematosus</i> 93
Bácsi Krisztián Kósa János Balla Bernadett Lazáry Áron Takács István Nagy Zsolt Speer Gábor Lakatos Péter	A kalciummetabolizmus jelentősége a csontritkulás és a colorectalis daganat patogenezisében <i>Role of calcium metabolism in the pathogenesis of osteoporosis and colorectal cancer</i> 101
Kovács Zoltán	Gasztroenterológiai betegségek pszichometriai vizsgálata. Funkcionális és organikus zavarok összevetése <i>Psychometric examination of gastrointestinal diseases. Comparison of functional and organic disorders</i> 111
Somfai Gábor Márk	A diabetes mellitus microangiopathia klinikai és laboratóriumi vizsgálata <i>Clinical and laboratory assessment of diabetic microvascular complications</i> 121



DR. SZÉL ÁGOSTON
egyetemi tanár
PhD-képzésért felelős szerkesztő

PhD Napok – PhD Lapok

Kedves Olvasóink!

Önök ismét kezükben tarthatják az Orvostudományok PhD-különszámát, amelyet abból az alkalomból jelentetünk meg, hogy 2009-ben is megrendezzük a szokásos PhD Tudományos Napokat.

Több mint egy évtizede már annak, hogy a Semmelweis Egyetem Doktori Tanácsa egyik ülésén először felmerült egy PhD-konferencia gondolata. A kérdés úgy vetődött fel, hogy vajon szükségünk van-e egy olyan tudományos seregszemlére, amelynek során egyetemünk doktoranduszai és doktorjelöltjei bemutatathatják eredményeiket a Doktori Iskola nyilvánosságára előtt. Ma is jól emlékszem a kételyeket megfogalmazó állásfoglalásokra; „úgyse jön el senki, érdektelenségbe fullad a rendezvény”, „nem lesz aki megszervezze”, „nem lesz jelen az elvárhatóan magas minőség” stb., egyszóval „felesleges és kárba vész majd a fáradság”. Persze sokan védelmükbe vették az ötletet, és arra hivatkoztak, hogy hallgatóink egyszer végre megmutathatják, mit tudnak, és „hazai pályán” adhatnak számot eredményeikről, bárki összehasonlíthatja majd a Doktori Iskolák „termését”, a megmérettetés kicsiny kockázattal valósulhat meg, mégis éles konferenciaszituációban készülhetnek fel a kutatói lét egyik alaptevékenységét jelentő feladatra. Mint közismert, a vita eldőlt: „feltétlenül meg kell szerveznünk egy ilyen tudományos összejövetelt”. Így is történt, és azt követően újabb és újabb PhD Tudományos Napok szerveződtek, és ma már senkinek sem jut eszébe, hogy kétségbe vonja az akkori döntés helyességét.

Bár az elmúlt években a kételyek beigazolódtak, az előrevetített eredmények sem maradtak el. Tizenkét éve rendezük meg a PhD Tudományos Napokat, és minden évben meg kell küzdenünk a hallgatók és témavezetők érdektelenségével, az egyetemi közvélemény közömbösségével – rendezünk bár konferenciát húsvét előtt vagy hétköznapon, tavaszi szünetben vagy szorgalmi időszakban. A negatív hatások azonban nem tántorítottak el attól a meggyőződésemtől, hogy a PhD-hallgatók seregszemléje éppúgy egyetemi létünk integráns része, mint a TDK-konferencia vagy a Korányi Frigyes Tudományos Fórum. A nagyon sokszor rendkívül színvonalas előadások és elegáns prezentációk, vagy a pezsgő viták a poszterek körül és gyakran az előadóteremben is, mind ékes bizonyítékai annak, hogy jól döntöttünk annak idején.

Az érdeklődés fokozásának számos módját próbáltuk bevetni. Évek óta minden szekcióban díjakat osztunk, amelyek az apró ajándékoktól az értékes vásárlási utalványig vagy éppen digitális fényképezőgépig terjedhetnek. (Az ajándékokkal szponzoraink kedveskednek a szakmai zsűri által kiválasztott személyeknek.) Pár éve bevezettük, hogy a plenáris előadások megtartására az előző évi Kiváló PhD Oktató Díj kitüntetettjeit kérjük fel, sőt, a felkért előadók az Orvostudományokban a PhD Napok idején megjelenő közleménnyel is hozzájárulnak a rendezvény sikeréhez. (Mostani PhD-számunkban nemcsak ezen előadások közleményváltozatát olvashatják, hanem azon kiváló fokozatszerzőink felkért közleményeit is, akiknek munkásságát a Doktori Iskolák vezetői vagy a Doktori Tanács elnöke arra érdemesnek találta.) Viszonylag újkeletű az az egyelőre még csak ajánlásként megfogalmazott elvárás, hogy a konferencián minden első éves hallgató vegyen részt, de másodéveseknek legyen kötelező legalább poszterrel, harmadéveseknek pedig előadással szerepelni. Egyre több Doktori Iskolánkban terjed el ez a szemlélet, vagyis a PhD Napok nem pusztán a konferencia-részvételhez elengedhetetlen gyakorlat helyszíne, hanem egyben számonkérés is.

Nagy örömünkre szolgál, hogy a résztvevők között gyakran üdvözölhetjük hazai vagy éppen külföldi társegyetemek hallgatóit, sőt nem ritkán TDK-hallgatók is jelentkeznek, akiknek absztraktjait a minőség függvényében tudjuk elfogadni.

Az érdeklődést természetesen nem könnyű magas szinten tartani. A két nap alatt a klinikumtól a társadalomtudományig, a gyógyszerintantól a sporttudományig minden megjelenik, és senkitől sem várható el, hogy valamennyi téma iránt egyszerre mutasson hatalmas érdeklődést. Az egyes témákat a látogatottság mesterséges megnövelése érdekében sem szabad keverni (így is gyakran vagyunk kénytelenek túlságosan heterogén szekciókat szervezni). Végül is a részvételi hajlandóságot nem egy-egy szekcióra, hanem a teljes konferenciára nézve szoktuk vonatkoztatni, és így már nem is annyira lehangoló a helyzet, hiszen az átlagosan 30-as résztvevői létszámot 140-es nagyságrendű előadói és 2-300-as regisztrációs aktivitás kíséri. Ez már azt jelenti, hogy megéri a befektetett energia! A költségek (terembérlet, absztraktkötet, kávé, sütemény) tetemesek, néhány éve ezért felhagytunk a korábbi – egyébként igen népszerű – gyakorlattal, és beszünt-

tették a nyitónap estéjén szervezett fogadást. Ennek oka az, hogy a fogadás költségeit egyre nagyobb reprezentációs adóterhek sújtják, amelyek kigazdálkodására már nincsen módunk. Arra gondoltunk, hogy ha már rendelkezünk valamennyi felhasználható forrással, akkor inkább jutalmazzuk vele a kiváló előadókat, és ne a fogadásra összeseregglő, nem feltétlenül tudományos motívumoktól vezérelt „érdeklődőket”.

A nívós kiállítású plakáttal és a programfüzettel soha nem maradtunk adósok. Ezek a művek a Semmelweis Kiadó és a Diamond Congress Kft. szakértelmét dicsérik. A programfüzetben valamennyi prezentáció absztraktját közöljük, sőt Doktori Iskolaként is szerepeltetjük a résztvevők előadásait. Megítélésem szerint ez a költség sokkal jobban megtérül, mint a fogadásé, mivel a szerzők szívesen látják művüket kinyomtatva, az igazi érdeklődők pedig tényleg képet kaphatnak arról, hogy kollégáik milyen tartalmú és minőségű munkával lépnek az egyetem közvéleménye elé.

Ezen a helyen jegyzem meg, hogy évek óta személyesen fektetek jelentős energiát az előadási absztraktok és poszter-kivonatok korrekciójára. Nincsenek felemelő tapasztalataim, mivel stílus, nyelvezet és szakmai értékek tekintetében egyaránt rendkívül heregén a lektor elé táruló kép. Sajnos, a gyenge színvonalú művekért nemcsak a szerzők, hanem a témavezetők is felelősek. Sokszor támad bennem az a benyomás, hogy a benyújtott művek bizony nem mentek át a kutatóhely belső szűrőjén, mert akkor kiküszöbölhették volna a tucatnyi értelmetlen mondatot és a rengeteg helyesírási hibát.

Talán ez a pont az, amikor érdemes eltöprengeni a doktori képzés egyik kulcskérdéséről. Mi a feladata a hallgatónak, és mi a témavezetőnek a képzés során? Szinte megindulása óta vagyok részese és hosszú ideje irányítója is a Semmelweis Egyetemen folyó tudósképzésnek, és világosan kirajzolódik két végletes és hibás értelmezés. A PhD-hallgató járjon kurzusokra, tanulmányozza a szakirodalmat, dolgozzon látástól vakulásig a laboratóriumban, majd írja meg a maga cikkeit és az értekezést is, és természetesen védje is meg a téziseit sikeresen – lehetőleg úgy, hogy még a vizsgabizottságot is maga állítja össze... Ezzel szemben – jóval ritkábban – van olyan hallgató is, akinek a munkáját szinte teljes egészében a témavezető végzi el, és csak olyan ártalmatlan részfeladatot kap, amely nem „veszélyezteti” a kísérletek sikerét. Tevékenységét érdemi konfliktusok és megrázkódtatások nélkül végzi – miközben előre kijelölt útvonalon halad.

Vegyisztza formában talán egyik véglet sem fordul elő, de akkor is elhibázott mindkettő, ha csak tendenciájában van jelen, mert éppen arra nem készíti fel a hallgatókat, amire kell. A fokozatszerzés alapvető követelménye a témavezető és az oktatók által birtokolt szakismeret átadása, amely a kurzusokon és a szakirodalom alapján lehetséges, és emellett olyan metodikai ismeretekre is szükség van, amelyek segítségével egy jól megfogalmazott kérdésből új tudományos felismerés, új tétel származhat. Mindezek betetőzéseként pedig a sikeres fokozatszerzőnek képesnek kell lennie az új ismereteket a tudományos közvélemény elé tárni és azokat megvédeni. Ezeket a készségeket azonban kizárólag a témavezetővel (gondoljunk csak a német „Doktorvater” kifejezésre!) való interaktív együttgondolkodás és együttműködés révén lehet megszerezni. A fokozatszerzés sem a témavezető által, sem pedig nélküle nem történhet meg.

Az Orvostudományok PhD-különszámában három kiváló témavezető egy-egy művét közöljük. Tihanyi professzor, aki nemcsak témavezető, hanem évekig a Sporttudományi Doktori Iskola vezetői tisztségét is betöltötte, az izommechanika izgalmas világába kalauzol el bennünket. Bagdy professzor igazi multidiszciplináris cikket közöl a szerotonin központi idegrendszerben betöltött szerepéről. „Kirándulása” egyaránt érinti a neurobiológia, a genetika, a farmakológia, a pszichiátria és a neurológia témakörét is. Gergely professzor műve egy újabb területre, a klinikai immunológia birodalmába vezet az Orvostudományok olvasóit, akik a legmodernebb ismeretek birtokába juthatnak a szisztémás lupus erythematosus nevű betegségről. Mindegyik közlemény ékes bizonyítéka annak, hogy szerzőjük méltán érdemelte ki a Kiváló PhD Oktató Kitüntetést.

Ezután három frissen avatott doktor közleményei következnek, akik doktori értekezésük anyagából merítették publikációik témáját. Kovács Zoltán a gastroenterológiai betegségek pszichoszomatikus vonatkozásait kutatja, és közleményében összehasonlítja a funkcionális és organikus zavarokat. Somfai Gábor Márk a diabeteses microangiopathia tanulmányozását tűzte ki célul, és a szemész nézőpontjából mutatja be a nagyjelentőségű kérdés aktuális kérdéseit. Bácsi Krisztián a kalciummetabolizmus fiatal szakértője, aki molekuláris biológiai, endokrinológiai és genetikai oldalról közelíti meg a választott kutatási témát. A közelmúltban felavatott doktorok cikkei alapján biztosak lehetünk abban, hogy tanáraikhoz méltóan maguk is hamarosan a mesterek sorába lépnek, és tovább viszik a stafétabotot.

Bízom abban, hogy a válogatásból olvasóink is kellő alapot találnak az előszóból kicsengő optimizmushoz, és jelen sorok írójával együtt vallják: a doktori képzés a ma egyetemének talán legdinamikusabban fejlődő és legsikeresebb vállalkozása. Abban is reménykedem, hogy olvasóim maguk is jó döntésnek tartják majd a PhD Konferencia bevezetésének és megtartásának gondolatát, különösen akkor, ha személyesen is ellátogatnak a Nagyvárad téri Elméleti Tömb Tanácstermébe március 30-án és 31-én, hogy meghallgassák a mesterek és a tanítványok prezentációit. Kívánom, hogy a 2009-es PhD Tudományos Napok az előző évek rendezvényeihez hasonlóan sikeres legyen és hozzásegítsen a jól értelmezett doktoranduszi-témavezetői viszony kialakulásához vagy annak megszilárdulásához.

Budapest, 2009. március 30.

Dr. Szél Ágoston
egyetemi tanár
a Doktori Tanács elnöke

Tudományos program

2009. MÁRCIUS 30. HÉTFŐ

08.00 – 8.10	Megnyitó <i>Dr. Tulassay Tivadar</i> egyetemi tanár, a Semmelweis Egyetem rektora, <i>Dr. Szél Ágoston</i> egyetemi tanár, a Semmelweis Egyetem Doktori Tanácsának elnöke
08.10 – 08.40	„Kiváló PhD Oktató”-díjas előadó <i>Dr. Tihanyi József</i> egyetemi tanár: Az izmok nyújtás hatására bekövetkező feszülésnövekedésének okai és nagysága
08.45 - 10.15	Előadások: E-I/1 - E-I/9
09.30 - 12.30	Poszterek: P-I/1 - P-I/10
10.15 - 10.35	Kávészünet
10.35 - 12.35	Előadások: E-II/1 - E-II/12
12.40 - 13.50	Előadások: E-III/1 - E-III/7
13.55 - 15.25	Előadások: E-IV/1 - E-IV/9
14.30 - 17.30	Poszterek: P-II/1 - P-II/11
15.25 - 15.45	Kávészünet
15.45 - 17.35	Előadások: E-V/1 - E-V/11

2009. MÁRCIUS 31. KEDD

08.00 – 08.30	„Kiváló PhD Oktató”-díjas előadó <i>Dr. Bagdy György</i> egyetemi tanár: A szerotonin a központi idegrendszerben: kirándulás a neurobiológiától, genetikától a farmakológia, pszichiátria és neurológia felé
08.35 - 10.25	Előadások: E-VI/1 - E-VI/11
10.00 - 11.30	Poszterek: P-III/1 - P-III/12
10.25 - 10.45	Kávészünet
10.45 - 12.15	Előadások: E-VII/1 - E-VII/9
12.20 - 13.30	Előadások: E-VIII/1 - E-VIII/7
13.35 - 14.45	Előadások: E-IX/1 - E-IX/7
14.30 - 16.00	Poszterek: P-IV/1 - P-IV/12
14.45 - 15.05	Kávészünet
15.05 - 16.55	Előadások: E-X/1 - E-X/11
17.00 - 17.30	„Kiváló PhD Oktató”-díjas előadó <i>Dr. Gergely Péter</i> egyetemi tanár: Immunológiai vizsgálatok jelentősége a szisztémás lupus erythematosus prognózisának és aktivitásának megítélésében
17.40 - 18.00	Zárszó, díjkiosztás

E-I ELŐADÁSSZEKCIÓ

Elnök: *Dr. Tihanyi József* egyetemi tanár

E-I/1.	<i>Sáfár Sándor</i> , Rácz Levente, Andreas Costa, Tihanyi József Semmelweis Egyetem, TSK, Biomechanika Tanszék, Budapest	Különböző kondíciókkal végrehajtott unilaterális és bilaterális kontrakciók összehasonlítása
E-I/2.	<i>Ureczky Dóra</i> ¹ , Váczi Gabriella ² Semmelweis Egyetem, Budapest, ¹ TSK, Biomechanika Tanszék, ² ÁOK, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet	A hat napos excentrikus edzés hatására létrejövő mikro-sérülések összefüggése a rostösszetétellel
E-I/3.	<i>Kiszela Kinga</i> , Bognár József Semmelweis Egyetem, TSK, Testnevelés-elmélet és Pedagógia Tanszék, Budapest	SN1 a testnevelő tanárképzésben a hiperaktivitás szempontjából
E-I/4.	<i>Velencei Attila</i> , Kovács Árpád, Szabó Attila, Szabó Tamás Nemzeti Utánpótlás-nevelési és Sportszolgáltató Intézet, Utánpótlás-nevelési Igazgatóság, Budapest	Társadalmi esélyek egy államilag támogatott sportprogramban részt vevők között
E-I/5.	Onyestyák Nikoletta Semmelweis Egyetem, TSK, Társadalomtudományi Tanszék, Budapest	Párt, állambiztonság és olimpia
E-I/6.	Dóczi Tamás Semmelweis Egyetem, TSK, Társadalomtudományi Tanszék, Budapest	Sportturizmus: A magyar társadalom tagjainak bekapcsolódási lehetőségei
E-I/7.	<i>Erika Koltai</i> , Zsófia Szabó, Sataro Goto, Csaba Nyakas, Zsolt Radák Research Institute of Sport Science, Faculty of Physical Education and Sport Science, Semmelweis University, Budapest	Age associated increase in SIRT1 and SIRT6 content attenuated by exercise in rat skeletal muscle

E-I/8.	Andrónyi Kristóf ¹ , Krakovits Gábor ² ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Ortopédiai Klinika, Budapest ² Szent János Kórház, Budapest	A térdízületben létrejövő mozgások értelmezése
E-I/9.	Ruisanchez Éva, Hunyor Réka, Órsy Petra Semmelweis Egyetem, ÁOK, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet, Budapest	Muszkarinos receptorok jelátviteli útjai a húgyhólyag simaizomzatában

E-II ELŐADÁSSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Bitter István egyetemi tanár

Tagok: Dr. Czobor Pál tudományos főmunkatárs és

Dr. Bódizs Róbert tudományos főmunkatárs

E-II/1.	Szeifert Lilla, Czira Mária Eszter Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Budapest	A depresszió és a mortalitás összefüggései vesetranszplantált betegek körében – prospektív kohort vizsgálat
E-II/2.	Petke Zsolt, Demetrovics Zsolt, Rácz József Semmelweis Egyetem, ETK, Addiktológia Tanszék, Budapest	Buprenorfin/naloxon szubsztitúciós terápiában kezelt opiátfüggők terápiás együttműködése
E-II/3.	Mészáros Ágnes, Bálint Sára, Komlósi Sarolta, Czobor Pál, Bitter István Semmelweis Egyetem, ÁOK, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest	Figyelmi működés ADHD-ban szenvedő felnőtteknél
E-II/4.	Varga Eszter Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs	A magasabb szintű mentalizációs készségek vizsgálata szkizofréniában
E-II/5.	Kulcsár Apollónia-Noémi Semmelweis Egyetem, Mentálhigiéné Intézet, Budapest	Segítőfoglalkozási szakemberek, megbotcsátásról alkotott felfogásának vizsgálata
E-II/6.	Pilling János Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Budapest	„Bánatában meghasad a szíve.” Megbetegedési és a halálózási arányok a gyász időszakában
E-II/7.	Vargáné Molnár Márta ^{1,2} , Novák Márta ² ¹ Eötvös Loránd Tudományegyetem, BGGYFK, Tanulásban akadályozottak pedagógiája Tanszéki Csoport, Budapest ² Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Budapest	Vesetranszplantált gyermekek kognitív képessége
E-II/8.	Robu Magda Semmelweis Egyetem, Mentálhigiéné Intézet, Budapest	A racionális-emocionális viselkedésterápia és az istenkép kapcsolata
E-II/9.	Balázs Máté Ádám ¹ , Plikó Bettina ¹ , Randy M. Page ² ¹ Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Szeged, ² Department of Health Science, Brigham Young University, Utah, USA	A tömegkommunikációval kapcsolatos tájékozottság jelentősége a serdülők dohányzásában és alkoholfogyasztásában
E-II/10.	Cserhádi Zoltán, Stauder Adrienne, Kopp Mária Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Budapest	Szubjektív testi tünetek és depressziós tünetek összefüggése a középkorú (45-64 éves) magyar népesség körében
E-II/11.	Kovács Ágnes Zsófia Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Budapest	Vesetranszplantált (Tx) és várólistás hemodializált (HD) betegek életminőségének (quality of life: QoL) vizsgálata
E-II/12.	Konkolj Thege Barna, Kopp Mária Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Budapest	Az élet értelmessége és a dohányzó státus. Egy hosszmetzeti vizsgálat eredményei

E-III ELŐADÁSSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Bagdy György egyetemi tanár

E-III/1.	Fekete Ádám ¹ , Vizi E. Szilveszter ¹ , Rózsa Balázs ¹ , Kovács J. Krisztina ² , Lendvai Balázs ¹ , Zelles Tibor ¹ MTA, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest, ¹ Farmakológia Osztály, ² Molekuláris Neuroendokrinológiai Labor	Az ischaemia korai, intracelluláris történéseinek vizsgálata
E-III/2.	Vigh Éva ¹ , Colombo Andrea ² , Benfenati Emilio ² , Håkansson Helen ³ , Berglund Marika ³ , Garai János ¹ ¹ Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Kórélettani és Gerontológiai Intézet, Pécs, ² Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Department of Environmental Health Sciences, Milano, ³ Karolinska Institute, Institute of Environmental Medicine, Stockholm	Perzisztens szerves vegyületek jelenlétének vizsgálata magyar anyatejmintákban
E-III/3.	Krepuska Miklós ¹ , Sótönyi Péter ¹ , Novák Csaba ¹ , Tarján Anna ² , Tekes Kornélia ² Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, ¹ Ér- és Szívsebészeti Klinika, ² Gyógyszerhatástani Intézet	A plazma nociceptin szintjének vizsgálata kardiovaszkuláris betegeken

E-III/4.	<i>Kiss Attila</i> Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged	A nitrogén-monoxid, a szuperoxid és a peroxinitrit szerepe a prekondicionálás és az exogén peroxinitrit antiarrhythmias hatásában altatott kutyamodellben
E-III/5.	<i>Fekete Katalin, Jakobik Viktória, Marosvölgyi Tamás, Decsi Tamás</i> Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs	Az n-3 hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak ellátottságának biomarkerei az intervenciók vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintése alapján
E-III/6.	<i>Bakk Mónika Laura¹, Hellinger Éva¹, Háda Viktor², Vastag Monika¹, Tihanyi Károly³</i> Richter Gedeon NyRt., Budapest, ¹ In Vitro Metabolizmus Kutató Laboratórium, ² Szerkezetkutatási Osztály, ³ Farmakológiai és Gyógyszerbiztonsági Kutató Főosztály	A fluor-szubsztitúció hatása az <i>in vitro</i> ADME paraméterek alakulására egy vegyületcsoport példáján
E-III/7.	<i>Hellinger Éva¹, Bakk Mónika Laura¹, Vastag Monika¹, Tihanyi Károly²</i> Richter Gedeon NyRt., Budapest, ¹ In Vitro Metabolizmus Kutató Laboratórium, Budapest, ² Farmakológiai és Gyógyszerbiztonsági Kutató Főosztály	Xenobiotikumok permeabilitásának predikciója a gyógyszerkutatás korai fázisában

E-IV ELŐADÁSSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Matolcsy András egyetemi tanár

E-IV/1.	<i>Balogh Zsófia¹, Reiniger Lilla¹, Csomor Judit¹, Szepesi Ágota¹, Balogh Anikó², Deák Linda¹, Rajnai Hajnalka¹, Gagyai Éva¹, Bödör Csaba¹, Matolcsy András¹</i> ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest, ² TÁRKI/Eötvös Loránd Tudományegyetem, TTK, Statisztika Tanszék, Budapest	A CLL pseudofolliculusok kromoszóma-aberrációinak jellemzése
E-IV/2.	<i>Balogh András, Pap Marianna, Szeberényi József</i> Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Orvosi Biológiai Intézet, Pécs	CREB foszforilációs helyek szerepe PC12 sejtek proliferációjában
E-IV/3.	<i>Lajkó Eszter^{1,3}, Lengyel József², Magyar Kálmán^{3,4}, Kóhidai László¹</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, ¹ Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, ² Központi Izotóp Labor, ³ Gyógyszerhatástani Intézet, ⁴ Magyar Tudományos Akadémia, Neurokémiai Kutatócsoport, Budapest	Deprenyl és származékainak hatása a sejtek letapadására. Impedancia mérésen alapuló adhézióvizsgálat adenokarcinoma sejtvonalakon (LM2, LM3)
E-IV/4.	<i>Meggyesi Nóra¹, Bors András¹, Szilvási Anikó¹, Halm Gabriella², Nahajevszky Sarolta², Lueff Sándor², Bátaí Árpád², Reményi Péter², Masszi Tamás², Tordai Attila¹, Andrikovics Hajnalka¹</i> ¹ Egyesített Szt. István Szt. László Kórház, Budapest Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest, ² Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály,	BCR-ABL kináz domén mutáció kimutatás high resolution melting analízissel imatinib rezisztens krónikus myeloid leukémiában
E-IV/5.	<i>Munkácsy Gyöngyi¹, Haraszti Réka^{*1}, Mihály Zsuzsa^{*1}, Tegze Bálint¹, Györffy Balázs²</i> ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ² MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest	A PSMB7 és TOP2B doxorubicin-rezisztenciában betöltött szerepének vizsgálata MCF7 mellrák sejteken
E-IV/6.	<i>Piros László¹, Nagy Péter², Kóbori László¹, Járny Jenő¹, Végső Gyula¹</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, ¹ Transzplantációs és Sebészeti Klinika, ² I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet	A poszttranszplantációs daganatok kockázatának csökkentését célzó klinikai és kísérletes kutatási terveink
E-IV/7.	<i>Tömböl Zsófia¹, Szabó Péter M.¹, Molnár Viktor², Likó István³, Patócs Attila⁴, Falus András², Rácz Károly¹, Igaz Péter¹</i> ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, ² Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, ³ Richter Gedeon Nyrt., Budapest, ⁴ MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest	Bioinformatikai vizsgálatok a mellékvesekéreg daganataiban I. Eltérő mikroRNS expressziós mintázatok ép mellékvesekéreg szövetekben, benignus és malignus daganatokban
E-IV/8.	<i>Szabó Péter M.¹, Tömböl Zsófia¹, Molnár Viktor², Likó István³, Patócs Attila⁴, Falus András², Rácz Károly¹, Igaz Péter¹</i> ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, II. sz. Belgyógyászati Klinika, ² Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, ³ Richter Gedeon Nyrt., Budapest, ⁴ MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest	Bioinformatikai vizsgálatok a mellékvesekéreg daganataiban. II. Transzkripció és poszt-transzkripció szabályozás alatt álló patogenetikai útvonalak azonosítása
E-IV/9.	<i>Butz Henriett¹, Likó István², Patócs Attila³, Rácz Károly¹</i> ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ² Richter Gedeon Nyrt., Budapest, ³ MTA-SE, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest	A nukleáris receptorok és kofaktorok szerepe mellékvesekéreg daganatok patogenezisében

E-V ELŐADÁSSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Rosivall László egyetemi tanár

E-V/1.	Kovács Miklós ¹ , Jakus Zoltán ¹ , Simon Edina ¹ , Clifford A. Lowell ² , Mócsai Attila ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest, ² Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, USA	Az Src-kinázok elengedhetetlenek az autoimmun arthritis kialakulásában
E-V/2.	Kertész Zsuzsanna, Györi Dávid, Mócsai Attila Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest	PLC2 szerepe az oszteoklasztok fejlődésében és jelátvitelében
E-V/3.	Enyedi Balázs Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest	Hidrogén-peroxid mérése az endoplazmás retikulumban
E-V/4.	Szanda Gergő ¹ , Spät András ^{1,2} ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest, ² MTA-SE Neurobiokémiai és Molekuláris Élettani Kutatócsoport, Budapest	A citoszol Mg ²⁺ jel hatása a mitokondrium Ca ²⁺ anyagcseréjére
E-V/5.	Péterfi Zsolt Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest	A Nox4 NADPH oxidáz működésének vizsgálata fibroblaszt sejtekben
E-V/6.	Komáromi Zsófia, Tretter László, Ádám Veronika Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Biokémiai Intézet, Neurobiokémiai Kutatócsoport, Budapest, Magyar Tudományos Akadémia, Szentágotthai Tudásközpont, Budapest	A Ca ²⁺ hatása a mitokondriális reaktív oxigén származék (ROS) képzésre
E-V/7.	Timár Csaba István, Vályi Nagy Anna, Ligeti Erzsébet Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest	A neutrofil granulocita újabb lehetséges extracelluláris baktériumölési mechanizmusa
E-V/8.	Lévay Magdolna Krisztina ¹ , Wei Jiang ² , Jeffrey Settleman ² , Ligeti Erzsébet ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest, ² Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School	PKC α és GSK-3 β foszforiláció hatása a p190RhoGAP működésére
E-V/9.	Gyöngyösi Norbert Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest	A reaktív oxigén szabadgyökök és a Ras szerepe a cirkadián ritmusban
E-V/10.	Németh Tamás ¹ , Szabó Marcell ¹ , Takashi Saito ² , Mócsai Attila ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest, ² Department of Molecular Genetics, Chiba University, Chiba, Japan	Az Fc-receptor γ -lánc intracelluláris tirozinjainak szerepe egér neutrofil granulocitákban
E-V/11.	Érsek Barbara Semmelweis Egyetem, ÁOK, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest	NO szabályozza a TNF T limfocitákra kifejtett hatását

E-VI ELŐADÁSSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Klebovich Imre egyetemi tanár

E-VI/1.	Sinkó Bálint ¹ , Kökösi József ¹ , Alex Avdeef ² , Takácsné Novák Krisztina ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, Budapest, GYTK, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, ² pION INC., Woburn, MA	Ceramid-analóg molekulák szintézise és alkalmazása PAMPA modellben
E-VI/2.	Pásztor Eszter, Csóka Gabriella, Klebovich Imre Semmelweis Egyetem, Budapest, GYTK, Gyógyszerészeti Intézet	In-situ gélesedő bioadhezív folyékony kúpok formulálási lehetőségei
E-VI/3.	Sebestyén Zita Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémiai Intézet, Budapest	Ionos és szubsztituátlan ciklodextrinek komplexképzési tulajdonságainak összehasonlítása
E-VI/4.	Laki Mónika ¹ , Hajdú Mária ¹ , Zahár Ákos ² , Szendrői Miklós ² , Klebovich Imre ¹ , Antal István ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, Budapest, GYTK, Gyógyszerészeti Intézet, ² ÁOK, Ortopédiai Klinika	Nyújtott hatóanyagleadású antibiotikum tartalmú hordozórendszerek vizsgálata
E-VI/5.	Sohajda Tamás ¹ , Béni Szabolcs ¹ , Varga Erzsébet ² , Iványi Róbert ² , Sente Lajos ² , Noszál Béla ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, Budapest, GYTK, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, ² Cyclolab Kft, Budapest	Aszpartám-ciklodextrin komplexek stabilitásának vizsgálata
E-VI/6.	Sedlák Éva Eötvös Loránd Tudományegyetem, Növényismereti Tanszék, Budapest, Semmelweis Egyetem, Budapest, GYTK, Farmakognóziás Intézet	Lignánok termeltetésének fokozása <i>Forsythia x intermedia</i> (aranyfa) sejtenyészetekben

E-VI/7.	<i>Kovács Kristóf</i> ¹ , Stampf György ¹ , Antal István ¹ , Klebovich Imre ¹ , Tölgyesi László ² , Ludányi Krisztina ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, GYTK, Gyógyszerészeti Intézet, Budapest, ² Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémiai Intézet, Elválasztástechnikai Kutató és Oktató Laboratórium	Antifungális szert tartalmazó parenterális készítmény stabilitás-vizsgálata és bomlástermékeinek szerkezet-azonosítása HPLC és HPLC-MS módszerrel
E-VI/8.	<i>Hevesi Tóth Barbara</i> ¹ , Blazics Balázs ¹ , Szarka Szabolcs ¹ , Houghton Peter ² , Kéry Ágnes ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, GYTK, Farmakognózia Intézet, Budapest ² King's College London, Pharmacognosy Research Laboratories, London	Az <i>Epilobii herba</i> fitoterápiás értékelése
E-VI/9.	<i>Kállai Nikolett</i> , Dredán Judit, Balogh Emese, Klebovich Imre, Antal István Semmelweis Egyetem, GYTK, Gyógyszerészeti Intézet, Budapest	Multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszerek kialakítása neutrális pelletmagok felhasználásával
E-VI/10.	<i>Takács Mária</i> ¹ , Simon András ² , Tóth Noémi ³ , Liktör-Busa Erika ³ , Báthori Mária ³ , Tóth Gábor ² , Gergely András ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, GYTK, Gyógyszerészeti Kémiai Intézet, Budapest ² Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Budapest, ³ Szegedi Tudományegyetem, Farmakognózia Intézet, Szeged	A <i>Serratula wolffii</i> és a <i>Silene viridiflora</i> minor ekdszteroid komponensei
E-VI/11.	<i>Szarka Szabolcs</i> ¹ , Héthelyi B. Éva ¹ , Inna N. Kuzovkina ² , Lemberkovics Éva ¹ , Szőke Éva ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, GYTK, Farmakognózia Intézet, Budapest ² Russian Academy of Science, Timiryazev Institute of Plant Physiology, Moscow	<i>Tagetes patula</i> L. hairy root klónok szelekciója GC-MS vizsgálati módszerekkel

E-VII

ELŐADÁSSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Nagy György egyetemi tanár

E-VII/1.	<i>Hangya Balázs</i> ¹ , Varga Viktor ¹ , Eröss Loránd ² , Entz László ^{2,3} , Fabó Dániel ^{2,3} , Tihanyi Benedek ¹ , Freund Tamás ¹ , Ulbert István ^{2,3,4} ¹ Magyar Tudományos Akadémia, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Celluláris és Hálózat Neurobiológiai Osztály, Budapest, ² Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest, ³ Magyar Tudományos Akadémia, Pszichológiai Kutatóintézet, Budapest, ⁴ Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai Kar, Budapest	Humán kérgi lassú hullámok terjedésének vizsgálata információelméleti módszerrel
E-VII/2.	<i>Pajer Krisztián</i> , Nógrádi Antal Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szemészeti Klinika, Neuromorfológiai Laboratórium	Sérült gerincvelői motoneuronok túlélése és regenerációja neuroektodermális összejtek transzplantációját követően
E-VII/3.	<i>Szabadfi Krisztina</i> Pécsi Tudományegyetem, TTK, Biológia Intézet, Kísérletes Állattani és Neurobiológiai Tanszék, Pécs	Urocortin-2 retinoprotektív szerepe mesterségesen indukált neurodegeneráció esetén patkányban: szövettani, immuncitokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatok
E-VII/4.	<i>Pentéleányi Klára</i> ¹ , Gál Anikó ¹ , Stefan Weiss ² , Douglas Friday ² , Molnár Mária Judit ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, Molekuláris Neurológiai Központ, Budapest ² Centogene GmbH, Rostock	Ataxia, oculomotoros apraxia 2 típusa (AOA2) hátterében talált új senataxin mutációk
E-VII/5.	<i>Lenkey Nóra</i> , Mike Árpád, Vizi E. Szilveszter Magyar Tudományos Akadémia, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest	Kiegészítés az antidepresszánsok hatásmechanizmusához: nátriumcsatorna gátlás
E-VII/6.	<i>Nagy András Dávid</i> , Kommedal Siri, Seomangal Karishma, Matkovits Attila, Csernus Valér Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Anatómiai Intézet, Pécs	Egy régi-új óramodell: a madár tobozmirigy
E-VII/7.	<i>Hagyó Krisztina</i> , Veres Amarilla, Fodor Eszter, Csákány Béla, Németh János Semmelweis Egyetem, ÁOK, Szemészeti Klinika, Budapest	Szezonális allergiás conjunctivitisben szenvedő betegek vizsgálata pollen szezonon kívül
E-VII/8.	<i>Tátrai Erika</i> ¹ , Borgulya Gábor ¹ , Fischer Eszter ¹ , Ranganathan Sudarshan ² , Ferencz Mária ¹ , Cabrera Debuc Delia ² , Somfai Gábor Márk ¹ , Salacz György ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Szemészeti Klinika (Mária utca), Budapest ² Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, USA	A macula rétegek korral összefüggő változásainak vizsgálata optikai koherencia tomográfia segítségével

E-VII/9.	Garas Anita Semmelweis Egyetem, ÁOK, Szemészeti Klinika, Budapest	Fourier-domain optikai koherencia tomográfia és scanning lézer polarimetria a glaucoma diagnosztikájában: a reprodukálhatóságok összehasonlítása
E-VIII ELŐADÁSSZEKCIÓ Elnök: Dr. Sasvári Mária egyetemi tanár		
E-VIII/1.	Zoller Rezső ^{1,2} , Molnár Miklós ^{1,2} , Novák Márta ^{1,2} , Mucsi István ^{1,2} Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, ¹ I. Sz. Belgyógyászati Klinika, ² Magatartástudományi intézet	Obstruktív alvási apnoés betegek éjszakai vérnyomásának akut változása CPAP kezelés hatására pulzus-transzidó mérésével
E-VIII/2.	Ágnes F. Semsei ¹ , Dániel Erdélyi ^{1,2} , Ildikó Ungvári ¹ , Edit Ccságoly ¹ , Márta Z. Hegyi ² , András Millinghoff ³ , Gábor Hullám ³ , Péter Antal ³ , András Falus ¹ , Gábor Kovács ² , Csaba Szalai ^{4,5} Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, ¹ Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, ² II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ³ Budapesti Műszaki Egyetem, VIK, Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest, ⁴ Heim Pál Gyermekkórház, Budapest, ⁵ Gyulladásbiológiai és Immungenomikai Kutatócsoport, Budapest	The role of ATP-binding cassette transporter polymorphisms on antracycline induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia
E-VIII/3.	Szilvási Anikó ¹ , Andrikovics Hajnalka ² , Pongrácz Endre ³ , Kalina Ákos ⁴ , Komlósi Zsolt ⁵ , Klein Izabella ⁶ , Tordai Attila ² ¹ Országos Vérellátó Szolgálat, Transzplantációs Immungenetikai Laboratórium, Budapest, ² Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Budapest, Állami Egészségügyi Központ, Budapest, ³ Ideggyógyászati Osztály, ⁴ Kardiológiai Osztály, ⁵ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Pulmonológiai Klinika, Budapest, ⁶ Magyar Tudományos Akadémia, Enzimológiai Intézet, Budapest	Az ABCG8 transzporter négy polimorfizmusának vizsgálata agyérbetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben szenvedő csoportokban
E-VIII/4.	Horváth Gabriella Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Anatómiai Intézet, Pécs	A hypophysis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) hatása a sejtülésre és a jelátviteli útvonalakra humán trophoblast sejtekben
E-VIII/5.	Lukács Krisztina ^{1,2} , Szatmári Ildikó ² , Körner Anna ¹ , Madácsy László ¹ , Hermann Róbert ^{2,3} ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ² Immungenomika Laboratórium, CellScreen Alkalmazott Kutatási Központ, ³ Immungenetika Laboratórium, Medicity Kutató Laboratóriumok, Turku Egyetem, Finnország	A PTPN22 gén C1858T polimorfizmusának összefüggése az 1-es típusú diabetesz klinikai manifesztációjával
E-VIII/6.	Varga Judit, Bátor Judit, Tarjányi Oktávia, Szeberényi József Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Orvosi Biológiai Intézet, Pécs	A Ras fehérje szerepe PC12 sejtek nitrogén-oxid indukálta apoptózisában
E-VIII/7.	Benkő Anita ¹ , Lazáry Judit ¹ , Molnár Eszter ^{1,2} , Gonda Xénia ^{1,3} , Juhász Gabriella ⁴ , Bagdy György ^{1,2,5} Semmelweis Egyetem, GYTK, Budapest, ¹ Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, ² Gyógyszerhatástani Intézet, ³ Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Budapest, ⁴ Neuroscience and Psychiatry Unit, School of Community Based Medicine, Faculty of Medical and Human Sciences, The University of Manchester, Manchester ⁵ MTA-SE Neuropszichofarmakológiai Munkacsoport, Budapest	A HTR _{1A} gén C(-1019)G funkcionális polimorfizmusának kapcsolata az impulzivitással

E-IX ELŐADÁSSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Horváth Csaba egyetemi docens

E-IX/1.	Kiss Mátyás ¹ , Kovács Sándor ¹ , Pápai Zsolt ¹ , Horti Ildikó ² Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, ¹ Transzplantációs és Sebészeti Klinika, ² Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet	A parciális májátültetés anatómiai alapjai
E-IX/2.	Benkő Tamás ¹ , Maximilian Bockhorn ² , Kóbori László ¹ , Cristoph Broelsch ² , Hauke Lang ² ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest, ² Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen, Deutschland	A vena hepatica szerepe a májregenerációban, illetve májműködésben kiterjesztett rezekciót követően

E-IX/3.	<i>Aladzsity István</i> ¹ , <i>Madách Krisztina</i> ² , <i>Szilágyi Ágnes</i> ¹ , <i>Laki Judit</i> ¹ , <i>Prohászka Zoltán</i> ¹ , <i>Füst György</i> ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, ¹ III. sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratórium, ² Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika	A 8.1 ősi haplotípus és a PAI-1 4G/5G polimorfizmus vizsgálata pneumónia eredetű szepszis betegek körében
E-IX/4.	<i>Lázár Zsófia</i> , <i>Őri Eszter</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Pulmonológiai Klinika, Budapest	A légúti ATP koncentráció egészségesebben és stabil állapotú asztmás betegekben
E-IX/5.	<i>Prókai Ágnes</i> ¹ , <i>Rosta Klára</i> ² , <i>Rusai Krisztina</i> ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, ¹ I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ² Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet	Az angiotenzin II hatása a Na ⁺ K ⁺ -ATPáz intracelluláris elhelyezkedésére diabéteszes patkány vesében
E-IX/6.	<i>Bánki Nóra Fanni</i> ¹ , <i>Prókai Ágnes</i> ¹ , <i>Rusai Krisztina</i> ¹ , <i>Vannay Ádám</i> ¹ , <i>Müller Veronika</i> ² , <i>Vér Ágota</i> ³ , <i>Wagner László</i> ⁴ , <i>Szabó Attila</i> ¹ , <i>Fekete Andrea</i> ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, ¹ I. sz. Gyermekklinika, ² Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, ³ Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, ⁴ Pécsi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs	A dehidroepiandrosteron (DHEA) kezelés és a kasztráció csökkenti a renális posztisztkémiai károsodást: a Na/K ATPáz és a HSP72 szerepe
E-IX/7.	<i>Cseh Áron</i> , <i>Szalay Balázs</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest	Hematokézia: allergiás bélgyulladás csecsemőkben?

E-X ELŐADÁSSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Merkely Béla egyetemi tanár

E-X/1.	<i>Hartmann András</i> , <i>Kocsis László</i> , <i>Mile Andrea</i> , <i>Eke András</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet, Budapest	Frontális agykérgi hemodinamikai idősorok keresztkorrelációs mintázata
E-X/2.	<i>Cselenyák Attila</i> , <i>Pankotai Eszter</i> , <i>Rátosi Orsolya</i> , <i>Lőrincz Judit</i> , <i>Lacza Zsombor</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Klinikai Kísérleti Kutató és Humán Élettani Intézet, Budapest	A mitokondriumok és a sejtdifferenciáltság szerepe iszkémiában károsodott szívizomsejtek megmentésében
E-X/3.	<i>Berta Balázs</i> , <i>Bárczi György</i> , <i>Becker Dávid</i> , <i>Fülöp Gábor</i> , <i>Páli Szabolcs</i> , <i>Szabó György</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Kardiológiai Központ, Budapest	A clopidogrel monoterápia vizsgálata percutan coronaria intervención átesett betegekben
E-X/4.	<i>Dénes Mónika</i> ¹ , <i>Kiss István</i> ² , <i>Lengyel Mária</i> ¹ ¹ Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest ² Fővárosi Szent Imre Kórház, Budapest	Izolált diastolés diszfunkció és hypervolaemia hemodializált betegekben
E-X/5.	<i>Kerekes Máté</i> ¹ , <i>Dézi László</i> ² , <i>Mihályi Csaba</i> ¹ , <i>Kollárovics Nóra</i> ¹ , <i>Sax Balázs</i> ¹ , <i>Túri Katalin</i> ¹ , <i>Merkely Béla</i> ¹ , <i>Kékesi Violetta</i> ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Kardiológiai Központ, Budapest ² Pécsi Tudományegyetem-Richter Gedeon Nyrt., Analgetikum Kutatólaboratórium, Pécs	Acetilkinin koronária konstriktor hatásának vizsgálata izolált patkányszíven
E-X/6.	<i>Túri Katalin</i> , <i>Szabó Hajnalka</i> , <i>Forgács Gábor</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Kardiológiai Központ, Budapest	A kalcium-ionofór ionomycin koronária tágító hatásának mechanizmusa
E-X/7.	<i>Sax Balázs</i> , <i>Fürjész Dóra</i> , <i>Ahres Abdelkrim</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Kardiológiai Központ, Budapest	A ghrelin hatásának vizsgálata izolált kutyakoronária arteriolákon
E-X/8.	<i>Becker Dávid</i> , <i>Bárczi György</i> , <i>Fülöp Gábor</i> , <i>Szabó György</i> , <i>Apor Atrid</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Kardiológia Központ, Budapest	Élet a stent thrombosis után
E-X/9.	<i>Fekete Katalin</i> , <i>Párkányi Adrienn</i> , <i>Ruisanchez Éva</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet, Budapest	Sztingolipid mediátorok hatásai az értónusra
E-X/10.	<i>Kis Éva</i> , <i>Cseppekál Orsolya</i> , <i>Cseh Annamária</i> , <i>Szabó Attila</i> , <i>Szabó Antal</i> , <i>Reusz György</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest	Fetuin-A és csontmarkerek szerepe az érfalrugalmasság meghatározásában uraemiás és vesetranszplantált gyermekeknel
E-X/11.	<i>Kapuvári Virág</i> Munkaügyi Kirendeltség, Balatonalmádi	The effect of myocardial infarction (MI) on cognitions concerning illness-health relation

P-I POSZTERSZEKCIÓ

Elnök: Dr. L. Kiss Anna egyetemi docens és Dr. Mócsai Attila egyetemi docens

P-I/1.	Szalai Bence, Várnai Péter, Hunyady László Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest	Transzaktiváció az AT ₁ -es angiotenzin receptor homodimerben – a konzervált DRY motívum szerepe
P-I/2.	Tóth Dániel, Várnai Péter Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest	A receptor internalizáció folyamatának térbeli és időbeli felbontása élő sejtekben
P-I/3.	Futosi Krisztina ¹ , Örfi László ³ , Kéri György ³ , Mócsai Attila ² , Vántus Tibor ¹ ¹ MTA-SE Pathobiokémiai Kutatócsoport, Budapest ² Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest ³ Vichem Kft.	Új gyulladásgátló vegyületek azonosítása primer humán fagocita-sejtes assay-rendszerek segítségével
P-I/4.	Győri Dávid, Jakus Zoltán, Mócsai Attila Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest	A DAP12 fehérje retrovirális rekonstrukciója oszteoklasztokban
P-I/5.	Vincze András ¹ , Veszprémi Béla ² , Kravják András ³ , Gömöri Éva ³ , Seress László ¹ , Ábrahám Hajnalka ¹ Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Pécs, ¹ Központi Elektronmikroszkópos Laboratórium, ² Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinika, ³ Patológiai Intézet	Mielinizáció immunhisztokémiai vizsgálata fejlődő emberi hippocampusban
P-I/6.	Molnár Dávid Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Human Morphology and Developmental Biology, Budapest	Origin and characterization of microglial cells in the avian central nervous system
P-I/7.	Halász Gergely, Doma Viktória, Lukáts Ákos, Szabó Arnold, Magyar Attila, Szél Ágoston Semmelweis Egyetem, ÁOK, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Budapest	In vitro organotipikus retina modell az M csapok fejlődésének vizsgálatára hőrcsőben
P-I/8.	Szabó Attila, Gogolak Péter, Varga Rita Éva, Rajnavölgyi Éva University of Debrecen, Medical- and Health Science Center, Institute of Immunology, Debrecen	The role of nucleotide recognizing intracellular sensors in dendritic cell signaling
P-I/9.	Bódi Ildikó Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Human Morphology and Developmental Biology, Budapest	Are there dendritic cells in the avian thymus?
P-I/10.	Tünde Simon ¹ , Ivett Jelinek ² , Valéria László ² , András Falus ² , Éva Rajnavölgyi ² University of Debrecen, Institute of Immunology, Debrecen Hungary	Detection and function of H4R in spleen derived dendritic cells

P-II POSZTERSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Hegedűs Katalin egyetemi adjunktus

Tagok: Dr. Kovács József egyetemi docens és Dr. Tomcsányi Teodóra egyetemi tanár

P-II/1.	Czira Mária Eszter Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Budapest	A malnutrició-gyulladás és a depresszió kapcsolata vesetranszplantáltakban
P-II/2.	Nikoletta Bódi ¹ , Helga Nagy ² , A. Mustafa ³ , Annamária Takáts ² , C.E. Myers ³ , Dániel Bereczki ² , M.A. Gluck ³ , Szabolcs Kéri ¹ Semmelweis University, Faculty of Medicine, Budapest, Hungary, ¹ Department of Psychiatry and Psychotherapy, ² Department of Neurology, ³ Center for Molecular and Behavioral Neuroscience, Rutgers University, Newark, USA	Reinforcement learning and personality traits in Parkinson's disease
P-II/3.	Mészáros Zsófia Semmelweis Egyetem, TSK, Sporttudományi Doktori Iskola, Budapest	A testi fejlődés, a tápláltsági állapot és a kardio-respiratorikus állóképesség különbségei általános iskolás fiúknál
P-II/4.	Bollók Sándor Magyar Hajózási Szakközépiskola és Szakiskola, Budapest	A szociális test normatív szerepe 17-19 éves fiataloknál
P-II/5.	Gyöngyvér Salavecz ¹ , Hynek Pikhart ² , Tarani Chandola ² , Martin Bobak ² , Michael Marmot ² , Nico Dragano ³ , Johannes Siegrist ³ , Mária Kopp ¹ ¹ Institute of Behavioral Sciences, Semmelweis University, Hungary, ² Department of Epidemiology and Public Health, University College London, United Kingdom, ³ Institute of Medical Sociology, Heinrich Heine University of Duesseldorf, Germany	Munkahelyi stressz és egészség kapcsolata Közép-Kelet és Nyugat-Európában
P-II/6.	Lindner Anett Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Budapest	Az alvás alatti periodikus lábmozgás-zavar összefüggése alvásparaméterekkel és kardiovaszkuláris rizikótényezőkkel vese-transzplantált betegcsoportban

P-II/7.	<i>Pilinszki Attila</i> Semmelweis Egyetem, Mentálhigiéné Intézet, Budapest	A mediáció helye és szerepe a hazai gyermekvédelemben
P-II/8.	<i>Fornádi Katalin, Lindner Anett Virág, Molnár Miklós Zsolt, Mucsi István, Novák Márta</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Budapest	Az alvás alatti periódikus lábmozgás zavar prevalenciája vesetranszplantált és dializált vesebetegek körében
P-II/9.	<i>Török Gábor</i> Semmelweis Egyetem, Mentálhigiéné Intézet, Budapest	Curriculumépítés, - fejlesztés és - kutatás a Semmelweis Egyetemen alapított és indított Lelkigondozó Szakirányú Továbbképzési szakon
P-II/10.	<i>Szabó Eszter</i> Semmelweis Egyetem TSK, Atlétika Tanszék, Budapest	Antropometriai és motoros tesztek 7-9 éves leány tanulóknaál
P-II/11.	<i>Gyömbér Noémi</i> Semmelweis Egyetem, TSK, Pszichológia Tanszék, Budapest	A tehetséggondozás terheléséletti és pszichológiai összefüggései

P-III POSZTERSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Antal István egyetemi docens és Dr. Kékesi Violetta egyetemi docens

P-III/1.	<i>Vigh Éva¹, Colombo Andrea², Benfenati Emilio², Håkansson Helen³, Berglund Marika³, Garai János¹</i> ¹ Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Kórélettani és Gerontológiai Intézet, Pécs, ² Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Department of Environmental Health Sciences, Milánó ³ Karolinska Institute, Institute of Environmental Medicine, Stockholm	Környezeti szennyezők expozíciójának rizikója a szoptatási időszak alatt
P-III/2.	<i>Dunai Andrea¹, Molnár Miklós Zsolt^{2,3}, Lázár Alpár³, Lindner Anett³, Fornádi Katalin⁴, Czira Mária³, Zoller Rezső³, Szentkirályi András³, Novák Márta³, Mucsi István^{1,3}</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, ¹ I. sz. Belgyógyászati Klinika, ² Transzplantációs és Sebészeti Klinika, ³ Magatartástudományi Intézet, ⁴ Neurológia Klinika	Az obstruktív alvási apnoe és a hipertónia kapcsolata vesetranszplantált betegekben
P-III/3.	<i>Pintér Alexandra¹, László Andrea¹, Studinger Péter¹, Horváth Tamás¹, Kádár Krisztina², Temesvári András², Szentpáli Zsófia², Kollai Márk¹</i> ¹ Semmelweis University, Institute of Human Physiology and Clinical Experimental Research, Budapest, ² Gottsegen György National Institute of Cardiology, Budapest	Impaired carotid artery elastic function in patients with Tetralogy of Fallot
P-III/4.	<i>Németh Ádám¹, Lenkey Zsófia¹, Ajtay Zénó¹, Horváth Iván¹, Illyés Miklós², Cziráki Attila¹</i> ¹ Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs, ² TensioClinic, Budapest	Endothel-diszfunkció vizsgálata stent implantáción átesett koszorúérbetegeken
P-III/5.	<i>Cserép Zsuzsanna¹, Tóth Attila¹, Losonczi Eszter², Balog Piroksa³, Tóth Roland⁴, Nagy András Csaba⁵, Székely Andrea³</i> ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Budapest, ² Szegedi Tudományegyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged, ³ Gottsegen György Kardiológiai Intézet, Budapest, ⁴ Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Pécs, ⁵ Uzsoki Kórház, Budapest	A mortalitással összefüggő tényezők bypass szívműtéten átesett betegekben - 7 éves utánkövetés
P-III/6.	<i>Veres Dániel, Voszka István, Békási Sándor, Herényi Levente, Módos Károly, Csík Gabriella, Fidy Judit</i> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Budapest	Porfirinek liposzómában való eloszlásának tanulmányozása „site”-szelektív fluoreszcencia spektroszkópiai módszerrel
P-III/7.	<i>Budai Livia¹, Pollreisz Ferenc¹, Ozohanics Olivér¹, Ludányi Krisztina², Drahos László¹, Vékey Károly¹</i> ¹ Magyar Tudományos Akadémia, Kémiai Kutatóközpont, Budapest, ² Semmelweis Egyetem, GYTK, Gyógyszerészeti Intézet, Budapest	Oligoszacharidok tömegspektrometriás analízise
P-III/8.	<i>Bányai Péter¹, Kuzovkina Inna², Kursinszki László¹, Kertesy Dóra¹, Szarka Szabolcs¹, Szőke Éva¹</i> ¹ Semmelweis Egyetem, GYTK, Farmakognózia Intézet, Budapest, ² Institute of Plant Physiology, Russian Academy of Sciences, Moscow	Géntranszformált <i>Rubia tinctorum</i> antrakinon komponenseinek vizsgálata kromatográfiai módszerekkel
P-III/9.	<i>Szente Virág, Zelkó Romána</i> Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár, Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, Budapest	Famotidin hatóanyagú polimer keverékek stabilitás- és kompatibilitás-vizsgálata pozitron annihilációs spektroszkópiával
P-III/10.	<i>Alberti Ágnes, Blazics Balázs, Szőke Éva, Kéry Ágnes</i> Semmelweis Egyetem, GYTK, Farmakognózia Intézet, Budapest	Kővirőzsa (<i>Sempervivum tectorum</i> L.) flavonoidjainak LC-DAD-MS/MS vizsgálata

P-III/11.	<i>Blazics Balázs</i> ¹ , Béni Szabolcs ² , Szőke Éva ¹ , Kéry Ágnes ¹ Semmelweis Egyetem, GYTK, Budapest, ¹ Farmakognózia Intézet, ² Gyógyszerészi Kémiai Intézet	Az <i>Euphrasia rostkoviana</i> antioxidáns fenoloid főkomponensének meghatározása LC-MS/MS módszerrel
P-III/12.	<i>Gergely Agócs</i> ¹ , Katalin Solymosi ² , Andrea Varga ³ , Péter Závodszky ³ , Judit Fidy ¹ , Szabolcs Osváth ¹ ¹ Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics and Radiation Biology, Semmelweis University, Budapest, ² Eötvös Loránd University, Department of Plant Anatomy, Eötvös Loránd University, Budapest, ³ Institute of Enzymology, Biological Research Center, Budapest	Regain Active Enzyme from Amyloid-Like Structure

P-IV POSZTERSZEKCIÓ

Elnök: Dr. Kulka Janina egyetemi tanár és Dr. Radák Zsolt egyetemi tanár

P-IV/1.	Nikolett Hart, Linda Sarga, Erika Koltai, Zsolt Radák Research Institute of Sport Science, Faculty of Physical Education and Sport Science, Semmelweis University, Budapest, Hungary	The effect of endurance exercise and SIRT activation on physiological performance on rats artificially selected to high or low running capacity
P-IV/2.	Balogh Zsófia ¹ , Viola Bardóczy ³ , Lautner Gergely ² , Szűcs Júlia ² , Gyurcsányi E. Róbert ² , Beata Komorowska ⁴ , Mészáros Tamás ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, ² Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, ³ Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Biokémia és Élelmiszertechnológia Tanszék, ⁴ Research Institute of Pomology and Floriculture, Skierniewice, Poland	Vírus burokfehérjék detektálása egyszálú oligonukleotidok –aptamerek alkalmazásával
P-IV/3.	<i>Csépányi-Kömi Roland</i> , Lázár Enikő, Sirokmány Gábor, Geiszt Miklós, Ligeti Erzsébet Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest	Az ARHGAP25 a neutrofil granulociták fagocitózisának egyik lehetséges szabályozója
P-IV/4.	Németh Tamás ¹ , Szabó Marcell ¹ , Jeffrey Settleman ² , Mócsai Attila ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest ² Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School, Charlestown, USA	A p190RhoGAP szerepének vizsgálata egér neutrofil granulocitákban
P-IV/5.	<i>Baghy Kornélia</i> ¹ , Nagy Péter ¹ , Renato V. Iozzo ² , Kovalszky Ilona ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest ² Department of Pathology, Anatomy, and Cell Biology, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA	A decorin szerepe a máj fibrogenézisében
P-IV/6.	<i>Harci Alexandra</i> , Tarjányi Oktávia, Berta Gergely, Ifj. Sétáló György, Szeberényi József Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Orvosi Biológia Intézet, Pécs	Proteaszómagátoló hatása az ERK1/2 és Src kinázok foszforilációjára és intracelluláris elhelyezkedésére PC12 sejtekben
P-IV/7.	Szőke Emese ¹ , Rencz Boglárka ² , Dudás Vajk ³ , Rung Árpád ³ , Zelles Tivadar ¹ Semmelweis Egyetem, FOK, Budapest, ¹ Orálbiológiai Tanszék, ² Gyermekfogászati és Fogszabályozási Klinika, ³ Leövey Klára Gimnázium és Szakközépiskola, Budapest	A rágás szerepe a szója táplálás hatására kialakuló parotis hipertrófiában/hiperpláziában
P-IV/8.	Tarjányi Oktávia, Harci Alexandra, Berta Gergely, Varga Judit, Ifj. Sétáló György, Szeberényi József Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Orvosi Biológiai Intézet, Pécs	Patkány feokromocitóma (PC12) sejtek jelátvitelének vizsgálata proteaszóma gátló (MG-132) és Src-inhibitorok (PP1, PP2) jelenlétében
P-IV/9.	Márk Ágnes, Nemes Karolina Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest	Galektin-1 expresszió vizsgálata Hodgkin-lymphomákban
P-IV/10.	<i>Dezső Katalin</i> ¹ , Halász Judit ² , Schaff Zsuzsa ² , Nagy Péter ¹ ¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, I. Sz Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, ² II. sz Patológiai Intézet	Egy potenciális új hepatoblastoma marker: DLK
P-IV/11.	<i>Zsuzsanna Dunai</i> , Ute Stemmer, Claudia Ramprecht, Elfriede Zenzmaier, Albin Hermetter Institute of Biochemistry, TU Graz, 8010 Graz, Austria	Toxic effects of oxidized phospholipids on cultured macrophages
P-IV/12.	<i>Szeri Flóra</i> , Iliás Attila, Pomozi Viola, Sarkadi Balázs, Váradai András MTA Szegedi Biológiai Központ, Enzimológiai Intézet, Budapest	A Drosophila Multidrug Resistance-associated Protein (DMRP) a humán MRP-k nagy kapacitású modellje

Az izmok nyújtás hatására bekövetkező feszülésnövekedésének okai és nagysága

The reasons and amount in enhancement of muscle tension due to muscle stretch

ÖSSZEFOGLALÁS Az aktív vázizom feszülése (erőkifejtése) nyújtás hatására megnövekszik és nagyobb lesz, mint a nyújtás kezdeti, illetve végső izomhosszon mért izometriás erő nagysága. A feszülés növekedés nagysága széles határok között változik. Az izolált és elektromosan stimulált izmok esetében nagyobb a különbség az izometriás és excentrikus erő közötti különbség, mint akaratlagos izomkontrakciók esetén. A feszülésnövekedés mértékét több tényező befolyásolja: az izom hossza, ahol a nyújtás kezdődött, a nyújtás sebessége, az izom nyújtást megelőző aktivációs szintje, a nyújtást megelőző izometriás kontrakció időbeli lefolyása stb. A cikk az eddigi kutatások legjelentősebb eredményeit foglalja, illetve hasonlítja össze.

KULCSSZAVAK harántcsíktolt izom, izomnyújtás, feszülésnövekedés, izometriás és excentrikus erő

SUMMARY The tension of the active skeletal muscle increases under stretching and it will be greater than the isometric force (torque) measured at that muscle length where the stretch started or terminated. The amount of force enhancement due to stretch alters between large ranges. The difference between eccentric and isometric force production is greater in isolated and electrically stimulated muscles than in voluntary muscle contractions. There are several factors and experimental conditions which influence the amount of force enhancement, i.e., the muscle length at which the stretch started, the velocity of lengthening, activation level of the muscle before lengthening, the time history of isometric contraction prior to muscle stretch, etc. This paper reviews the results of the most significant researches and makes comparison between them.

KEY WORDS skeletal muscle, muscle stretch, force enhancement, isometric and eccentric contraction

Tihanyi József

Semmelweis Egyetem,
Testnevelési és Sporttudományi Kar, Biomechanika tanszék

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Tihanyi József
1123 Budapest,
Alkotás u. 44.

Bevezetés

Csaknem száz éve ismert, hogy ha az aktív izmot megnyújtják, akkor az izom feszülése megnő, vagyis nagyobb lesz, mint a megnyújtás előtti feszülése. Amennyiben az izmot a maximális izometriás feszülésnél nyújtják meg (a vizsgálatok többségében így történt), akkor a nyújtás során az izom feszülése nagyobb lett, mint a maximális izometriás erő (Fenn, 1924; Abbot és Aubert, 1952). Ezt a jelenséget kimutatták egy izomroston (Edman, 1999; Edman és mtsai, 1978, 1982; Edman és Tsuchiya 1996; Linari és mtsai, 2000), izolált állati izmokon (Griffith, 1991; Morgan és mtsai 2000; Herzog és Leonard, 2002), valamint emberi izmokon akaratlagos kontrakció során (Asmussen és mtsai, 1965; Doss és Karpovich, 1965; Komi és Buskirk, 1972; Komi, 1973; Westing és mtsai, 1988, 1991; Aagaard és mtsai, 2000, Seger és Thorstensson, 2000; Lee és mtsai, 2000, 2002; Linnamo és mtsai, 2003, 2006; Hahn és mtsai, 2007) vagy elektromos stimulációval létrehozott izomkontrakció alatt (Westing és mtsai, 1991, de Ruiter és mtsai, 2000, Lee és mtsai, 2000, 2002). Az eddigi vizsgálatok azt mutatták, hogy az izom nyújtása

során az izom feszülése 1,4–1,8-szer nagyobb izolált izmokon, mint izometriás körülmények között. Ez a különbség akaratlagos izomkontrakciók során ennél kisebb, 1,0–1,6-szoros.

Feszülésnövekedés nyújtás hatására izolált izmokon

Az izmok megnyújtásakor a feszülés növekedése viszonylag tág határok között mozgott izomhossz, izom és aktivációs szint függőséget mutatva. Az aktív (ingerelt) izom hosszúság és feszülés kapcsolatának vizsgálata azt mutatta, hogy az izom a legnagyobb erőkifejtésre nyugalmi vagy optimális hosszon képes. Ennél rövidebb és nagyobb hosszakon az erőkifejtés csökkent (Huxley és Simmons, 1971, Gordon és mtsai, 1966). Az aktív izom hossz-feszülés görbéjéből azonban nem vezethető le a megnyújtás okozta feszülés növekedés különbözőség (Edman és mtsai, 1982). Nevezetesen az aktív izom nyúj-

tásakor az izom ellenállásának nagysága nemcsak az aktinhoz kapcsolódó és a megnyújtás során passzív ellenállást mutató keresztidák számától függ, de jelentősen befolyásolja azt az izom aktív elemeivel párhuzamos, elasztikus tulajdonságot mutató képződmények, más szóval párhuzamosan kapcsolt elasztikus elemek ellenállása is (Hill, 1938). Ezek közül az egyik a titin, amelynek jelentős szerepet tulajdonítanak a nyújtás során bekövetkező izomfeszülés növekedésében (Edman, 1996; Patel és Lieber, 1997). Meg kell azonban jegyezni, hogy a párhuzamos elasztikus elemek (PEE) csak akkor fejtenek ki ellenállást a megnyújtó erővel szemben, amikor az izom nyújtása a nyugalmi hosszán túl következik be. Edman (1999) egy izomroston vizsgálva a nyújtás hatását a feszülés növekedésre különböző izomhosszakon azt találta, hogy a legnagyobb feszülésnövekedés nyugalmi hosszánál nagyobb hosszaknál következett be. Viszont abszolút mértékben nyugalmi hosszánál mérte a legnagyobb feszülést, amit akaratlagos izomkontrakciónál maximális excentrikus erőnek nevezünk. Számszerűleg a nyugalmi hosszánál kisebb hosszánál a feszülés növekedés mértéke 1,4-szeres, nyugalmi hosszán 1,6-szoros, nyugalmi hosszánál nagyobb hosszán 1,8-szeres volt az adott hosszán meghatározott maximális izometriás erőhöz viszonyítva. Hill (1938) az egész izolált izmot nyújtva az izom teljes hosszán keresztül, ugyancsak 1,8-szoros feszülés növekedést mért. Herzog és Leonard (2001) macska gastrocnemius izmát nyújtva különböző sebességgel és hosszal 1,2 és 1,6-szoros feszülésnövekedést írt le.

Feszülésnövekedés nyújtás hatására emberi izmokon

In vivo emberi izmokon végzett vizsgálatokban a nyújtás hatására bekövetkezett feszülésnövekedés nem érte el az izolált izomroston vagy egész izmon nyert értéket. Az excentrikus erő nagysága függött attól, hogy az izom aktiválása elektrostimulációval vagy a személyek akaratlagosan létrehozott kontrakciójával történt, továbbá attól, hogy mely izmokon végezték a vizsgálatot. Az izomnyújtási kísérleteket a hüvelykujj közelítő (m. adductor pollicis) (de Ruiter és mtsai, 2000; Lee és mtsai, 2000; Lee és Herzog, 2002), a könyökhajlító (m. biceps brachii) (Komi, 1973; Linnamo és mtsai 2003, 2006), tibialis anterior (Reeves és Narici, 2003) és a térdfeszítő (m. quadriceps femoris) (Westing és mtsai, 1988, 1990, 1991; Webber és Kriellaars, 1997; Seger és Thorstenson, 2000; Aagaard és mtsai, 2000; Hahn és mtsai, 2007) izmokon végezték csaknem kizárólagosan. Az elektromos stimulációval létrehozott izometriás maximális erőnél történő nyújtásoknál az erőnövekedés nagysága 1,5–1,6-szoros volt hüvelykujj közelítőknél (Lee és mtsai, 2000; Lee és Herzog 2002, de Ruiter és mtsai, 2000). Lee és Herzog (2002) az izmot maximális akaratlagos izometriás kontrakció után is megnyújtották azonos nyújtási mutatókkal. Ebben az esetben az erőnövekedés mértéke csak 1,2–1,4 volt. Reeves és Narici (2003) 1,29-szeres növekedést közölt.

Singh és Karpovich (1966) és utóbbi húsz évben több kutató arról számolt be, hogy az akaratlagosan kifejtett

maximális izometriás erő utáni nyújtás nem eredményezte az izom feszülésének növekedését (Westing és mtsai, 1988, 1990; Webber és Kriellaars, 1997; Komi és mtsai, 2000; Spurway és mtsai, 2000; Seger és Thorstenson, 2000). Ezekben az esetekben a vizsgált izom a karhajlító vagy a térdfeszítő izom volt. Westing és mtsai (1988) az izometriás kontrakciót elektrostimulációval idézték elő, és ebben az esetben 1,18-szoros, akaratlagos + stimulált kontrakció esetén 1,28-szoros volt a növekedés mértéke. Felvetődik a kérdés, hogy mi az oka annak, hogy az akaratlagos kontrakciónál nyújtás hatására kisebb mértékben növekszik az izom feszülése, mint izolált állati izmok, illetve elektromosan stimulációval előidézett kontrakciónál. Minthogy a hüvelykujj-közelítőknél a nagyobb feszülésnövekedést regisztráltak, mint a nagyobb izmoknál, ezért egyes vélekedések szerint az izom mérete is befolyásolja a jelenséget (Herzog és Leonard, 2002). Westing és mtsai (1988, 1991) úgy interpretálták eredményüket, hogy az akaratlagosan létrehozott izometriás kontrakciót követő nyújtás gátlást hoz létre az izmok idegi vezérlésében és ezért nem növekszik a térdfeszítő izmok forgatónyomatéka. Ezt a feltételezést némiképp alátámasztja Babault és mtsai (2001) által közölt eredmény, amely azt mutatta, hogy az akaratlagosan aktivált térdfeszítő izmok aktivációs szintje csökkent az excentrikus kontrakció alatt.

Természetesen felmerül a kérdés, hogy a kis izmokban miért nem jön létre ez a fajta gátlás (Lee és Herzog, 2002)? Véleményünk szerint a nyújtás okozta gátlás nem eléggé támasztja alá a szerzők eredményeit, ugyanis a későbbiekben kis (Lee és mtsai, 2002), közepes nagyságú (m. biceps brachii, tibialis anterior) (Linnamo és mtsai, 2003, Reeves és Narici, 2003) vagy nagy izmokon végzett vizsgálatok (m. quadriceps femoris) (Linnamo és mtsai, 2002; Hahn és mtsai, 2007) jelentős erőnövekedést találtak nyújtás hatására ellentmondva Westing és mtsai magyarázatának.

Minthogy Lee és Herzog (2002) humán izmon kimutatta, hogy a nyújtás sebessége, valamint a hossza befolyásolja a feszülés növekedés nagyságát, feltételezhető, hogy Westing és mtsai (1988, 1991) által alkalmazott sebesség nem volt elég nagy ahhoz, hogy kiváltsa a működő motoros egységek tüzelési frekvenciájának növekedését és/vagy új motoros egységek bekapcsolását. Ugyanis az in vivo izomnyújtáskor idegi mechanizmusok (pl. nyújtási reflex) révén az izom feszülése növekszik (Stein és Kearney, 1995; Nicol és Komi, 1999).

Az erő növekedésének nagyságát befolyásolja az izmok előfeszülési szintje (Tihanyi és mtsai, 2000, 2008; Linnamo és mtsai, 2003, 2006). Nevezetesen, ha az izom nyújtása a maximális erőnél kisebb szinten kezdődik, akkor bár az erőnövekedés erről a szintről jelentős lesz, de kisebb lehet, mint az adott szöghelyzetben mérhető legnagyobb izometriás erő. A nyújtás hatására bekövetkező erőnövekedésben található különbségek annak is tulajdoníthatók, hogy az excentrikus erőmaximumot, mely izometriás erőmaximumhoz hasonlítjuk. Amennyiben a maximális excentrikus erőt azzal az izometriás erővel vetjük össze, amelyet abban a szögben határoztunk meg ahonnan az ízület behajlítása kezdődött, akkor nagyobb lesz a különbség, mint amikor ahhoz az izometriás erőhöz viszonyítjuk, ahol az ízület behajlítása befejeződött.

Az excentrikus és izometriás erő közötti kapcsolatot az is befolyásolja in vivo vizsgálatoknál, hogy az izom nyújtása a forgatónyomaték-ízületi szög görbe melyik részén történik (Linnamo és mtsai 2006) (in vivo vizsgálatokban az izom tényleges ereje nem mérhető és ezért az izom által létrehozott forgatónyomatékokat határozzuk meg). A térdfeszítőknél közel neutrális szöghelyzetben a forgatónyomaték jelentősen kisebb, mint 70-80 fokos ízületi szöghelyzetben, ahol a legnagyobb a forgatónyomaték (Tihanyi, 1981; Hahn és mtsai, 2007). A forgatónyomaték 80 foknál nagyobb ízületi szögekben egyre kisebb. Ebből a szempontból megkülönböztetünk a forgatónyomaték-szög görbén felszálló és leszálló ágat. Feltételezhetően a leszálló ágban (80 foknál nagyobb szögeknél) a különbség az excentrikus és az izometriás forgatónyomatékok között nagyobb lesz, mint a felszálló ágban.

Az izomnyújtás kezdetén, a nyújtási sebességtől függően az erő (forgatónyomaték) – idő görbe alakulását is több tényező befolyásolja. Izolált izmokon, izomroston végzett vizsgálatokban a nyújtás első fázisában az izom feszülése (erő, forgatónyomaték) meredeken emelkedik, majd lassú növekedéssel éri el a maximális értéket (Edman és mtsai, 1978, 1999). Hasonló görbéket regisztráltak de Ruiter és mtsai (2000), amikor elektrostimulációt alkalmaztak. Az akaratlagos izomkontrakciók esetén a nyújtást követő gyors erő vagy forgatónyomaték növekedést visszaesés követte, majd egy lassabb erő, forgatónyomaték növekedéssel érte el az izom a maximumot. Lee és Herzog (2002) a hüvelykujj közelítőknél végzett nyújtás során azt találta, hogy az izomerő növekedés 20 fokos szögelfordulásnál volt a legnagyobb az akaratlagos kontrakcióknál, de az elektrostimulációval előidézett kontrakciónál 30 fokos szögelfordulásnál volt a legnagyobb. Mivel in vivo vizsgálatokban általában nem az izomnyújtás sebességét mérik, ezért a nyújtási sebességet az ízületi szögsebességgel jellemzik. A szögsebesség függvényében

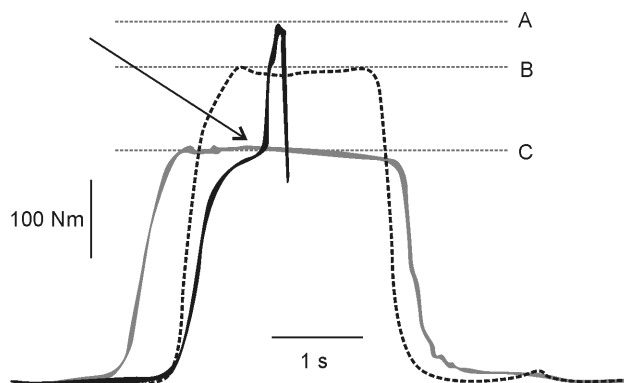
mért erőnövekedés a nyújtás során 60 fok/s-nál volt a legnagyobb (akaratlagos kontrakció: 150%; elektrostimuláció: 157%). A 20 fok/s szögsebességnél ugyanezek a százalékos értékek 138% és 141%. de Ruiter és mtsai (2000) az izom hőmérsékletének hatását vizsgálta. A szerzők azt találták, hogy normál hőmérsékleten a nyújtás hatására az erőnövekedés 136%-os volt. Ugyanakkor 22,3 °C fokra lehűtve az izmot az erőnövekedés 1,6-szoros volt. Az izom fárasztása után, normál hőmérsékleten 1,6-szoros erőnövekedést mutattak ki. Az erőnövekedés a 22,3 fokra lehűtött és kifárasztott izomban 1,8-szoros volt.

Az előzőekben leírt eredmények azt sugallják, hogy a humánmodellrel elvégzett vizsgálatok eredményei jó meg egyezésben vannak az izomrostokon végzett kísérletek eredményeivel. Nevezetesen, az aktív feszülésnövekedés azonos módon játszódott le az adduktor pollicis izom esetében is az izmok maximális elektrostimulációja során (de Ruiter és mtsai, 2000; Lee és Herzog, 2002) és akaratlagos, szubmaximális kontrakciók esetében is a hüvelykujj közelítőjén (Oskouei és Herzog, 2005), plantar- vagy dorsalfelxorokon vizsgálva a jelenséget (Reeves és Narici, 2003).

Az irodalmi adatokat áttanulmányozva úgy tűnik, hogy a nyújtás hatására bekövetkező aktív erőnövekedés okainak feltárása még ma sem teljes és néhány kérdés továbbra is megválaszolatlan.

Nevezetesen, nem egységes a felfogás a következőkben:

1. az izmok nyújtásra bekövetkező feszülés növekedését rövid vagy az izom egész hosszára kiterjedő nyújtás során határozzák meg;
2. az excentrikus kontrakció során mért maximális erő melyik izomhosszon (ízületi hajlásszögben) mért izometriás erőhöz (forgatónyomatékhoz) viszonyítják;



1. ábra

Forgatónyomaték-növekedés a térdízület behajlítása (excentrikus kontrakció) során miközben a vizsgálati személy maximális ellenállást fejt ki a külső erővel szemben. A nyíl az ízület behajlításának kezdetét mutatja. „A” a nyújtás során mért legnagyobb (excentrikus) forgatónyomaték. „B” maximális izometriás forgatónyomaték abban az ízületi szögben, ahol az ízület behajlítása befejeződött az excentrikus kontrakció alatt. „C” maximális izometriás erő abban az ízületi szögben, ahonnan az ízület behajlítása kezdődött. Az ízület behajlításának szögtartománya 30 fokos volt. Az A-B, illetve az A-C közötti különbség a térdfeszítő izmok feszülés növekedését mutatja.

3. azonos módon határozzák-e meg a feszülés növekedés mértékét a kis és nagy izmoknál.

Az izomnyújtást megelőző izometriás kontrakciót, azaz az izom előfeszülését időmegkötöttség nélkül, azaz normál ütemben vagy a lehető leggyorsabban is el lehet érni. Az eddigi vizsgálatok ennek a ténynek a hatását mindeztáig nem vizsgálták, holott a lassú és gyors izometriás kontrakcióknál a motoros egységek bekapcsolása különböző módon történik, amit az alábbi vizsgálati eredmények támasztanak alá.

Csaknem nyolc évtizede ismert, hogy az erő, amit az izom ki tud fejteni adott izomhosszon, a bekapcsolt motoros egységek számától, valamint az aktív motoros egységek tüzelési frekvenciájától függ (Adrian és Bronk, 1929). A bekapcsolt motoros egységek számának és azok tüzelési frekvenciájának függvényében változik az az erő, amit adott időintervallumban az izom ki tud fejteni. A legtöbb izomban a maximális izometriás erő 85%-ánál valamennyi motoros egység bekapcsolásra kerül (De Luca és mtsai, 1982; Van Cutsem és mtsai, 1997). Néhány izomban a felső bekapcsolási küszöb azonban a maximális erő 60%-ánál található, azaz 60%-os izomfeszülésnél valamennyi motoros egység bekapcsolásra kerül (De Luca és mtsai, 1982; Duchateau és Hainaut, 1990; Van Cutsem és mtsai, 1997). Az erő további növekedése a felső ingerküszöb felett, ahol valamennyi motoros egység bekapcsolásra kerül, a bekapcsolt motoros egységek tüzelési frekvenciájának növekedésének tudható be. Az az erő, amelyenél egy motoros egység bekapcsolásra kerül, nem állandó, a kontrakció sebességétől és a kontrakció típusától függ. A tibialis anterior izomnál például a motoros egységek bekapcsolási küszöbe progresszíven csökken az erőfelfutási meredekség (dF/dt) növekedésével (Desmedt és Godaux, 1977). Következésképpen a gyors izomkontrakcióknál csaknem háromszor több motoros egység kerül bekapcsolásra, mint a lassú kontrakcióknál ugyanazon erő esetén (Desmedt és Godaux, 1977). Ennek a hatásnak köszönhetően, a motoros egységek többsége 33% erőszintnél bekapcsolásra kerül. Az ingerküszöb csökkenése nagyobb a lassú izmokban, mint a gyors izmokban (Desmedt és Godaux, 1978). Az ingerküszöb nagyobb csökkenése a lassú izmokban valószínűleg fokozza a lassú izmok gyorsabb kontrakcióját. Ezen kívül a motoros egységek ingerküszöbe alacsonyabb lehet dinamikus, mint izometriás kontrakciók során (Tax és mtsai 1989), továbbá rövidebb izomhosszon, mint hosszabban, izometriás kontrakciók alatt (Pasquet és mtsai, 2005).

Saját vizsgálati eredmények

Az elmúlt tíz évben több vizsgálatot végeztünk az emberi izmok (elsősorban a térdfeszítő izmok) megnyújtás alatti feszülés növekedés még fel nem tárt vagy nem teljesen megmagyarázott hátterének megvilágítására. A vizsgálatok lefolytatását elősegítette egy komputer által vezérelt elektomos és elektronikus vizsgálóberendezés megtervezése és legyártása (Multi-Cont II). Vizsgálatainkban arra kerestük a választ, hogy

1. mennyiben befolyásolja az aktív feszülés növekedést az izmok előzetes feszülésének nagysága a térdfeszítő izom nyomaték-szög görbe középső, valamint leszálló szakaszában,
2. hogyan befolyásolja a feszülés kifejlődésének rátája, vagyis a nyújtást megelőző izometriás erő szintje és elérési módja az excentrikus forgatónyomaték nagyságát.

Az izom aktivációs szintjének hatását vizsgálva azt találtuk, hogy a maximális izometriás forgatónyomaték 20, 40, 60, 80 és 100%-ánál kezdődő 300 fok/s-os nyújtás hatására az aktív feszülés lineárisan növekedett és 60%-nál nagyobb előfeszítettségénél az excentrikus forgatónyomaték meghaladta az adott szögben mért izometriás forgatónyomatékot. A véghelyzetben meghatározott izometriás forgatónyomatékhoz képest 21%-os, a kiinduló szögben mérthez képest 33%-os volt a feszülés növekedés, amikor az izmok nyújtása maximálisan aktivált állapotban kezdődött. Ezek az értékek jelentősen elmaradnak az izolált izmokhoz viszonyítva, de többé-kevésbé megegyeznek a térdfeszítőknél talált értékekkel.

A kérdés továbbra is fennmarad, vajon az excentrikus kontrakció során mért forgatónyomatékot ahhoz az izometriás erőhöz viszonyítsuk, amelyet abban a szöghelyzetben mértünk, ahonnan az ízület behajlítása megkezdődött, vagy ahol befejeződött. Véleményünk szerint a rövid (kis ízületi terjedelmű) nyújtásoknál a kiindulási szöghelyzetben mért maximális izometriás forgatónyomatékot kell az összehasonlítás alapjául venni. Ennek az elképzelésnek alapjául azok a kutatási eredmények szolgálnak, amelyek szerint az excentrikus kontrakció során, amikor a mozgás kivitelezése gyors és kis ízületi hajlítással megy végbe, csak a nyújtás kezdetén növekszik az izomrostok hossza, később állandó hosszön maradnak, vagy akár rövidülhetnek is (Ishikawa és mtsai, 2003, 2004, Kurokawa és mtsai, 2001). Amikor nyújtás egy izomcsoporton történik és az izom megnyújtása maximális preaktivációval kezdődik, akkor az izomrostok hossza nem nő, hanem állandó marad (Reeves és Narici, 2003). Ebből következőleg az izom hossza bár növekszik, de a rostok hossza változatlan marad, annak ellenére, hogy az ízület behajlítása egy másik szögben fejeződik be. Minthogy az akaratlagos izometriás kontrakció nagysága az izomrostok hosszától (optimális szarkomerhossz) és nem az izom hosszától függ, ezért logikusnak látszik az excentrikus erőt az ízületi hajlítás kiinduló szöghelyzetében mért maximális izometriás erőhöz (forgatónyomatékhoz) viszonyítani. Mindazonáltal meg kell jegyeznünk, hogy a mi esetünkben nem volt szignifikáns különbség az excentrikus/izometriás forgatónyomaték (Mec/Mic) hányadosban a két összehasonlítás tekintetében. Mindazonáltal meg kell jegyeznünk, hogy a mi esetünkben nem volt szignifikáns különbség az excentrikus és izometriás forgatónyomaték hányadosban a két összehasonlítás tekintetében.

Egy másik vizsgálatunkban azt találtuk (Tihanyi és mtsai, 2006), hogy amennyiben a térdfeszítők nyújtását a forgatónyomaték-izületi szög leszálló ágában nyújtjuk meg, akkor a nyújtás alatt mérhető maximális forgatónyomaték 58%-kal lesz nagyobb, mint a maximális izometriás

erő, ami még mindig harminc százalékkal kevesebb, mint az izolált és elektromosan stimulált izmoknál kimutatott növekedés. Ez a különbség minden bizonnyal annak tudható be, hogy amennyiben az izomrostok hossza nem változik, akkor a keresztthidak és más párhuzamos elasztikus elemek sem kerülnek megnyújtásra és így ezek passzív ellenállása nem adódik hozzá az izom feszülés növekedéséhez. Másrészt az emberi izmok in vivo megnyújtásakor a párhuzamosan kapcsolt elasztikus elemek megnyújtása csak korlátozott mértékben lehetséges. Ebből következőleg a rövid izületi szög tartományban történő izomnyújtásoknál a sorba kapcsolt elasztikus elemek (elsősorban inak) nyújtással szembeni ellenállásából származik az izomfeszülés növekedésének döntő többsége.

Vizsgálatainkban nemcsak az izompreaktivitás nagyságának hatását vizsgáltuk az izom feszülésének mértékére. Feltételezésünk szerint, amennyiben az aktivációs szint elérése a lehető legrövidebb idő alatt következik be, akkor az alacsonyabb aktivációs szinteknél nagyobb lesz a térd-feszítő izmok feszülés növekedése, mint a fenntartott aktivációs szintnél bekövetkező nyújtáskor. Vizsgálatunk eredménye alátámasztotta feltételezésünket. Húsz, negyven és hatvan százalékos izomfeszülésnél az izmok megnyújtása 24,0; 14,5; 11,6%-kal növelte az izom feszülésének nagyságát. Nyolcvan és száz százalékos aktivációs szintnél már nem volt különbség a két kondíció között. Ez az eredményünk összhangban van a motoros egységre vonatkozó korábbi vizsgálatok eredményeivel (*De Luca és mtsai, 1982; Duchateau és Hainaut, 1990; Van Cutsem és mtsai, 1997*).

Következtetések

A csaknem egy évszázados kutatások eredményei bizonyítják, hogy az izom feszülése megnövekszik, amikor az aktív izmot nyújtás éri in vitro, in vivo és in situ vizsgálati szituációkban. A feszülés növekedés mértéke a szervezetről kivágott és elektromosan stimulált izmok esetében nagyobb, mint az akaratlagos izomkontrakciók esetében. A különbségnek két jelentős oka: (1) életszerű szituációban az emberi izmok megnyújtását nem lehet olyan nagy hosszakon végezni, mint az izolált izmok esetében; (2) akaratlagosan nem lehet maximálisan aktiválni az izmokat. Az izmok maximális aktiválása ritka az emberi mozgások során és ezért fontosabb, hogy a nem maximálisan ingerelt izom a nyújtás hatására milyen mértékben képes növelni feszülését. Saját vizsgálataink bizonyítják, hogy a relatív kis előfeszülési szinteknél az izmok feszülése a nyújtás során jelentősebb mértékben növekszik, mint 80-100 százalékos kezdeti feszülésnél, de nem éri el a lehetséges maximum feszülési szintet. Szintén vizsgálataink bizonyítják, hogy nagyobb feszülés növekedést lehet elérni alacsony előfeszülési szinteknél, ha az izometriás előfeszülési szintet, ahol a nyújtás kezdődik, a lehető legrövidebb idő alatt éri el az izom. Az izom nyújtásának jelentősége az elasztikus energiatárolásban van, amelyet ez a cikk nem tárgyal terjedelmi okok miatt.

Irodalom

1. Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson SP, Halkjaer-Kristensen J, Dyhre-Poulsen P: Neural inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training. *J Appl Physiol* 2000; 89:2249-2257.
2. Abbott BC, Aubert XM: The force exerted by active striated muscle during and after change of length. *J Physiol* 1952; 117:77-86.
3. Adrian E, Bronk D: The discharge of impulses in motor nerve fibres. II. The frequency of discharges in reflex and voluntary contractions. *J Physiol*, 1929; 204:231-257.
4. Asmussen E, Hansen O, Lammert O. (1965): The relation between isometric and dynamic muscle strength in man. *Communications from the testing and observation institute of the Danish National Association for Infantile Paralysis, Hellerup, Denmark*, 1965; 20:3-11.
5. Babault N, Pousson M, Ballay Y, Van Hoecke J: Activation of human quadriceps femoris during isometric, concentric, and eccentric contractions. *J Appl Physiol* 2001; 91:2628-2634.
6. De Luca CJ, LeFever RS, McCue MP, Xenakis AP: Behavior of human motor units in different muscles during linearly varying contractions. *J Physiol* 1982; 329: 113-128.
7. De Ruiter CJ, Didden WJM, Jones DA, De Haan A.: The force-velocity relationship of human adductor pollicis muscle during stretch and the effects of fatigue. *J Physiol* 2000; 526:671-681.
8. Desmedt JE, Godaux E: Ballistic contractions in man: characteristic recruitment pattern of single motor units of the tibialis anterior muscle. *J Physiol*, 1977; 264:673-693.
9. Desmedt JE, Godaux E: Ballistic contractions in fast or slow human muscles: discharge patterns of single motor units. *J Physiol* 1978; 285:185-196.
10. Doss WS, Karpovich PV: A comparison of concentric, eccentric and isometric strength of elbow flexors. *J Appl Physiol* 1965; 20:351-353.
11. Duchateau J, Hainaut K: Effects of immobilization on contractile properties, recruitment and firing rates of human motor units. *J Physiol* 1990; 422:55-65.
12. Edman KAP: The force bearing capacity of frog muscle fibres during stretch: its relation to sarcomere length and fibre width. *J Physiol* 1999; 519(2):515-526.
13. Edman KAP, Elzinga G, Noble MIM: Enhancement of mechanical performance by stretch during tetanic contractions of vertebrate skeletal muscle fibres. *J Physiol* 1978; 281:139-155.
14. Edman KAP, Elzinga G, Noble MIM: Residual force enhancement after stretch of contracting frog single muscle fibers. *J Gen Physiol* 1982; 80:769-784.
15. Edman KAP, Tsuchiya T: Strain of passive elements during force enhancement by stretch in frog muscle fibres. *J Physiol* 1996; 490:191-205.
16. Fenn WO: The relation between the work performed and the energy liberated in muscular contraction. *J Physiol* 1924; 58:373-395.
17. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ: The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol* 1966; 184:170-192.
18. Griffiths RI: Shortening of muscle fibres during stretch of the active cat medial gastrocnemius muscle: the role of tendon compliance. *J Physiol* 1991; 436:219-236.

19. Hahn D, Seiberl W, Schwirtz A: Force enhancement during and following muscle stretch of maximal voluntarily activated human quadriceps femoris. *Eur J Appl Physiol* 2007; 100:701-709.
20. Herzog W, Leonard TR: Force enhancement following stretching of skeletal muscle: a new mechanism. *J Exp Biol* 2002; 205:1275-1283.
21. Hill, A.V. (1938): The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proceeding of the Royal Society of London B*, 126. 136-194.
22. Huxley AF, Simmons RM: Proposed mechanism of force generation in striated muscle. *Nature*, 1971; 233:533-538.
23. Ishikawa M, Komi PV: Effects of different dropping intensities on fascicle and tendinous tissue behavior during stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol* 2004; 91:848-852.
24. Ishikawa M, Finni T, Komi PV: Behaviour of vastus lateralis muscle-tendon during high intensity SSC exercises in vivo. *Acta Physiol Scand* 2003; 178:205-213.
25. Komi PV: Relationship between muscle tension, EMG and velocity of contraction under concentric and eccentric work. *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*, ed. J.E Desmedt, Karger, Basel. 1973. 1. 596-606.
26. Komi PV, Buskirk E: Effect of eccentric and concentric muscleconditioning on tension and electrical activity of human muscle. *Ergonomics* 1972; 15(4):417-434.
27. Komi PV, Linnamo V, Silventoinen P, Sillanpää M: Force and EMG power spectrum during eccentric and concentric actions. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:1757-1762.
28. Kurokawa S, Fukunaga T, Fukashiro S: Behavior of fascicles and tendinous structures of human gastrocnemius during vertical jumping. *J Appl Physiol* 2001; 90:1349-1358.
29. Lee HD, Herzog W: Stretch-induced force enhancement in human adductor pollicis during electrical and voluntary stimulation. *J Physiol* 2002; 545:321-330.
30. Lee HD, Suter E, Herzog W: Effects of speed and distance of muscle shortening on force depression during voluntary contractions. *J Biomech* 2000; 33:917-923.
31. Lee H-D, Herzog W, Leonard T: Effects of cyclic changes in muscle length on force production in in-situ cat soleus. *J Biomech* 2001; 34:979-987.
32. Linari M, Lucii L, Reconditi M, Vannicelli Casoni ME, Amenitsch H, Bernstorff S, Piazzesi G, Lombardi V: A combined mechanical and x-ray diffraction study of stretch potentiation in single frog muscle fibres. *J Physiol* 2000; 526:589-596.
33. Linnamo V, Moritani T, Nicol C, Komi PV: Motor unit activation patterns during isometric, concentric and eccentric actions at different force levels. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 2003; 13:93-101.
34. Linnamo VV, Strojnik V, Komi PV: Maximal force during eccentric and isometric actions at different elbow angles. *Eur J Appl Physiol* 2006; 96:672-678.
35. Morgan DL, Whitehead NP, Wise AK, Gregory JE, Proske U: Tension changes in the cat soleus muscle following slow stretch or shortening of the contracting muscle. *J Physiol* 2000; 522:503-13.
36. Nicol C, Komi PV: Quantification of Achilles tendon force enhancement by passively induced dorsiflexion stretches. *J Appl Biomech* 1999; 15:221-232.
37. Oskouei AE, Herzog W: Observations on force enhancement in submaximal voluntary contractions of human adductor pollicis muscle. *J Appl Physiol* 2005; 98:2087-2095.
38. Pasquet B, Carpentier A, Duchateau J: Change in muscle fascicle length influences the recruitment and discharge rate of motor units during isometric contractions. *J Neurophysiol* 2005; 94:3126-3133.
39. Patel T, Lieber RL: Force transmission in skeletal muscle: From actomyosin to external tendons. In *Exercise and sport science reviews*. Vol. 25. Ed. J. O. Hollosy. American College of Sport Medicine Series. Baltimore: Williams and Wilkins. 1997.
40. Reeves ND, Narici MV: Behavior of human muscle fascicles during shortening and lengthening contractions in vivo. *J Appl Physiol* 2003; 95:1090-1096.
41. Seger J, Thorstensson A: Electrically evoked eccentric and concentric torque-velocity relationships in human knee extensor muscles. *Acta Physiol Scand* 2000; 169:63-69.
42. Singh M, Karpovich P: Isotonic and isometric forces of forearm flexors and extensors. *J Appl Physiol* 1966; 21:1435-1437.
43. Spurway N, Watson H, McMillan K, Connolly, G: The effect of strength training on the apparent inhibition of eccentric force production in voluntarily activated human quadriceps. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82:374-380.
44. Stein RB, Kearney RE: Nonlinear behavior of muscle reflexes at the human ankle joint. *J Neurophysiol* 1995; 73:65-72.
45. Tax AA, Denier van der Gon JJ, Gielen CC, van den Tempel CM: Differences in the activation of m. biceps brachii in the control of slow isotonic movements and isometric contractions. *Exp Brain Res* 1989; 76:55-63.
46. Tihanyi J, Tihanyi T, Rácz L: Activation level of muscle and stretch-shortening characteristics. 5th Annual Congress of the European College of Sport Science, Jyväskylä, Proceedings, p738. 2000.
47. Tihanyi J: A motoros teljesítmény és az izom mechanikai tulajdonságainak kapcsolata az izomrost összetételével. OTSH Budapest, p 123. 1981.
48. Tihanyi J, Rácz L, Trzaskoma L, Costa A: Influence of passive force enhancement on active force enhancement. ECSS Congress, Lausanne, IS3-05-5, Abstract p. 459 2006.
49. Tihanyi J, Costa A, Vácz M, Sáfár S, Rácz L: Aktív forgatónyomaték növekedés akarlatlagos excentrikus izomkontrakció alatt. *Hungarian Review of Sports Sciences* 2008; 34:15-25.
50. Van Cutsem M, Feiereisen P, Duchateau J, Hainaut K: Mechanical properties and behaviour of motor units in the tibialis anterior during voluntary contractions. *Can J Appl Physiol* 1997; 22:585-597.
51. Webber S, Kriellaars D: Neuromuscular factors contributing to in vivo eccentric moment generation. *J Appl Physiol* 1997; 83:40-45.
52. Westing SH, Cresswell AG, Thorstensson A: Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric knee extension. *Eur J Appl Physiol* 1991; 62:104-108.
53. Westing SH, Seger JY, Karlson E, Ekblom B: Eccentric and concentric torque-velocity characteristics of the quadriceps femoris in man. *Eur J Appl Physiol* 1988; 58. 100-104.
54. Westing S, Seger J, Thorstensson A: Effects of electrical stimulation on eccentric and concentric torque-velocity relationships during knee extension in man. *Acta Physiol Scand* 1990; 140:17-22.
55. Westing SH, Cresswell AG, Thorstensson A: Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric knee extension. *Eur J Appl Physiol*, 1991; 62:104-108.

A szerotonin a központi idegrendszerben: kirándulás a neurobiológiától, genetikától a farmakológia, pszichiátria és neurológia felé

Central nervous system serotonin: from neurobiology and genetics towards pharmacology, psychiatry and neurology

ÖSSZEFOGLALÁS A szervezetben számos helyen és a központi idegrendszerben neurotranszmitterként szinte mindenütt megtalálható a szerotonin, amely minden kétséget kizáróan részt vesz az emberi szervezet alapvető fiziológiai és magatartás szabályozásában, továbbra is igen nagy érdeklődésre tarthat számot. A szerotoninnal kapcsolatos kutatás a farmakológia, neurológia, pszichiátria és több más orvosi terület sikertörténetévé vált. A depresszió, a szorongásos zavarok, a szkizofrénia, a migrén, az irritábilis bél szindróma vagy a hányás kezelését forradalmasító gyógyszerek jelentős része a szerotonerg ingerületátvitelen keresztül fejti ki terápiás hatását. A közlemény első felében a szerzők egy rövid áttekintést adnak a szerotoninnal kapcsolatos legújabb ismereteinkről, annak lokalizációjáról, az idegpályák anatómiájáról, a receptorairól, a legfontosabb funkciókról és a terápiában alkalmazott gyógyszerekről. A közlemény második részében az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben működött, majd a Semmelweis Egyetemre áttelepült Neurokémiai és Neuropszichofarmakológiai Laboratórium utolsó 10 évének néhány szerotoninnal kapcsolatos kutatási eredménye kerül ismertetésre. Ennek során az idegtudományok és a farmakológia területén végzett preklinikai és klinikai vizsgálatok kerülnek bemutatásra, nevezetesen a migrénnel, az epilepsziával, a szorongással, a depresszióval, az alvásszabályozással és az ecstasy hatóanyagának, a 3,4-metiléndioximetamfetaminnek (MDMA) morfológiai és funkcionális hatásaival kapcsolatban.

KULCSSZAVAK szerotonin (5-HT), szerotoninreceptor, jelátvitel, szerotonintranszporter, migrén, epilepszia, depresszió, szorongás, alvás, gyógyszeres terápia, ecstasy, MDMA, CGRP, génpolimorfizmus, gén x környezet interakció, neuron károsodás

SUMMARY The widely distributed neurotransmitter serotonin is unquestionably involved in many essential facets of human physiology and behaviour and continues to attract great scientific and public interest. Research related to serotonin became a success story of pharmacology, neurology and psychiatry and other biomedical fields. Several drugs that led to the revolution of the pharmacotherapy of depression, anxiety disorders, schizophrenia, migraine, irritable bowel disease or vomiting act on the serotonergic neurotransmission. The first part of this article gives a short summary of our current knowledge about serotonin, namely anatomy, receptors, functions and drugs used in therapy. In the second part the authors focussed on the results of the last ten year research in selected serotonin-related fields achieved by the Laboratory of Neurochemistry and Experimental Medicine of the previous National Institute of Psychiatry and Neurology and its successor at Semmelweis University. These include preclinical and clinical works in the fields of neurosciences and pharmacology, namely migraine, epilepsy, anxiety, depression, sleep regulation and the morphological and functional effects of ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA).

KEY WORDS serotonin (5-HT), 5-HT receptors, cellular signals, serotonin transporter, migraine, epilepsy, depression, anxiety, sleep, drug therapy, ecstasy, MDMA, CGRP, genetic polymorphism, gene x environment interaction, neuronal damage

**Bagdy György,
Filakovszky János,
Kántor Sándor,
Juhász Gabriella,
Graf Márton,
Jakus Rita,
Gonda Xénia,
Zsombók Terézia,
Ádori Csaba,
Balogh Brigitta,
Király Eszter,
Andó Rómeó Dénes,
Lazáry Judit,
Gyöngyösi Norbert,
Benkő Anita,
Molnár Eszter
Kítka Tamás**

Semmelweis Egyetem,
Gyógyszerhatástani Intézet
és Semmelweis Egyetem
Farmakológiai és
Farmakoterápiás Intézet

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Bagdy György
1089 Budapest,
Nagyvárad tér 4.
e-mail: bag13638@iif.hu

Bevezetés

A szerotonerg rendszerrel kapcsolatos tudományos és klinikai kutatás intenzitásában bő két évtizeddel ezelőtt meredek emelkedés kezdődött. Ezt a jelenleg is tartó felfu-

tást három tényezőre vezethetjük vissza. Ezek sorrendben: 1. a szerotonin (5-hidroxitriptamin, 5-HT) hatását közvetítő receptorok megismerése, vagyis az ismert receptorok számának ugrásszerű növekedése, 2. az 5-HT-nak neuro-

Köszönetnyilvánítás: A közleményben felsorolt eredmények az alábbi támogatással készültek: Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA) 020500, 022256, M27976, T032398, Egészségügyi Minisztérium Tárca szintű Támogatások (ETT) 023/2000, 058/2003, 460/2006, Európai Unió támogatások: Cellular mechanisms of serotonergic system dysfunction and recovery following ecstasy induced lesion of CNS (QLG3-CT-2002-00809), New molecules in mood disorders: a genomic, neurobiological and systems approach in animal models and human disorder (LSHM-CT-2004-503474). Köszönetünket fejezzük ki az itt ismertetett vizsgálatokban együttműködő laboratóriumok vezetőinek (Dr. Palkovits Miklós, Dr. Kovács G. Gábor).

transzmitter, valamint egyéb idegéletteni hatásaival összefüggő, különösen pszichiátriai és neurológiai betegségekben játszott szerepével kapcsolatos új ismereteink, 3. a hatásukat szerotonerg mechanizmus alapján kifejtő gyógyszerek számának növekedése és térhódítása. Új lendületet adott a kutatásnak a receptorokat kódoló gének és jelátviteli mechanizmusok megismerése, amire az alábbiakban részletesebben is kitérünk. Annak ellenére, hogy a szerotonin mind a receptorok változatosságában, mind a lényegi központi idegrendszeri szabályozó folyamatok, mind az ezekre ható gyógyszerek számában megelőzi a katekolaminokat, az orvostudományban a noradrenalinhoz vagy dopaminhoz képest mindmáig alárendelt szerepe van, ami elsősorban történeti okokra vezethető vissza.

A közlemény első fele összefoglalja a szerotoninnal kapcsolatos ismereteinket. A második részben a laboratóriumban az utolsó 10 évben zömmel doktoranduszok által végzett – a szerotoninhoz kapcsolódó – vizsgálatok egy része kerül rövid ismertetésre, melyeknek részleteit a már megvédett doktori értekezések [Semmelweis Egyetem: Filakovszky János 2001 (1), Kántor Sándor 2002 (2), Juhász Gabriella 2003 (3), Graf Márton 2005 (4), Jakus Rita 2005 (5), Gonda Xénia 2007 (6), Zsombók Terézia 2007 (7), Balogh Brigitta 2008 (8), ELTE: Ádori Csaba 2007 (9)], valamint a referencialistában felsorolt közlemények tartalmazzák.

1.1. Az 5-HT lokalizációja, az idegpályák anatómiája

A szerotonin szinte mindenütt megtalálható az emlősszervezetben. Szintézise l-triptofánból, főleg a gyomor-bél traktus enterokromaffin sejtjeiben és a szerotonerg neuronokban történik. A periférián többek között a vérlemezékben, a hízósejtben, a gyomor-bél traktusban vagy a mellékvese velőállományában is igen nagy mennyiségben van jelen (10). A felnőtt szervezet központi idegrendszeri szerotonerg neuronjai döntően az agytörzsben, zömmel a raphe magokban találhatóak. Az axonok a caudalis raphe magokban található neuronokból kiindulva a gerincvelőhöz, a rostralis elhelyezkedőkből kiindulók pedig felszálló pályák és diffúz hálózatok formájában többek között egyéb agytörzsi struktúrákhoz, a hypothalamushoz, a limbikus rendszerhez, a hippocampushoz és az agykéreghez futnak, de kisebb-nagyobb sűrűségben és az agyban mindenütt kimutathatók. Myelin-hüvelyes és csupasz, valamint varikozitásokkal és szinaptikus terminálisokkal rendelkező szerotonerg axonok egyaránt megtalálhatóak az emlősszervezetben, ami az 5-HT volumen transzmisszió jellegű, és gyors, direkt hatásait egyaránt lehetővé teszi. Egyes agyterületeken komplex, azaz különböző raphe magokból származó többszörös szerotonerg beidegzésre is fény derült (10-12). Az egyedfejlődés bizonyos szakaszában szerotonerg neuroncsoportokat a hypothalamusban is leírtak, és a szerotonin transzporter számos nem szerotonerg neuronban is expresszálódik, ahol például működését a normál agykérgi struktúra és az ahhoz kötött funkciók kialakulásával hozzák összefüggésbe (13, 14). A neuronokban a szerotonin gyakran neuropeptidokkal (pl. tachikininek, CGRP, enkefalinok, galanin), olykor más neurotranszmitterekkel (glutamát, aszpartát) vagy akár

NO-szintetázal együtt fordul elő (10). A szerotonerg neuronok negatív visszacsatolással önmaguk aktivitását is szabályozzák, de a legtöbb hatásukat az alább ismertetett receptorokon és mechanizmusokon keresztül az egyéb, nem-szerotonerg neuronokon és nem-neuronális sejteken jelen lévő receptoraikon keresztül fejtik ki.

1.2. Az 5-HT receptorai és azok jelátviteli mechanizmusai

A szerotoninreceptorok családja minimum 14 altípusával a jelenleg ismert legnagyobbak közé tartozik, melyek között metabotrop és ionotrop receptorokat egyaránt találunk (1. táblázat) (15-18). Ezek struktúrája, anatómiai eloszlása és funkciója különböző. Rádásul az alternatív splicing (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇) és editing (5-HT_{2C}) következtében ennél is sokkal több izoformával találkozhatunk az élő szervezetben. A funkciók, közvetített mechanizmusok szempontjából különösen fontos, hogy mind aktiváló, mind gátló receptorait az emlősszervezet számos különböző típusú és eredetű sejtje expresszálja, így azokat pl. a simaizomtól az endothelsejteken keresztül a KIR-ben általános aktiváló szerepet betöltő glutamaterg, vagy az általános gátló GABAerg neuronokon egyaránt megtaláljuk.

Ezeket a receptorokat 7 nagyobb csoportba vagy osztályba soroljuk, melyek közül az 1., 2., 3. és 5. külön receptor altípusokra osztható, melyet az osztály száma után elhelyezett nagybetűvel jelölünk. Az utóbbi években a törzsfejlődés során megjelenő receptorok, valamint a farmakológia és molekulaszerkezet, valamint a molekuláris biológiai ismereteink között lévő különbségek, ellentmondások néhány esetben az elnevezés változásához vezettek. Így az először rágcsálókban talált és 5-HT_{1B}-nek nevezett receptor humán változatát egy ideig 5-HT_{1Dβ}-nak, az emberben talált 5-HT_{1D} receptort egy ideig 5-HT_{1Dα}-nak nevezték. A humán 5-HT_{1B} receptor Thr335-ja helyett a rágcsálókban Asn-t találunk, ez okozza a markáns farmakológiai különbséget. Ugyanakkor a korábban 5-HT_{1C}-nek nevezett receptort ma a 2. osztályba soroljuk, így neve 5-HT_{2C}-re változott. Különleges szerepük van a raphe magokban található, úgynevezett szomatodendritikus 5-HT_{1A} autoreceptoroknak, melyek az összes központi idegrendszeri szerotonerg pálya aktivitását szabályozni képesek. Ezeket a raphe magok szerotonerg neuronjaiból kiáramló, valamint ugyanezek rövid recurrens axonterminálisaihoz felszabaduló szerotonin aktiválja. Emellett szerotoninreceptorokat (pl. 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}) expresszáló glutamaterg és GABAerg neuronok közvetítésével úgynevezett hosszú feedback loop(ok) működésére is fény derült. Preszinaptikusan helyezkedhetnek el még az 5-HT_{1B} és 5-HT_{1D} receptorok, amelyek, ha a szerotonerg neuronok terminálisain találhatóak, a szerotoninfelszabadulást gátolják. Az összes egyéb 5-HT receptor altípus alapvetően posztzinaptikusan és – gyakran a szinaptikus struktúráktól távol – heteroreceptorként található, sőt a fent említettek (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}) sem a kizárólagos preszinaptikus, autoreceptor elhelyezkedés jellemző. Az 5-HT_{1B}- és 5-HT_{1D}-receptorok gyakran más neuronok (pl. dopamin, acetilkolin, GABA, glutamát) terminálisain ta-

1. táblázat

Szerotonin (5-HT) receptorok és jelátviteli mechanizmusok. A táblázat az endogén mechanizmusokra vonatkozik, nem tartalmazza a kizárólag rekombináns módszerekkel nyert adatokat

OSZTÁLY ÉS ALTÍPUS

5HT _{1A}	5HT _{2A(2)}	5HT _{3A}	5HT ₄	5HT _{5A}	5HT ₆	5HT ₇
5HT _{1B(1Dβ)}	5HT _{2B(2F)}	5HT _{3B}		5HT _{5B}		
5HT _{1D(1Dα)}	5HT _{2C(1C)}					
5HT _{1E}						
5HT _{1F}						

NAGYCSALÁD, ELSŐDLEGES G-FEHÉRJE ÉS JELÁTVITEL

G-protein-kapcsolt	G-protein-kapcsolt	Ligandfüggő ion-csatorna	G-protein-kapcsolt	G-protein-kapcsolt	G-protein-kapcsolt	G-protein-kapcsolt
G _{i/o} ¹	G _{q/11}		G _s	G _{i/o} ? G _s ?	G _s	G _s
AC/PKA ↓, gK ⁺ ↑ ² , gCa ²⁺ ↓ ²	PLC/ Ca ²⁺ / PKC ↑ ⁵ , PLA ₂ /AA ↑ ⁴	Na ⁺ , K ⁺ csatorna	AC/PKA ↑	AC/PKA ↓?	AC/PKA ↑	AC/PKA ↑

EGYÉB G-FEHÉRJE, JELÁTVITEL ÉS MEDIÁTOR

G _z ²	G _i ²		G ₁₃			G ₁₂
PLC ↓ ² , PLA ₂ ↑ ²	NOS ↑, gCa ²⁺ ↑ ³ , gK ⁺ ↓ ⁶		RhoA ↑, TTX-insensitive gNa ⁺ ↑, gCation		gK ⁺ ↓	RhoA/ Cdc42 ↑, gK ⁺ ↓, gCation ↑
pERK ↓ ² , pERK ↑ ⁷ , pAkt ↑ ² , gK ⁺ (TWIK-1) ²	pERK (Src és β-arrestin ↑ ⁶ , gNa ⁺ ↓ ⁶ , Na ⁺ -K ⁺ -ATPase (PKC) ↓ ⁸		pERK ↑, gK ⁺ (feszültség- és Ca ²⁺ -függő) ↓, I _h current ↑			pERK ↑, I _h current ↑

Rövidítések: ↑: aktiválás, ↓: gátlás, AA:arachidonsav, AC: adenilát-cikláz, Akt: protein-kinázB, g: csatorna, I_h: hiperpolarizáció aktiválta áram, p: foszforilált, PK: protein-kináz, PL: foszfolipáz, RhoA és Cdc42: kis GTP-ázok, Src: tirozin-kináz típus, TTX: tetrodotoxin. A G-proteintől független mechanizmusok vastag betűvel vannak jelölve. A receptor-altípusok esetén a zárójelben a korábbi elnevezés található.

¹ 5HT_{1A} esetén autoreceptor: G_i, legtöbb heteroreceptor: G_o

² csak 5HT_{1A} esetén

³ csak 5HT_{2A} esetén

⁴ csak 5HT_{2A} és 5HT_{2B} esetén

⁵ csak 5HT_{2B} és 5HT_{2C} esetén

⁶ csak 5HT_{2A} és 5HT_{2C} esetén

⁷ csak 5HT_{1A} és 5HT_{1B} esetén

⁸ csak 5HT_{2B} esetén

lálhatóak, és gátolják az ott készenlétben álló neurotranszmitter felszabadulását (15, 18, 19).

A hagyományos, jól ismert jelátviteli mechanizmusok mellett nagyon sok érdekes újdonságra derült fény az utóbbi években. Például az 5-HT₆-receptor a Fyn (a nem receptor tirozin-kinázok Src családjának tagja) és a klaszikus Ras-Raf1-MEK (mitogen-activated protein kinase) kaszkádon keresztül az ERK (extracellular signal-regulated kinase) aktiválásához vezet. Az 5-HT₄-receptor aktiválása primer kérgi kultúrán az Epac (exchange protein directly activated by cAMP) közvetítésével az α-szekretázok közreműködésével szolubilis APP (amyloid precursor protein) képződését segíti elő, ami neuroprotektív és memóriajavító funkciót eredményezhet Alzheimer-kórban. Számos új ismerettel gazdagodtunk a szerotonin-transzporter (5-HTT, SERT) működését illetően is. A G-proteinhez kapcsolt receptorok (GPCR) a SERT foszforilációját szabályozzák, ezzel fokozzák vagy csökkentik a SERT expresszióját. A SERT pedig nemcsak az 5-HT extracelluláris koncentrációját befolyásolja, hanem a neuronális NO-szintetáz aktivitást is szabályozza (15, 16, 18).

A jelátviteli mechanizmusokban az 1. táblázatban összefoglalt, endogén receptor expressziót mutató sejte-

ken nyert adatok mellett nagyon sok érdekességet leírtak rekombináns technikák alkalmazásával. Ilyen például, hogy az 5-HT_{1B}- és 5-HT_{1D}-receptorok heterodimereket képezhetnek, hogy az 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}- és 5-HT_{2C}-receptorok G_{i/o}- és G_{12/13}-fehérjékhez is kapcsolódhatnak, sőt a G-fehérjétől független jelátvitelt is indukálhatnak, a foszfolipáz-D aktivitást fokozhatják, aktiválhatják a NOS-t, az ERK foszforilációját, a protein kináz-B aktivitást, és emelhetik a cAMP-koncentrációt. Ugyanakkor nem szabad figyelmen kívül hagynunk, hogy a rekombináns technikával nyert adatokat mindaddig igen óvatosan kell kezelnünk, amíg a természetes rendszerekben nem sikerül megerősíteni őket. Számos bizonyíték van arra, hogy az adott receptor altípus jelátviteli útjai még a különböző agyterületek között is eltérést mutatnak. Erre példa, hogy az 5-HT_{1A}-receptorok a raphe és a hippocampus területén a többi agyterülethez viszonyítva nagyobb arányban kapcsolódnak a G_o- és G_z-fehérjékhez, mint a G₁₃-hoz. Még érdekesebb, hogy a raphe magokban található (preszinaptikus) 5-HT_{1A}-receptorok inkább a GIRK (inwardly rectifying K⁺ channel) mechanizmussal, míg a hippocampusban találhatóak a szokásos módon, adenilát-cikláz gátláson keresztül fejtik ki gátló hatásukat (16-18).

Az 5-HT₁-receptor osztály génei nem tartalmaznak intronokat. Az intronokban gazdag 5-HT₄-receptor génnek 10 különböző C-terminális splice variánsát írták le, de ezek adenilát-cikláz aktivitásra gyakorolt hatásában kevés különbség mutatkozik. Ugyanez vonatkozik az 5-HT₇-receptor gén 4 C-terminális splice variánsára, de ezek az internalizációban már elkülönülnek. Az 5-HT_{2C}-receptorok adozin-inozin mRNS editálása során 15-20 izoforma alakul ki, amelyek eltérő aminosav-szekvenciával rendelkeznek. Az egyáltalán nem, részlegesen és teljes mértékben editált receptorok egymástól eltérő arányban vannak jelen az agy különböző területein (16-19).

1.3. Az 5-HT funkciói

A periférián a szerotonin például a vérlemezkéből felszabadulva a hemostázisban játszik szerepet, valamint az erős radioaktivitás, illetve kemoterápiás szerek (pl. ciszplatin) hatására az enterokromaffin sejtekből felszabadulva a bélfalban lévő vagus afferenseket, illetve az area postremát izgatva hányingert, hányást vált ki, de a gyomor-bél traktusban jelen lévő 8 receptor altípusa szinte minden ott jelen lévő motoros funkciót befolyásol (17, 20). A KIR-ben az 5-HT és összes létező receptorának jelenléte – és utóbbiak jellemző területi eloszlása például a frontális kéregben, hippocampusban, thalamusban, hypothalamusban, amygdalában, striatumban, hátsó szarvban – magyarázatot nyújt arra, hogy szinte minden elképzelhető KIR funkciót befolyásol, szerepet játszik a szervezet belső és külső ingerekre adott válaszában, mint a hangulat, kognitív folyamatok, alvás, fájdalom, motoros funkciók, hormonháztartás (11, 21-23).

A centrális cardiovascularis szabályozást például véve a szív paraszimpatikus szabályozásában az 5-HT_{1A}-, 5-HT₃- és 5-HT₇-receptorok, a szimpatikus aktivitásában az 5-HT_{1A}- és 5-HT₂-receptor altípusok szerepe bizonyított (24-26). Közismert, hogy az LSD hatásában a drog 5-HT_{2A}-receptor-agonista hatása játszik szerepet, ugyanakkor ezen receptor agonistáinak hallucinogén hatása óriási eltérést mutat. Kiderült, hogy a Parkinson-kór kezelésére alkalmazott és mellesleg nem hallucinogén 5-HT_{2A}-receptor-agonista lizurid és a hallucinogén drogok jelátvitelében között jelentős különbség mutatkozik. Míg a lizurid csak a G_q-proteint aktiválja, a hallucinogén LSD, psilocybin és mescaline G_{q/11} mellett a G_{β/γ}-proteint is (16). A legtöbb klinikai vizsgálat megerősíti az 5-HT és különböző neurológiai, pszichiátriai betegség vagy tünet kapcsolatát. Ilyen például a depresszió, inszomnia, szuicid készletés, szorongásos kórképek, pánikbetegség, Alzheimer-kór, étkezési zavarok, alkoholizmus, gyermekkori ADHD (childhood attention deficit hyperactive disorder), krónikus fájdalom szindróma, migrén, egyes centrális eredetű mozgászavarok (10, 11, 23, 25).

1.4. Szerotonerg hatású gyógyszerek

A hatásukat döntően szerotonerg mechanizmus alapján kifejítő gyógyszerek klinikai használata is gyakorlatilag az utóbbi két évtized eredménye. Legkorábban a szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI) terjedtek el,

melyek elképesztő térhódítása a depresszióban és az azzal rokon kórképekben mutatott hatékonyságukkal, valamint a hagyományos triciklikus antidepresszánsok mellékhatásaitól való mentességgel magyarázható. A szorongásoldó szerek között a benzodiazepinokkal szemben már régóta fontos alternatívát jelentett a parciális 5-HT_{1A}-receptor agonista buspiron. Mára viszont a szorongásos zavarok többségében elsősorban az SSRI szerek alkalmazását javasolják a pszichiáterek. A már kialakult migrénes roham kezelésében forradalmi változást hoztak az 5-HT_{1B/D}-receptor-agonista triptánok. A roham megelőzésére alkalmasak az 5-HT₂-receptor-antagonisták. A citosztatikumok, valamint az ionizáló sugárterhelés által okozott hányás megelőzésében, csillapításában egyedülálló hatásuk az 5-HT₃-receptor-antagonisták, de a szerotonerg hatásmechanizmus az atípusos antipszichotikumok és az antidepresszáns hatású monoaminooxidáz-gátlók esetén is bizonyítottan tekinthető. Az atípusos antipszichotikumok esetén például az 5-HT_{2A}-receptor-antagonista hatás az extrapiramidális mellékhatások kialakulásának gátlásában, valamint az 5-HT_{2C}-receptor-antagonista hatással együtt a negatív tünetekre gyakorolt kedvező hatásban játszik szerepet, a mellékhatásként jelentkező étvágy- és testsúlynövekedés döntően ez utóbbi receptorális hatásnak tudható be. Centrális szerotonerg mechanizmus (fokozott leadás és csökkent reuptake) révén fejtette ki hatását a korábban visszavont fogyasztószer, a dexfenfluramin, és ugyanezzel a mechanizmussal, de már kisebb szelektivitást mutatva hat a forgalomban lévő sibutramin. Az irritábilis bél szindróma (IBS) kezelésében, akár a hasmenéssel, akár a székrekedéssel járó tünetek esetén az 5-HT₃- és 5-HT₄-receptorokhoz kötődő szerek igen hatékonyak. Ezen felül számos egyéb kórképben vannak szerotonerg hatásmechanizmusú gyógyszerek a fejlesztés különböző fázisában, így pl. demenciákban, alvászavarokban, fájdalomcsillapítóként (16, 18, 20, 26-28).

2. A szerotonerg rendszerrel kapcsolatos saját vizsgálataink

Az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet (OPNI) egyik kutatólaboratóriumában, amit külföldön *Laboratory of Neurochemistry and Experimental Medicine*-ként ismernek, a szerotonerg szabályozás és az ezen a mechanizmuson keresztül ható gyógyszerek vizsgálata volt a fő kutatási téma az utóbbi több mint másfél évtizedben. Az OPNI bezárása után a vizsgálatok a Semmelweis Egyetemen, a Nagyvárad téri Elméleti Tömbbe áttelepült laboratóriumban, részben az egyetemi klinikák bevonásával folynak tovább. A számos különböző témájú preklinikai és klinikai vizsgálatban a legfontosabb közös vonás az, hogy mindegyik szorosan kapcsolódott az Intézet profiljához, a klinikai szempontból is releváns kérdésekhez, akár központi idegrendszeri szabályozásról, akár valamely betegség patomechanizmusáról, akár egy meglévő vagy potenciális új gyógyszer hatásairól legyen szó. Ezek közül a vizsgálatok közül válogatva szeretnénk néhány érdekes eredményt bemutatni. A válogatás fő szempontja az volt, hogy az ismertetésre kerülő vizsgálatok a

szerotoninhoz kapcsolódtak, döntően doktoranduszok munkáira épültek, hogy az Európai Unió, a hazai OTKA, tárcaszintű vagy egyéb támogatás biztosította az anyagi forrást. Végül, valamennyi az utóbbi 10 évben, az első szerző MTA Doktori munkájának védését követően készült, és mára folyóiratban vagy könyvfejezet formájában is megjelent. Az alábbiakban a migrén, az epilepszia, a szorongás, a depresszió, az alvás, az ezekre ható gyógyszerek, valamint az ecstasy hatóanyagának, a 3,4-metiléndioximetamfetamin (MDMA) hatásaival kapcsolatos vizsgálatainkról, eredményeinkről lesz szó. Ebben a közleményben egyáltalán nem törekszünk teljességre.

A vizsgálatok részletes leírását a referenciák között található közleményeink – a terjedelmi korlátok miatt közel sem teljes – listája, valamint a témában megvédett (1-9) és előkészületben levő (Kirilly Eszter, Andó Rómeó, Gyöngösi Norbert, Lazáry Judit) doktori értekezések tartalmazzák.

2.1. Migrén

▶ A NO-donor nitroglicerinnel által létrehozott akut és migrénes fejfájás jellemzői

Bár a preklinikai vizsgálatok nagyon sok klinikai relevanciával bíró adatot szolgáltatnak a fájdalom szabályozásával kapcsolatban, a migrén annyira speciális fejfájás, hogy patomechanizmus vagy gyógyszerkipróbálás szempontjából valós, biztos prediktív értékkel bíró állatkísérletes modellel mindmáig nem rendelkezünk. Így például az állatkísérletek során rendkívül hatékonyan bizonyult plazmafehérje-kiáramlást gátló anyagok a klinikai vizsgálatokban nem bizonyultak hatékonyak. Az állatkísérletes módszerek nem alkalmasak a migrén rizikófaktorainak megállapításaira sem. Ennek hátterében részben az áll, hogy a migrén kialakulásában részt vevő neuropeptidok és neurotranszmitterek termelődésének, felszabadulásának, valamint receptorainak lokalizációja és szabályozása fajonként eltérhet. Konkrét különbség van például az ember és a rágcsálók 5-HT_{1B}- és 5-HT_{1D}-receptorainak megoszlásában, vagy a cerebrális erek CGRP tartalmú idegrostjainak sűrűségében. A humán vizsgálatokat az nehezíti meg, hogy a betegség lényegét képező fájdalom és a kísérő tünetek rohamszerűen, többnyire kiszámíthatatlan időpontban és ritkán jelentkeznek. Ezért humán migrénmodellek kidolgozására volt szükség. Ma a nitroglicerinnel indukált migrénes roham a legelfogadottabb humán migrénmodell. Ugyanakkor az orvostársadalomban sem köztudott, hogy a nitroglicerinnel és a szívelégtelenség kezelésében máig gyakran alkalmazott egyéb NO-donor nitrátok milyen veszélyt rejtenek a migrénre hajlamos személyekben. A vizsgálat során migrénes és kontrollszemélyek 0,5 mg nitroglicerint kaptak sublingualisan.

Legfontosabb eredmények. A nitroglicerinnel, amennyiben volt hatása, kétféle fejfájást hozott létre, amely a fejfájás kialakulása és tartama szerint időben, jellegében, illetve az érintett személyeket és korábbi diagnózist tekintve eltértek. Az azonnali fejfájás enyhe-közepes súlyosságú, nem migrénes jellegű volt, átlagosan 30 percig tartott, majd spontán megszűnt. A migrénes betegek többségében az IHS kritériumoknak megfelelő migrénes roham alakult

ki mintegy 4,5 órás latenciával. Ezen személyek közel felében akut fejfájás nem is jelentkezett, tehát a két különböző fejfájás egymástól függetlenül alakult ki (3, 29-32).

▶ A CGRP felszabadulásának időbeli és mennyiségi összefüggése a migrénes jellegű fejfájással

Bár korábbi preklinikai és klinikai vizsgálatok is arra utaltak, hogy a trigeminális rendszer aktivitása CGRP felszabadulás és a migrénes roham összefügg, nagyon keveset tudunk arról, hogy a migrénes roham és a CGRP felszabadulás időben hogyan viszonyul egymáshoz, azaz a migrénes roham melyik fázisában aktiválódik a trigeminovascularis rendszer. Emellett semmit sem tudunk arról, hogy az azonnali fejfájás együtt jár-e a CGRP-felszabadulással, azaz a modellben a CGRP-felszabadulás mennyire tekinthető jellemzőnek a migrénre.

Eredményeink szerint a CGRP-felszabadulás – időben azt kissé megelőzve – együtt jár a migrénes roham kialakulásával. Az azonnali fejfájás viszont nem jár szignifikáns CGRP-felszabadulással. Azokban a személyekben, akikben a nitroglicerinnel hatására roham nem alakul ki, a CGRP-koncentráció sem emelkedik. A migrénes személyekben már a nitroglicerinnel beadása előtt is emelkedett CGRP-koncentrációt találtunk a nem migrénes személyekhez képest. A migrénes fejfájás mértéke mind a CGRP-koncentráció emelkedésével, mind a csúcskoncentrációval összefügg (1. ábra) (3, 30, 32).

▶ A CGRP szerepe a migrénes roham oldására alkalmazott triptánok hatásmechanizmusában

Bár a migrénes roham oldásában forradalmat jelentő, mára széles körben elterjedt triptánok klinikai hatásosságához nem fér kétség, ezen gyógyszerek hatékonysága és a CGRP-felszabadulás alakulása közötti direkt összefüggést korábban nem sikerült kimutatni. Abban a csoportban, ahol sumatriptan orrspray alkalmazása után 60 perccel a fejfájás pontszáma jelentősen csökkent, szignifikáns plazma-CGRP-koncentráció-csökkenést találtunk, míg a nem reagáló csoportjában ilyen csökkenés nem volt. A CGRP-koncentráció ezen időpontban, azaz a gyógyszerhatást követően is szignifikáns összefüggést mutatott a fejfájás mértékével, ami azt jelenti, hogy a CGRP minden valószínűség szerint az 5-HT_{1B}- és 5-HT_{1D}-receptor-agonista triptánok hatásmechanizmusának is fontos eleme (3, 32).

▶ A trombocita szerotonin koncentráció és a szerotonin transzporter gén 5-HTTLPR funkcionális polimorfizmusának összefüggései a migrénnel

A szerotonerg rendszer közismerten részt vesz a fájdalom szabályozásában, sőt, számos adat utal arra is, hogy a migrén kialakulásában is szerepe van. Bizonyos direkt vagy indirekt agonisták vagy antagonisták a fejfájás létrejöttében (m-CPP, fenfluramin), mások a roham megelőzésében (5-HT₂ antagonisták, mint például a methysergid, pizotifen, cyproheptadin) vagy oldásában (triptánok) játszanak szerepet. Jellemző változásokat írtak le a trombocita szerotonin koncentrációban is a migrénes roham elején. Érdekesnek tűnt azt is megvizsgálnunk, hogy a szerotonint transzporter gén 5-HTTLPR funkcionális promotor polimorfizmusa, amely az agyi szerotonin visszavételében

és legmarkánsabb változás például a tenziós csoport szorongásoldó szedésében mutatkozott, a migrénelenes gyógyszerek szedése, és különösen a migrén gyakorisága jóval lassabban csökkent, ez utóbbi csak több hónap után érte el a szignifikáns értéket (29, 35).

2.2. Epilepszia

Annak ellenére, hogy a szerotonin különböző receptorai az epilepszia kialakulásban és terjedésében részt vevő neurotranszmitterek (pl. glutamát, GABA) neuronjain gyakran megtalálhatóak és számos adat bizonyítja azok működésére gyakorolt hatásukat, a szerotonin-anyagcsere, illetve különböző receptorainak változásával, az arra ható gyógyszerek esetleges epilepsziára gyakorolt szerepével kapcsolatban nem alakult ki egységes kép egészen a közel-múltig. Jellemzően a szerotonerg gyógyszereket alkalmazó neurológusok, pszichiáterek és egyéb szakterületek képviselői sem foglalkoztak ezzel a kérdéssel.

Vizsgálataink során több különböző rágcsláló epilepsziamodellekben vizsgáltuk a szelektív szerotoninfelvétel-gátlók (SSRI antidepresszánsok), valamint különböző szerotoninreceptor-altípusokra ható gyógyszerek, anyagok hatásait. A hatásmechanizmus tisztázása érdekében a vizs-

gálatokat több esetben is kiegészítettük más neurotranszmitterek receptoraira ható vegyületek vizsgálatával, illetve ezek kombinációival. Eredményeink szerint az idio-pathiás generalizált epilepsziák körébe tartozó absence epilepszia modellben, a spontán tüske-hullám jelenséget mutató WAG/Rij patkányban, az 5-HT_{1A}-receptorok aktiválása, illetve az 5-HT_{2C}-receptorok gátlása fokozza, míg az 5-HT_{1A}, valamint az 5-HT₇-receptorok gátlása, illetve az 5-HT_{2C} aktiválása jelentősen csökkenti a spontán tüske hullám aktivitást. Az SSRI antidepresszánsok hatása részben a fenti receptorális hatások eredőjeként jön létre. Az NMDA-receptor-antagonista vegyület szintén radikálisan csökkentette ezt a típusú epilepsziás jelenséget, míg az AMPA-modulátorok és glicin-transzporter-1-gátlók marginális hatást mutattak. Az 5-HT_{1A}- és NMDA-receptorok okozta hatás egymással szorosan összefüggő mechanizmuson keresztül jön létre. Mivel ebben az epilepsziatípusban mind emberben, mind rágcslókban a tüskehullám-aktivitás nagymértékben függ a vigilanciától, megvizsgáltuk, hogy a fenti hatások ennek következményeként vagy ettől függetlenül alakulnak ki. Eredményeink szerint az 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2C}- és 5-HT₇-, valamint az NMDA-receptorokra gyakorolt hatások függetlenek a vigilanciára gyakorolt hatástól. A pentiléntetrazol által egérben létrehozott

2. táblázat

Az endogén szerotonin koncentráció változásának hatása különböző epilepszia állatmodellekben (Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem.* 2007 Feb;100(4):857-73. Ref: 41).

5-HT-KONCENTRÁCIÓ	HATÁS	MODELL	HIVATKOZÁS
SERKENTÉS			
Fluoxetin (norfluoxetin)	rohamok ↓	<i>Bicucullin által indukált (area temptasba és a substantia nigra juttatva) rohamok patkányban</i>	Pendville and Gale, 1993; Pasini et al., 1992, 1996
	PHT, CBZ antikonvulzív hatás ↑	MES egérben	Leander, 1992
	CBZ, PHT, VPA, PB antikonvulzív hatás ↑	MES egérben	Borovicz et al., 2006
	refrakter állapot tartama ↓, rohamküszöb ↑	<i>Teljesen éber macska és patkány</i>	Wada et al., 1993
	hippocampalis roham ↓	<i>Focalis elektromos ingerlés patkányban</i>	Wada et al., 1995
	rohamok ↓	GEPRs	Daily et al., 1992; Statnick et al., 1996; Browning et al., 1997
	túlélési arány és időtartam ↑	Pentiléntetrazol által indukált rohamok egérben	Magyar et al., 2003
	rohamlatencia ↑	Pentiléntetrazol által indukált rohamok egérben	Kecskemeti et al., 2005
	↑ THM ^{a,b}	WAG/Rij patkány	Jakus et al., 2003
Citalopram	↑ THM ^{a,b}	WAG/Rij patkány	Jakus et al., 2003
	rohamok kialakulása és terjedése ↓	<i>Pilocarpin által indukált focalis motoros rohamok</i>	Clinckers et al., 2004
GÁTLÁS			
PCPA	atipikus absence rohamok ↓	AY-9944 kezelt patkány	Bercovici et al., 2006

Rövidítések: PHT, phenytoin; CBZ, carbamazepine, MES, maximális electroshock; GEPR, genetikusan epilepsziás rágcslómodell; WAG/Rij, Wistar albino Glaxo patkányok, bred in Rijswijk; THM, tüske-hullám minta, PCPA, *para*-chlorophenylalanine; AY-9944, *trans*-1,4 bis-(2-dichlorobenzylaminomethyl)cyclohexane dihydrochloride. A két eltérő modell jelölése: **fokális és generalizált**.

^a 5-HT_{2C} receptor antagonista jelenlétében.

^b gátló neurotranszmisszió fokozása (a GABA-tónus növelése a talamikus relé neuronokon) és a serkentő neurotranszmisszió gátlása (a corticalis aktiváció gátlásán keresztül) alapvető a tüske-hullám minta kialakulásában (lásd a szöveget).

görcsöt az 5-HT_{2C}-receptor aktiválása csökkentette. Az endogén agyi szerotoninkoncentráció, valamint az 5-HT_{2C}-receptor-aktivitásnak (KO, agonisták, antagonisták) az epilepsziával való összefüggését foglalja össze a 2. és 3. táblázat. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az extracelluláris szerotoninkoncentráció növelése gátolja, annak csökkenése általában fokozza az epilepsziás jelenséget mind fokális, mind generalizált modellt alkalmazva (2. táblázat), és erre utalnak a szórványos klinikai eredmények is. Az 5-HT eme gátló hatását elsősorban az 5-HT_{2C}-receptorok közvetítik (3. táblázat). Érdemes tehát figyel-

met fordítani az epilepsziás betegek szerotonerg rendszert érintő gyógyszeres kezelésére (1, 4, 5, 36-42).

2.3. Szorongás, depresszió

Korábban a különböző szerotoninreceptor altípusok szerepét vizsgáltuk meg a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely, a szimpatikus idegrendszer és egyéb stressz-szenzitív hormonok elválasztásában (CRH, ACTH, β-endorfin, ACTH, kortizol/kortikoszteron, oxitocin, vazopresszin, prolaktin, renin, adrenalin, noradre-

3. táblázat

Az 5-HT_{2C}-receptor aktiválódásával összefüggő celluláris, elektrofiziológiai és neurokémiai válaszok, valamint az 5-HT_{2C}-receptor serkentésének és gátlásának hatása különböző epilepszia állatmodellekben (Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem.* 2007 Feb; 100(4):857-73. Ref: 41.).

SZINT	VÁLASZ	MECHANIZMUS	ELOSZLÁS/AGYI TERÜLETEK
Celluláris	Foszfopáz C, Foszfopáz A ₂ (+)	Posztzinaptikus	Plexus choroideus, bulbus olfactorius, agykéreg (pl. pyriform, cinguláris, praefrontalis kéreg), limbikus rendszer (nucleus accumbens, hippocampus, amygdala), basalis ganglionok (globus pallidus, substantia nigra), valamint alacsony-közepes koncentrációban számos egyéb agyterületen
Elektrofiziológiai	Neuronális depolarizáció	Posztzinaptikus	
Neurokémiai	NA/dopamin felszabadulás(-)	Posztzinaptikus	
	GABA felszabadulás (+)	Posztzinaptikus	
	Glutamát felszabadulás (+)	Posztzinaptikus	
AGONISTA/ ANTAGONISTA	HATÁS	MODELL	HIVATKOZÁSOK
Receptorhiány	audiogén rohamok ↑	5-HT_{2C} receptor knock out egér	Tecott <i>et al.</i> , 1995
	rohamok miatti spontán halál ↑	5-HT_{2C} receptor knock out egér	Brennan <i>et al.</i> , 1997; Applegate and Tecott, 1998
<i>Serkentés (agonista)</i>			
mCPP (5-HT _{2C,2B})	rohamküszöb ↑	Egér elektrosokk teszt, pentylen-tetrazol által indukált rohamok patkányban és egérben	Upton <i>et al.</i> , 1998
	THM ↓	WAG/Rij	Jakus <i>et al.</i> , 2003
	túlélési ráta és az időtartam ↑ rohamlátencia ↑	Pentylen-tetrazol által indukált rohamok egérben	Kecskemeti <i>et al.</i> , 2005
DOI (5-HT _{2A,B,C})	rohamkialakulás ↑	<i>AM ingerlés</i>	Wada <i>et al.</i> , 1996
TFMPP (5-HT _{1A,B,C} , 5-HT _{2C})	rohamküszöb ↓	MES egérben	Hoyer and Middlemiss, 1989
	motoros rohamok ↓	<i>Pilocarpin-modell TLE-ben</i>	Hernandez <i>et al.</i> , 2002
<i>Gátlás (antagonista)</i>			
Mesulergin (DA)/(5-HT _{2A,C})	TFMPP hatása ↓	MES egérben	Hoyer and Middlemiss, 1989; Van Wijngaarden <i>et al.</i> , 1990
Ritanserin	TFMPP hatása ↓	MES egérben	Hoyer and Middlemiss, 1989; Van Wijngaarden <i>et al.</i> , 1990
Ketanserin (5-HT _{2A,B,C})	TFMPP hatása ↓	MES egérben	Hoyer and Middlemiss, 1989; Van Wijngaarden <i>et al.</i> , 1990
SB 206553 (5-HT _{2B,C})	mCPP hatása ↓	Egér elektrosokk teszt, pentylen-tetrazol által indukált rohamok egérben és patkányban	Upton <i>et al.</i> , 1998
SB 242084 (5-HT _{2C})	mCPP hatása THM-ra ↓	WAG/Rij patkány	Jakus <i>et al.</i> , 2003
SB 242084 (5-HT _{2C})	mCPP hatása ↓	Pentylen-tetrazol által indukált rohamok egérben	Riba <i>et al.</i> , see text

Rövidítések: MES, maximális elektrosokk kiváltotta rohamok; WAG/Rij, Wistar albino Glaxo patkány, bred in Rijswijk; THM, tüske-hullám minta; AM, amygdala; TLE, temporalis lebeny epilepszia; DOI, 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane; mCPP, meta-chlorophenylpiperazine HCl; SB 242084, 6-chloro-5-methyl-1-[(2-[2-methylpyrid-3-yloxy]pyrid-5-yl)carbamoyl]indoline dihydrochloride; TFMPP, 3-trifluoromethylphenylpiperazine monohydrochloride; SB206553, 5-methyl-1-(3-pyridylcarbamoyl)-1,2,3,5-tetrahydropyrrrolo [2,3-f]indole. A két eltérő modell jelölése: **fokális** és **generalizált**.

nalín). Részletesen kitértünk a szabályozás mechanizmusára és szintjére – pl. a CRH szerepére – ezekben a hatásokban (21, 22, 24, 25, 43-47). Az állatkísérleteket klinikai vizsgálatokkal is kiegészítettük, ahol többek között a nemi különbségekre kerestünk választ (48-49). Vizsgálataink eredményei, valamint az időközben a szorongásos zavarok kezelésében is széles körben alkalmazásra került SSRI szerekkel kapcsolatban felmerült kérdések vezettek az alább ismertetett farmakológiai jellegű, valamint a szerotonintranszporter biológiai pszichológiai-pszichiátriai szerepével kapcsolatos genetikai vizsgálatainkhoz.

▶ **Az 5-HT_{2C}-receptorok szerepe a szorongásban és az SSRI szerek akut hatásában**

Annak ellenére, hogy az SSRI szereket széles körben alkalmazzák a depresszió és szorongásos zavarok kezelésében, és bizonyos, hogy terápiás hatásuk kialakulásához hetekre van szükség, ezirányú akut hatásokról keveset tudunk. Vizsgálatainkban az SSRI antidepresszáns fluoxetin, sertralin és citalopram, valamint az 5-HT-agonista m-CPP, illetve szorongáskeltő CRH és kolecisztokinin (CCK-8-szulfát) hatásait vizsgáltuk a rágcáló szorongásmodell társas magatartás teszten. A mechanizmusban részt vevő 5-HT-receptorok farmakológiai azonosítására altípusselektív antagonistákat alkalmaztunk. Eredményeink szerint mindhárom SSRI szorongás jellegű hatást vált ki az akut kezelést követően. Ez a hatás dóziszfüggő, és jellegében a szorongáskeltő anyagokéhoz hasonló. Az altípusselektív 5-HT_{2C}-receptor-antagonista előkezelés ezt a hatást már igen kis dózisban kivédi. Az altípusselektív 5-HT_{1A}-receptor-antagonistával történt előkezelés ezt a hatást alig befolyásolja. Az alkalmazott parciális 5-HT_{1A}-receptor-agonista vegyület akut hatása nem utalt a szorongás fokozódására. Az SSRI szerek akut szorongásfokozó, illetve ahhoz hasonló hatására klinikai vizsgálatok is utalnak (50-54).

▶ **A krónikus SSRI kezelés hatása különböző akut szorongáskeltő anyagok hatásaira**

Három hetes SSRI (fluoxetin) kezelést követően a fluoxetin akut szorongáskeltő hatása gyakorlatilag megszűnt. A 3 hetes fluoxetin-kezelés után a szorongáskeltő anyagok (CRH, CCK-8) szintén elveszítették szorongást fokozó hatásukat. Ugyanekkor az 5-HT_{1A}-receptor közvetítésével kialakuló válaszok csökkenést mutattak. Következtetésképpen megállapíthatjuk, hogy az SSRI antidepresszánsokra jellemző akut szorongásra emlékeztető hatás az 5-HT_{2C}-receptor-aktiválás következménye, és ez a hatás a krónikus kezelés során megszűnik. Az SSRI antidepresszánsok krónikus kezelése során az 5-HT_{1A}-receptorok válaszkészsége is csökken. Az akut szorongáskeltő anyagokra adott válasz viszont ezen krónikus kezelés során szintén csökken (2, 4, 50-54).

▶ **A szerotonintranszporter gén polimorfizmusainak összefüggései a szorongásossággal, depresszióra való hajlammal, valamint a súlyos életesemények hangulatra gyakorolt negatív hatásával gén-környezet interakciós vizsgálatokban**

A szerotonin különböző sejtekbe történő bejutását, felvételét a szerotonintranszporter molekula végzi. A terápiá-

ban széles körben alkalmazott gátlószerei az SSRI antidepresszívumok. Számos adat utal arra is, hogy a szerotonin transzporter szerepet játszik szorongásos és hangulatzavarok hátterében is. Első vizsgálat sorozatunkban a szerotonintranszporter gén promoter leggyakrabban vizsgált funkcionális polimorfizmusának (5-HTTLPR) összefüggését vizsgáltuk szubklinikus depresszióval, affektív temperamentumokkal és szorongással. Mivel régóta ismert jelenség, hogy különböző negatív életeseményekre a populáció egy része depresszióval, míg mások súlyosabb hangulati zavar nélkül reagálnak, és feltételezésünk szerint a környezeti hatásokra adott magatartási válasz az egyén örökletes hajlamától, azaz genetikai vulnerabilitástól is függ, legújabb munkánkban a szerotonintranszporter gén 5 különböző polimorfizmusát, és a súlyos életesemények ezen polimorfizmusokkal együtt mutatott, hangulatra gyakorolt interakciós hatását vizsgáltuk meg nagyszámú, pszichiátriai szempontból nem válogatott, azaz vegyes átlagpopulációban. A vizsgálatokat gén-környezet és gén-gén-környezet analízissel is kiegészítettük.

Eredményeink szerint a pszichiátriai szempontból egészséges populációt vizsgálva az 5-HTTLPR s allélt hordozók magasabb pontszámot értek el a csak l allélt hordozókhöz képest a Spielberger-féle állapotszorongásban, a Zung Depresszió skálán (ZDS) és a TEMPS-A skála alapján mért depresszív, ciklotim, irritábilis és szorongó temperamentumok alskálán. Gén-környezet interakciós vizsgálatunk során a jóval nagyobb, vegyes populációban kapott eredményeink szerint a súlyos életesemények (TLE) szignifikáns összefüggést mutatnak a ZDS pontszámmal, valamint a ZDS pontszám varianciájának 2,4%-át magyarázzák meg. A szerotonin transzporter gén promóter polimorfizmusa önmagában a ZDS varianciájának 1%-át magyarázza szintén szignifikáns mértékben. A génnek ez a szakasza befolyásolja azt is, hogy a súlyos életesemények kinek a hangulatára hatnak, ezt fejezi ki a szignifikáns 5-HTTLPRxTLE interakció, ebben az esetben a megmagyarázott hányad 4%. Ha a gén középső részének rs140700 polimorfizmusát is figyelembe vesszük az előzőekkel együtt, az 5-HTTLPRxrs140700xTLE gén-gén-környezet interakció már a ZDS pontszám varianciájának 6%-át magyarázza (2. ábra). Eredményeink egyrészt megerősítik a korábbi, szignifikáns gén-környezet interakcióra vonatkozó eredményeket, másrészt felhívják a figyelmet arra, hogy a szerotonin transzporter génben a középső régió eltérése szintén jelentős hatást gyakorol az életeseményeknek a depressziós hangulat kialakulásában játszott szerepére (6, 55-58).

2.4. Alvás

▶ **A különböző szerotoninreceptorok szerepe az alvás, a napszaki ritmus és kognitív funkciók szabályozásában**

A szerotonin az alvás-ébredlét és a circadian ritmusok szabályozásában kulcsszerepet játszik. Alvó állapotban a szerotonerg neuronok aktivitásának kismértékű változása is jelentős hatást fejt ki a vigilanciára. A szerotonerg tónus fokozása a REM alvás, illetve a lassú hullámú alvás felől az ébredlét felé tolja el a vigilanciát. Vizsgálataink a szero-

toninnak az alváásra és a kognitív funkciókkal összefüggést mutató ébrenléti theta-frekvencia tartomány teljesítménysűrűség szabályozására kifejtett hatására, illetve a különböző receptor altípusok azonosítására irányultak. Eredményeink szerint az 5-HT_{1A}- és 5-HT_{1B}-receptor altípusok aktiválása elsősorban a REM aktivitás gátlását, az 5-HT_{2A}-receptor altípus aktiválása inkább a lassú hullámú alvás gátlását váltja ki. Az 5-HT_{2A}-receptor-antagonistáival sikerült kimutatnunk, hogy a szerotonerg rendszer ezen altípuson keresztül a lassú hullámú alvást tónusos gátlás alatt tartja. A gátlás mértéke a különböző napszakokban jelentősen eltér, az alvás kezdetén az antagonistá hatására szignifikáns növekedés következik be a lassú hullámú, csökkenés a REM alvásban. Az 5-HT_{2A}-receptor szerepe, jelentősége ezen a receptorosztályon belül mindenképpen a kiemelkedő (3. ábra). Az 5-HT_{2B} receptorok viszont aktivitásukkal a lassú hullámú alvást tónusosan fokozzák, gátlásuk az éber állapot növekedéséhez vezet. Az 5-HT_{2C}-receptorok szerepe az alvás-ébrenléti szabályozásában nem jelentős. Az ébrenléti theta-frekvenciát viszont az 5-HT_{2B}-receptorok közvetítésével a szerotonerg rendszer folyamatosan aktiválja, 5-HT_{2C}-receptorokon keresztül pedig gátolja (4. ábra), azaz a kognitív funkciókat az előbbi antagonistái csökkentik, az utóbbi pedig fokozzák (1, 2, 28, 37, 59-63).

2.5. MDMA (ecstasy)

Az ecstasy a cannabis után a leggyakrabban használt drog a legtöbb európai országban, így hazánkban is. Ismert, hogy használata a szerotonerg neuronok axonjainak tartós károsodásához vezethet, különösen a genetikai vulnerabilitás és bizonyos környezeti faktorok együtthalása esetén (63). A károsodás mértékére, mechanizmusára és különösen a morfológiai és funkcionális regeneráció jellemzésére azonban mindmáig csak szórványos, illetve több szempontból megkérdőjelezhető adatot találunk a szakirodalomban. Állatkísérletes vizsgálataink során az európai (kaukázusi) lassan metabolizáló, és ezáltal a káros hatásoknak jobban kitett alpopulációt modellező Dark-Agouti patkányokon végeztünk morfológiai, alvász és magatartás vizsgálatokat az ecstasy hatóanyagával, a 3,4-metiléndioximetamfetammal, az MDMA-val.

► Morfológiai módszerekkel kimutatott elváltozások Dark-Agouti patkányokon az ecstasy hatóanyagával, az MDMA-val történt kezelés hatására

MDMA-okozta szerotonerg neuronkárosodás vizsgálata kvalitatív és kvantitatív anatómiai/morfológiai módszerekkel is lehetséges. Ez irányú tanulmányaink során különböző fehérjék lokalizációját, illetve expresszióját vizsgáltuk döntően immunhisztokémiai, kisebb részben Western blot és in situ hibridizációs módszerekkel. Vizsgálatainkat az MDMA több dózisa esetén, a kezelés után számos időpontban, igen sok agyterületen elvégeztük.

A triptofán-hidroxiláz (TryOH) a szerotonin szintézisében főszerepet játszó enzim. Elsősorban a szerotonerg sejtestekben koncentrálódik, de jelen van a szerotonerg sejtek axonjaiban és dendritjeiben is; eloszlása ultrastrukturális vizsgálatok alapján citoplazmatikus. A szerotonintranszporter a sejtekből kiürült szerotonin szelektív visszavételét végző sejtmembránfehérje, a szerotonerg idegsejtek szintén minden régiójában előfordul. E két fehérje immunhisztokémiai festésével láthatóvá tehető a teljes szerotonerg axonarborizáció. Denzitásuk csökkenése a fehérjék expressziójának csökkenésére és a szerotonerg rendszer funkcionális zavarára, sérülésére utal.

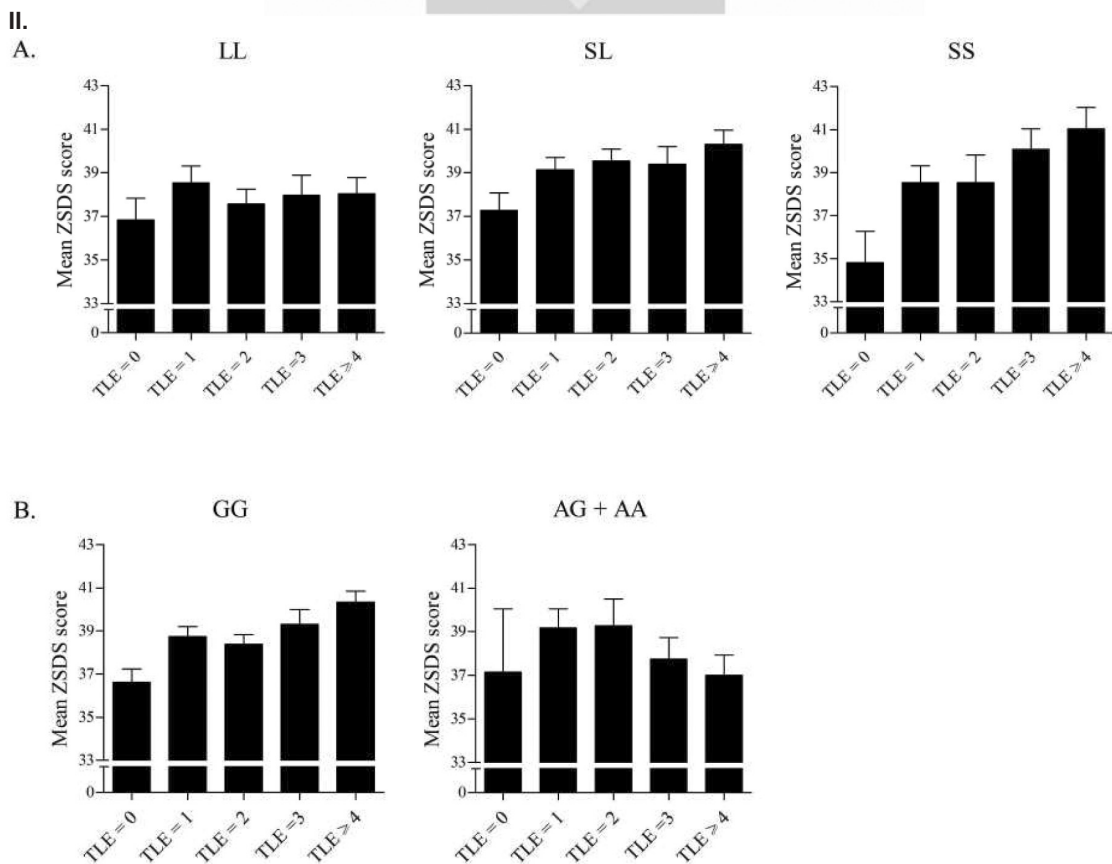
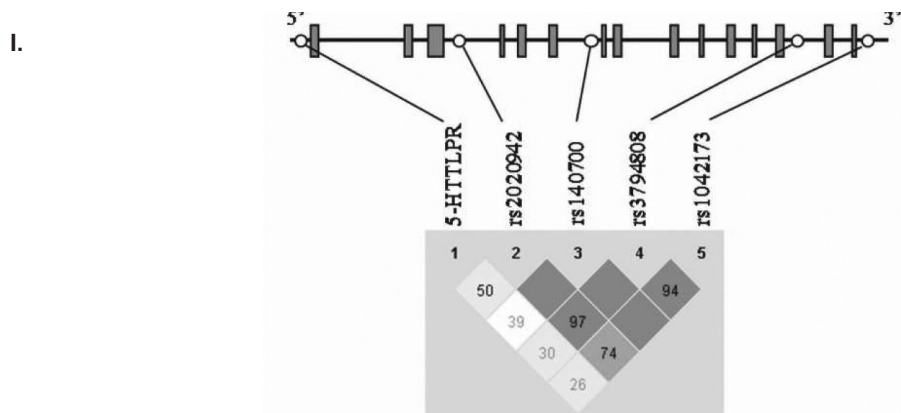
Eredményeink szerint már három nappal a kezelés után a TryOH és a szerotonintranszporter-denzitás dózisfüggő csökkenést mutat többek között a neocortexben, a hippocampusban, striatumban, septumban. A csökkenés mértéke a 15 mg/kg-os dózis után a legtöbb agyterületen 20–50% között található (5. ábra). A denzitás három hét után még semmi növekedést nem mutat, ám fél év elmúltával a rendkívül vulnerábilisnak mutakozó hippocampus kivételével a legtöbb agyterületen a kontrollszintre áll vissza (7. ábra, I.). A csökkenése a gerincvelőben is kimutatható a cervicalis, thoracalis és lumbalis szegmensekben, elsősorban a hátsó szarvban, de kisebb mértékben a mellső szarvban, marginális zónában, központi szürkeállományban és a thoracalis szegmensben az intermediolateralis oszlopban is.

A SERT-denzitás csökkenésével ellentétben a transzporter mRNS expresszió átmeneti emelkedést mutat mind a dorsalis-medialis raphe magvakban, mind a döntően a gerinvelő felé projiciáló raphe magcsoportban. Három hét múlva azonban a transzporter mRNS is szignifikánsan csökken a kontrollértékhez képest (7. ábra, II.).

Az immunmarkerekkel megjelenített szerotonerg axonokon három nappal a kezelés után duzzadt, aberráns vari-

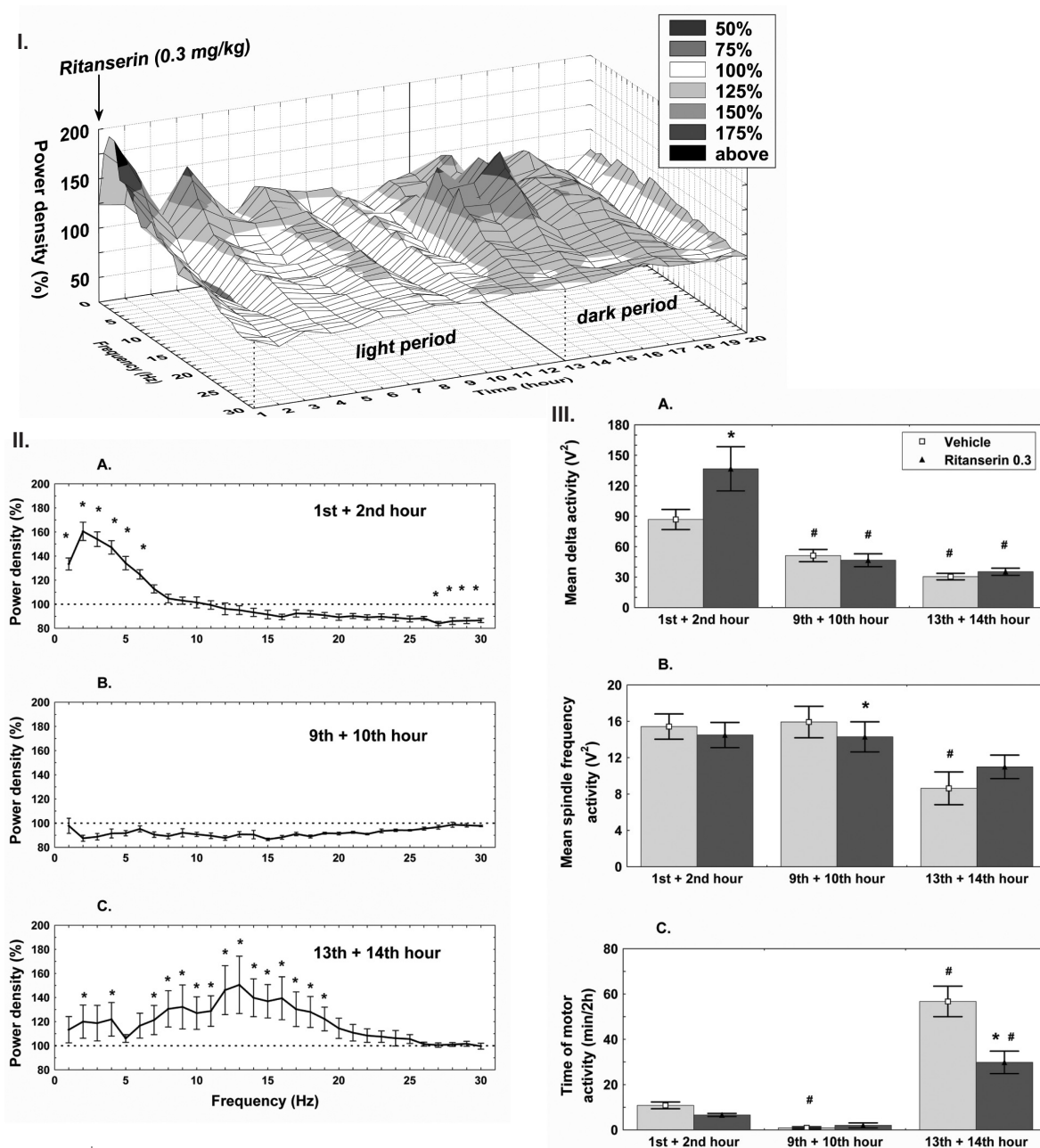
2. ábra

A szerotonin transzporter gén (SLC6A4) polimorfizmusainak és a súlyos életeseményeknek (TLE) az összefüggése a depresszió tüneteivel. I: A szerotonin transzporter gén általunk vizsgált polimorfizmusainak elhelyezkedése és kapcsoltsági valószínűsége. II: Az 5-HTTLPR LL, SL és SS hordozók (A), illetve az rs140700 polimorfizmus GG és AG+GG hordozók (B) esetén a súlyos életesemények számának összefüggése a Zung Depresszió Skála pontszámával. A táblázatok az 5-HTTLPR és a súlyos életesemények, illetve ezek, valamint a gén középső szakaszában található rs140700 interakciói által a Zung Depresszió Skála pontszámának variációjában megmagyarázott hányadot (Adj. R²) adják meg a különböző gén x környezet, illetve gén x gén x környezet interakciókban. A II. ábrából és az I. táblázatból jól látható, hogy a súlyos életesemények és az 5-HTTLPR polimorfizmus hatása önmagában is szignifikáns, de amint azt a II. táblázatból láthatjuk, az interakciós hatások erősebbek, különösen az 5-HTTLPR x rs140700 x TLE által meghatározott gén x gén x környezet interakció jelentős, itt a Zung Depresszió Skála pontszámának variációjában megmagyarázott hányad 5,9%. A depresszióra való hajlam kialakulásában tehát a súlyos életesemények hatása genetikai különbségeket mutat, és ebben a szerotonin transzporter gén legalább 2 régiója szerepet játszik. [Lazary J, Lazary A, Gonda X, Benko A, Molnar E, Juhasz G, et al. Biol Psychiatry. 2008 Sep 15; 64(6):498-504. Ref: 58.]



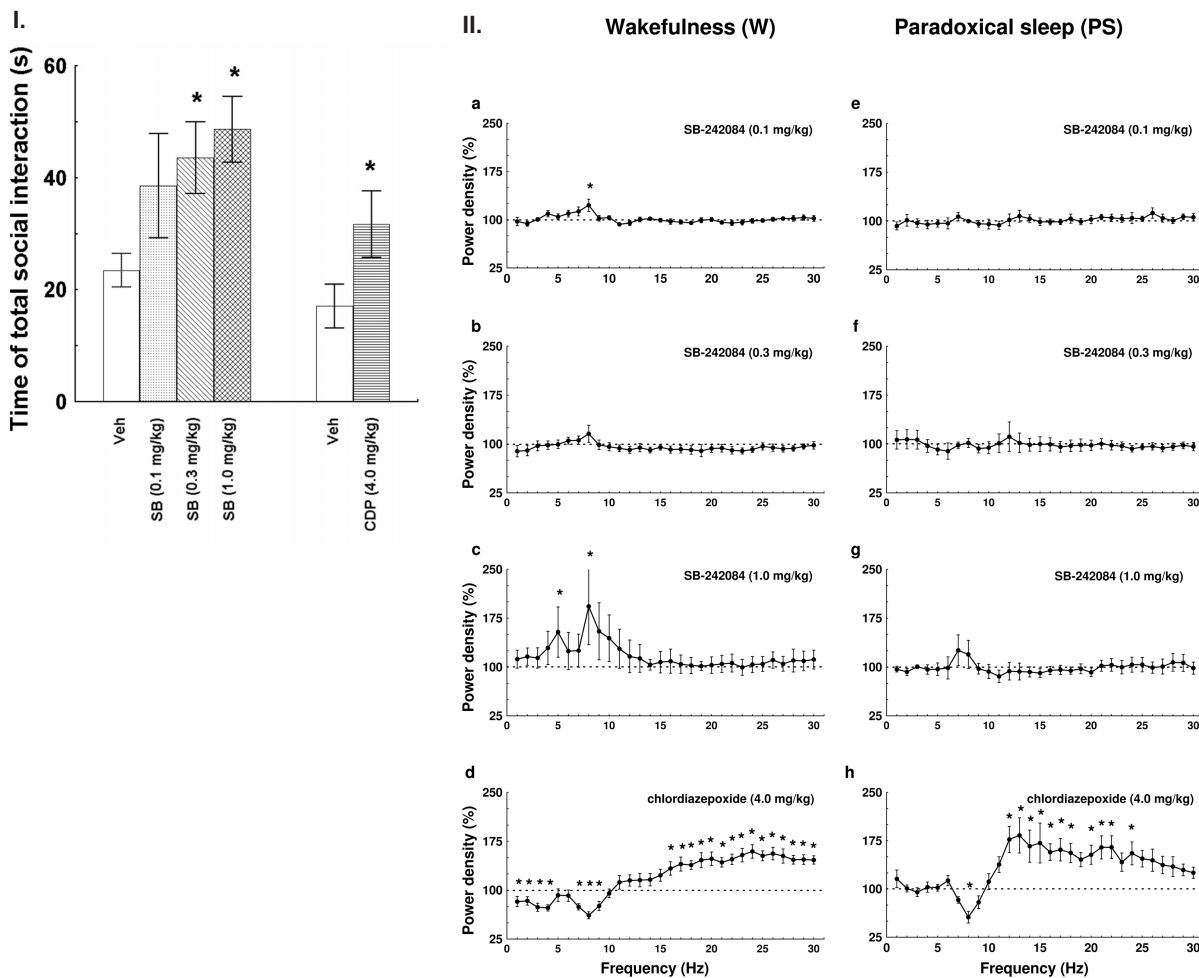
I. TÁBLÁZAT	Genotípus	n	ZSDS (Átlag ± S,E)	p-érték	Adj. R ²
5-HTTLPR	LL	188	37,89 ± 0,35	0,0056*	0,012
	SL	277	39,25 ± 0,31		
	SS	102	38,76 ± 0,51		
TLE	0	79	36,67 ± 0,58	0,0001	0,024
	1	130	38,80 ± 0,40		
	2	121	38,57 ± 0,41		
	3	85	39,05 ± 0,57		
	≥4	152	39,63 ± 0,43		

II. TÁBLÁZAT	B	SE	t	p-érték	Adj. R ²
5-HTTLPR x TLE	0,602	0,213	2,824	0,0049	0,042
rs140700 x TLE	-1,227	0,419	-2,927	0,0036	0,040
5-HTTLPR x rs140700	2,635	1,172	2,249	0,0249	0,019
5-HTTLPR x rs140700 x TLE	0,556	0,158	3,512	0,0005	0,059



3. ábra

Az 5-HT_{2A/2B/2C}-receptor-antagonista ritanserin (0,3 mg/kg ip.) hatása az EEG-spektrumra, alvás-ébredési paraméterekre és a motoros aktivitásra szabadon mozgó patkányokban (n=6). Az I. ábrán a kvantitatív EEG (relatív teljesítmény sűrűség) adatok a frekvencia (0-30 Hz) és az idő (0-20 óra) függvényében láthatóak. A diagram pontjai a ritanserin-kezelés és a kontroll különbségének a kontroll csoporthoz viszonyított százalékos eltérését mutatják. Az alatta bal oldalon látható II. ábra a teljesítménysűrűséget a nap három jellemző időszakában, a teljes frekvenciatartományban mutatja. Az 1-2. óra közvetlen az elalvás utáni, a 9-10.óra passzív fázis még stabil, de végéhez közeledő időszakát, a 13-14. óra pedig már az aktív fázis, a kezdeti ébredési idejét jellemzi. Jól látszik, hogy az 1-2. órában a ritanserin kezelés hatására a lassú hullámú alvási jellemző alacsony frekvenciájú delta tartomány teljesítménysűrűsége növekszik, a 9-10. órában a teljesítménysűrűsége gyakorolt hatás nem szignifikáns, a 13-14. órában pedig a közép-ső frekvencia tartományokban látunk emelkedést. A III. ábrán a ritanserin delta- és orsó tartományú EEG-aktivitásra, valamint a motoros aktivitásra gyakorolt hatását láthatjuk a fenti 3 kétórás időszakban. Együttal leolvashatjuk ezen aktivitások napszaki változásait is mind a kontroll (vehicle), mind a ritanserinrel kezelt csoport esetén. Az ábrák értelmezéséhez fontos megjegyezni, hogy a ritanserin rendkívül lassan kiürülő, hatását sokáig fenntartó antagonisták ($t_{1/2} > 36$ óra).*: a ritanserin kezelés szignifikáns eltérése a kontrollhoz képest, $p < 0,01$; #: szignifikáns változás az 1. és 2. óra értékeihez képest az adott kezeléshez viszonyítva, $p < 0,01$. [Kantor S, Jakus R, Bodizs R, Halasz P, Bagdy G. Brain Res. 2002 Jul 5; 943(1):105-11. Ref: 62.]



4. ábra

Az altípusselektív 5-HT_{2C} receptor antagonistá SB-242084 (0,1, 0,3 vagy 1,0 mg/kg ip.) és a benzodiazepin klórdiazepoxid (4,0 mg/kg ip.) szorongásoldó (I) és ébrenléti (II a-d), valamint REM alvás (paradoxical sleep) alatti (II e-h) teljesítménysűrűsége a teljes frekvenciatarományban szabadon mozgó patkányban mérve. Annak ellenére, hogy a szorongásoldó (a szociális interakció teszten a szociális magatartást fokozó) hatásuk szinte azonos, az ébrenléti (hippocampalis) theta-aktivitásra gyakorolt hatásuk pont ellenkező. A benzodiazepin klórdiazepoxid esetén ez a csökkenés az anyag szedatív hatásával hozható összefüggésbe. Az SB-242084 viszont a klórdiazepoxiddal ellentétben fokozza az aktivitást és a kognitív funkciót. Az eredmények arra utalnak, hogy az 5-HT_{2C}-receptor antagonistá vegyületek a benzodiazepinekétől eltérő, annál jóval kedvezőbb, a jelenleg használtakhoz képest új típusú szorongásoldó hatással rendelkeznek. *: a hatóanyaggal kezelt csoportra vonatkozó érték szignifikáns eltérése a kontroll (vehicle) csoporthoz képest, p < 0,05. [Kantor S, Jakus R, Molnar E, Gyongyosi N, Toth A, Detari L, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2005 Nov; 315(2):921-30. Ref: 61.]

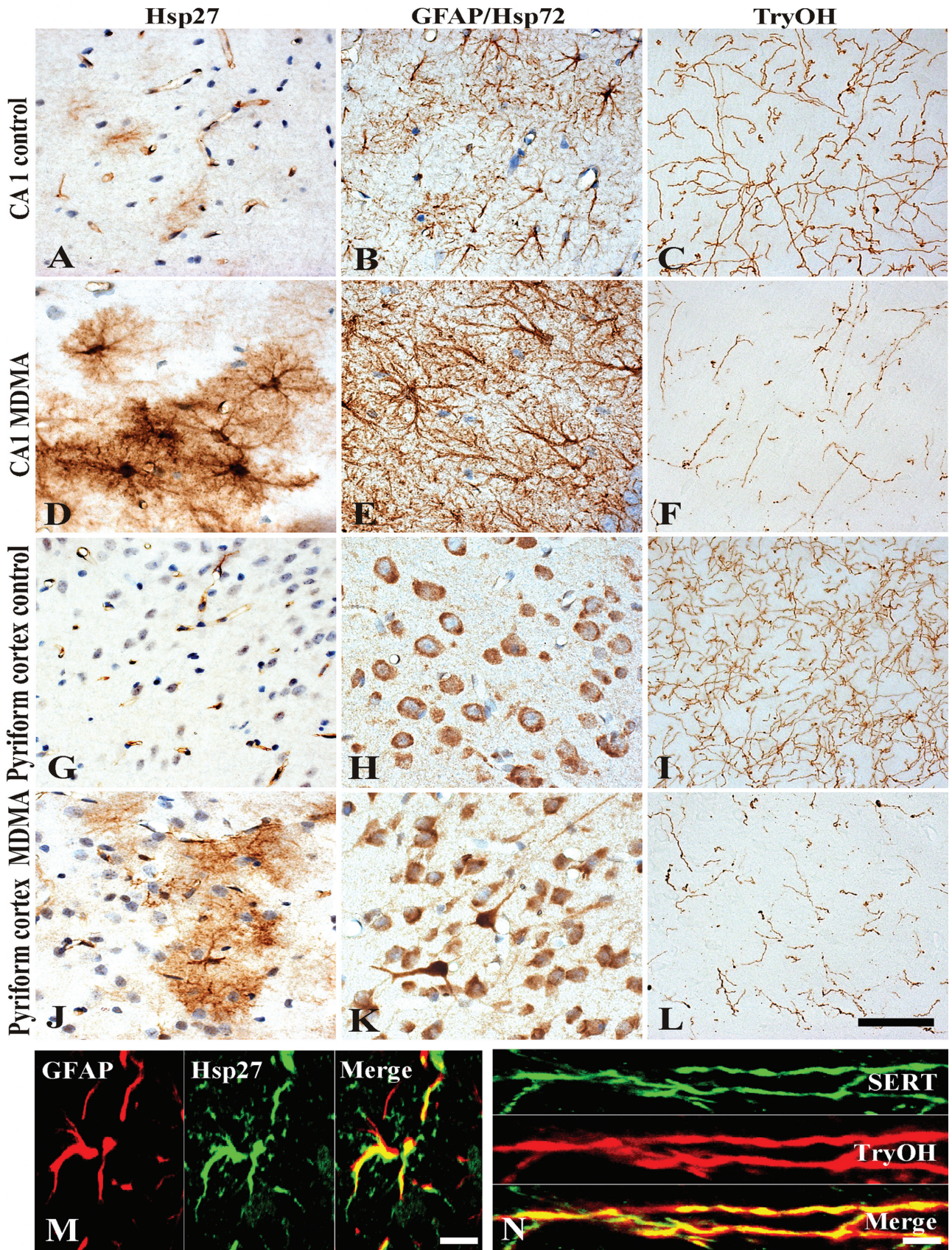
kozítások figyelhetők meg. Ugyanakkor a gyors axonális transzportrendszer teljes összeomlása, axotómia nem valószínűsíthető, mivel erre utaló axonális amyloid precursor protein (APP) akkumulációt nem tudunk kimutatni.

Három nappal az MDMA-kezelés után számos kérgi agyterületen, dózisfüggő módon, szignifikánsan nő a Hsp27 molekuláris chaperon expressziója, döntően a protoplazmás asztrocitákban. A vulnérábilis hippocampusban ez a hatás még hét nap után is szignifikáns (5., 6. ábra). Az agyban erőteljesen indukálható Hsp27 gliális expresszió fokozódása feltételezhetőleg válasz a MDMA kezelés során kialakuló hyperthermiára, lokális agyi hypoxiára, illetve hypoglycaemiára. A hippocampusban három nappal a

kezelés után az asztrocita citoskeletális protein GFAP (gliális fibrilláris savas fehérje) denzitása is nő, vagyis asztrocitális hypertrophia (és ezzel párhuzamosan hyperplasia) figyelhető meg. Az indukálható Hsp72 molekuláris chaperon expressziófokozódását is leírtuk nem szerotonerg, kérgi neuronokban (5., 6. ábra) (9, 64-66).

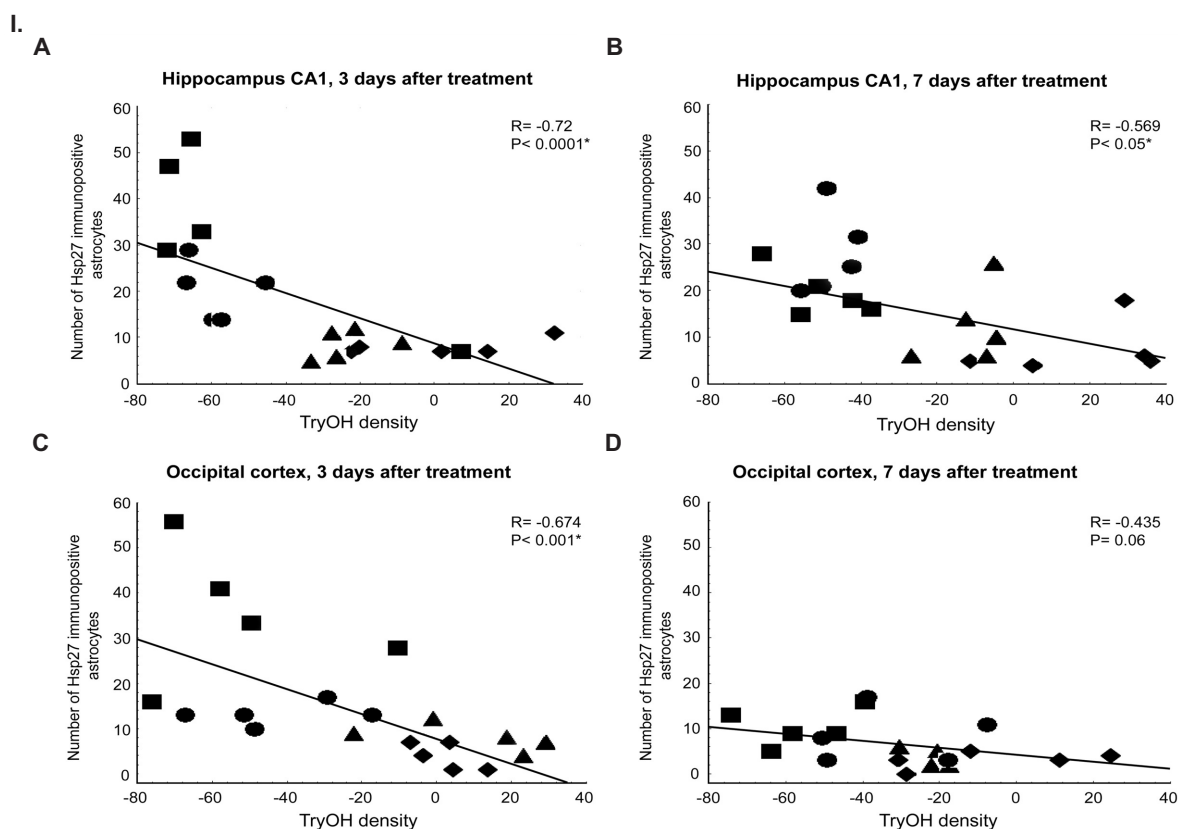
► **Az MDMA alváásra és magatartásra gyakorolt hatásai**

Annak ellenére, hogy az MDMA hatásai között az akut szerotoninfelszabadulás és a tartós szerotonerg neuronkárosodás jól ismert jelenségek, és a szerotoninnak az alvásszabályozásban kiemelkedően fontos szerepe van, az



5. ábra

Morfológiai eltérések Dark Agouti patkány agyában három nappal az ecstasy- (MDMA-) kezelés után (A-L), és fluoreszcens kettős festés Hsp27/gliális fibrilláris savas proteinre (GFAP) és triptofán-hidroxiláz (TryOH)/szerotonin-transzporterre (SERT) (M-N). Fényképes összefoglaló. Elváltások 15 mg/kg MDMA-dózis (D-F) és 30 mg/kg MDMA-dózis után (J-L). A Dark Agouti patkány a lassan metabolizáló humán fenotípus genetikai modelljének tekinthető. A kontrollállatokban a Hsp27 molekuláris chaperon expressziója elsősorban a kapilláris endothelsejtekre korlátozódik (A), míg MDMA-kezelés után erős asztroglialis Hsp27 immunreaktivitás figyelhető meg a hippocampus CA1 régióban (D), illetve a piriform kéregben (J). A GFAP-immunfestés a hippocampus CA1 régióban intenzívebb az MDMA-kezelés után, az asztrociták nyúlványosabbak, erőteljesebben ramifikáltak (E vs. B). A kontroll metszeteken a Hsp72 molekuláris chaperon a neuronok sejttestjére korlátozódó mérsékelt immunfestést mutat (H). Ugyanakkor, 30 mg/kg MDMA-dózis után, a piriform kéregben számos, mind a sejttestben, mind a neuritekn erősen Hsp72-immunreaktív idegsejtet találunk (K). Mindezekkel párhuzamosan, a szerotonerg-marker triptofán-hidroxiláz immunfestés erősen csökkent a kezelt állatokban, mind a hippocampusban (F vs. C), mind a piriform kéregben (L vs. I). Az ábra alsó részén található kettős jelölések 30 mg/kg MDMA-val kezelt (M), illetve kontroll (N) állatokon készültek, azok cinguláris kérgi agyterületén. Figyeljük meg, hogy a két szerotonerg marker, a triptofán-hidroxiláz és a szerotonin-transzporter is (N), illetve az asztrocita-marker GFAP és a molekuláris chaperon Hsp27 is (M) erős kolokalizációt, azaz átfedő jelölést mutatnak. (lépték: 60 μ m az L képen (A-L panelekre vonatkoztatva), 20 μ m az M képen, és 2 μ m az N képen). [Adori C, Ando RD, Kovacs GG, Bagdy G. J Comp Neurol. 2006 Jul 10;497(2):251-69. Ref: 64.]



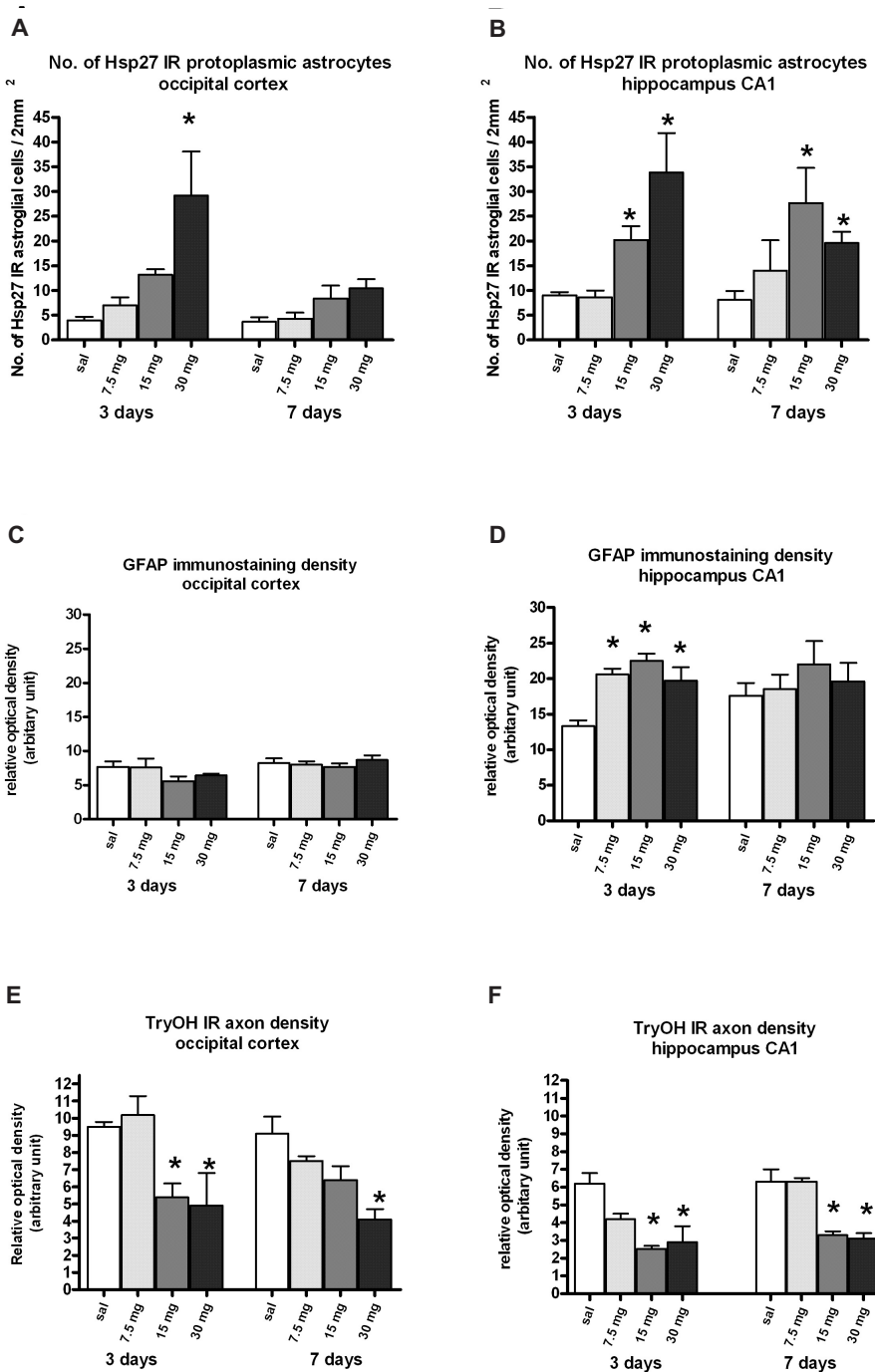
6. ábra

(I) Hsp27 immunoreaktív asztrociták száma és a triptofán-hidroxiláz (TryOH)-immunreaktív axon-denzitás közötti korreláció grafikus ábrázolása MDMA kezelés után

A két marker közötti korreláció hippocampusban (A, B) és occipitális kéregben (C, D), három nappal (A, C) és hét nappal (B, D) a kezelése után. \blacklozenge : kontroll (sal); \blacktriangle : 7.5 mg/kg MDMA; \bullet : 15 mg/kg MDMA; \blacksquare : 30 mg/kg MDMA.

Figyeljük meg, hogy a Hsp27 immunoreaktív asztrociták száma és a triptofán-hidroxiláz (TryOH)-immunreaktív axon-denzitás negatív korrelációt mutat három és hét nappal a kezelése után is (A, B). Azaz, minél kisebb a szerotonerg marker triptofán-hidroxiláz denzitása, annál több Hsp27 immunreaktív asztrocitát számoltunk a vizsgált agyterületeken. Ezzel ellentétben, az occipitális kéregben csak három nappal a kezelése után mutattunk ki szignifikáns negatív korrelációt (C, D). Az eredmények értelmezéséhez lásd még a 6/II. ábrát. (E, F, occipitális kéreg és hippocampus). [Adori C, Ando RD, Kovacs GG, Bagdy G. J Comp Neurol. 2006 Jul 10;497(2):251-69. Ref: 64.]

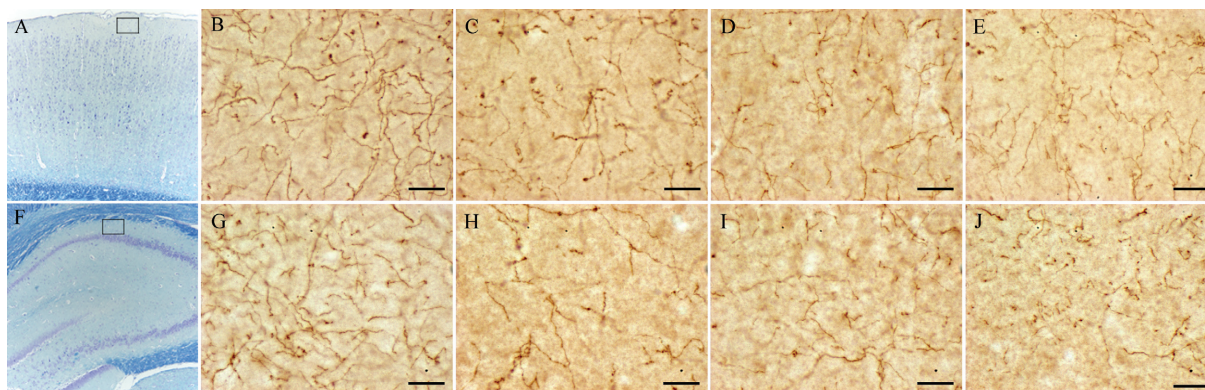
II.



6. ábra folytatás

(II) Immunhisztokémiai markerek kvantitatív analízise különböző MDMA- (ecstasy-) dózisok után Dark Agouti patkány agyban. Ez a patkánytörzs a lassan metabolizáló humán fenotípus genetikai modelljének tekinthető. A GFAP egy asztrocita citoskeletális protein, a Hsp27 molekuláris chaperon, amely döntően asztrocitákban expresszálódik. A triptofán-hidroxiláz (TryOH) a szerotonin-szintézisében főszerepet játszó enzim. A három marker expresszióját három MDMA-dózis hatására (7,5 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg) két időpontban (3 nappal és hét nappal a kezelések után) vizsgáltuk. A Hsp27 immunreaktív (IR) asztrociták száma dóziszfüggő emelkedést mutat három nappal a kezelés után az occipitalis kéregben (A), és mindkét vizsgált időpontban a hippocampusban (B). A GFAP-denzitás csak a hippocampusban, és csak három nappal a kezelések után emelkedik szignifikánsan (C, D). A szerotonerg axon-arborizációt jelző triptofán-hidroxiláz (TryOH)-denzitás szignifikánsan csökken mindkét bemutatott agyterületen és mindkét vizsgált időpontban a 15 mg/kg és a 30 mg/kg dózisok után. [Ref: 64.]

I.

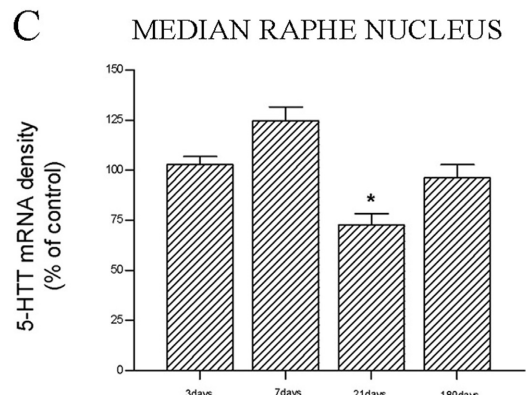
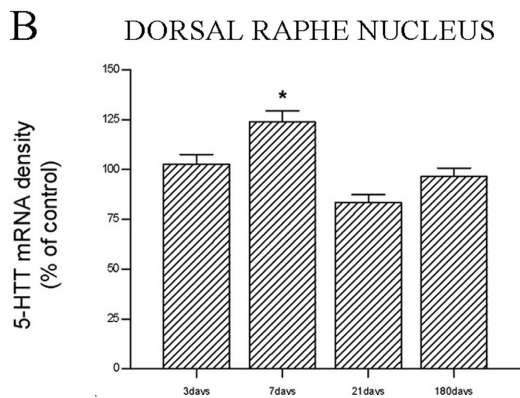
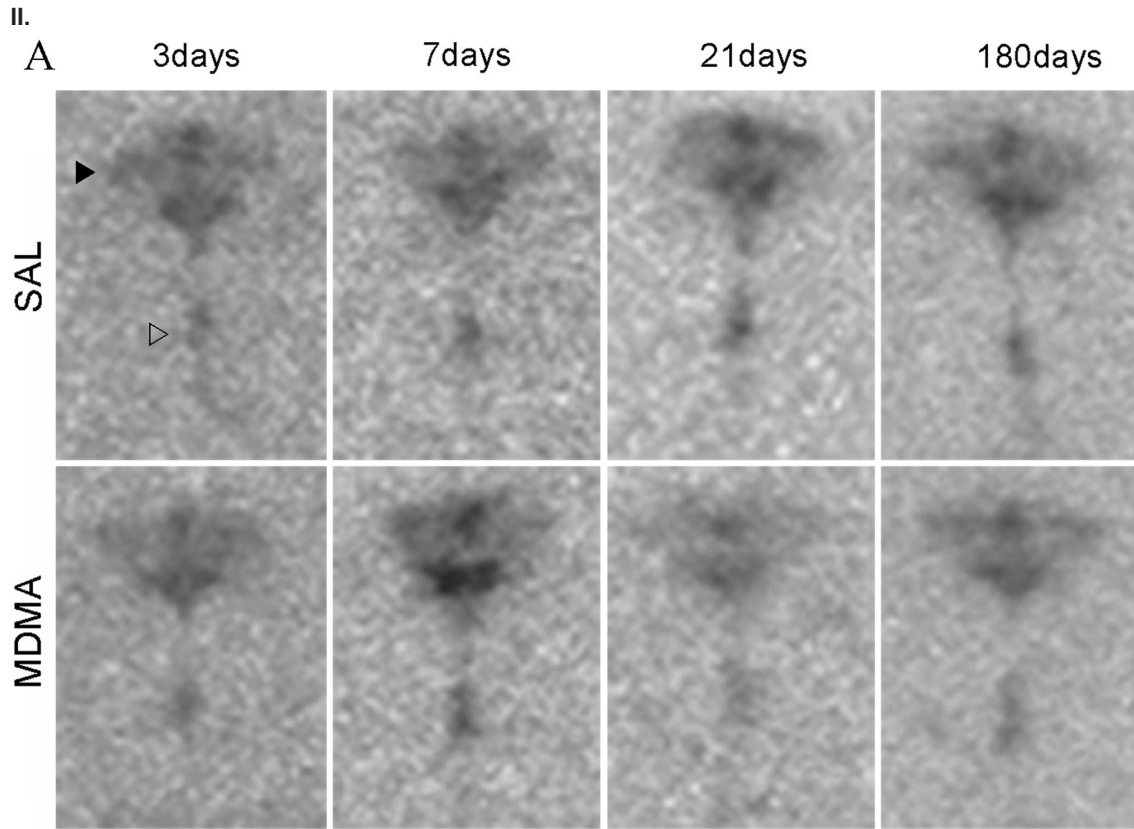


K

	7 NAP		21 NAP		180 NAP	
	SAL	MDMA	SAL	MDMA	SAL	MDMA
<i>Cerebral cortex</i>						
Somatosensory cortex	6,92±0,26	4,76±0,35*	6,02±0,33	4,05±0,18*	6,31±0,27	5,36±0,40
Somatomotor cortex	7,17±0,38	4,61±0,16*	6,27±0,31	4,29±0,28*	6,28±0,18	5,41±0,32
<i>Hippocampus</i>						
CA1	6,33±0,47	4,67±0,19*	4,91±0,52	3,09±0,23*	4,48±0,55	2,87±0,28*
CA2	7,08±0,16	4,64±0,36*	5,79±0,20	3,43±0,27*	5,37±0,67	3,65±0,28*
CA3	6,07±0,25	4,09±0,25*	6,09±0,28	3,30±0,60*	4,79±0,43	3,31±0,33*
Dentate gyrus	2,78±0,18	2,10±0,20	2,81±0,20	1,81±0,11	2,80±0,36	2,28±0,24
<i>Hypothalamus</i>						
Posteroventral preoptic areas	5,88±0,49	5,23±0,48	5,52±0,44	4,57±0,19	4,91±0,58	4,80±0,25
Lateral hypothalamic area	6,38±0,48	5,60±0,43	4,96±0,18	4,03±0,36	5,47±0,29	5,04±0,32
Posterior hypothalamic nucleus	6,71±0,30	5,24±0,31*	6,25±0,51	3,89±0,40*	4,52±0,39	3,18±0,30*
Paraventricular nucleus	5,43±0,27	5,29±0,46	6,08±0,38	5,72±0,52	5,84±0,29	5,68±0,27
Suprachiasmatic nucleus	6,78±0,33	4,76±0,34*	5,53±0,46	3,60±0,19*	4,84±0,43	4,01±0,28
Tuberomamillary nucleus	5,90±0,19	4,78±0,31*	5,95±0,36	3,86±0,33*	5,21±0,37	4,02±0,22*
<i>Brainstem</i>						
Peripeduncular tegmental nucleus	4,70±0,12	4,38±0,28	4,12±0,25	3,63±0,33	3,93±0,17	3,65±0,46
Medial pontine reticular formation	4,23±0,32	4,09±0,35	2,93±0,29	2,52±0,32	3,22±0,30	3,07±0,38
<i>Periaqueductal central grey</i>						
Ventrolateral part	10,34±0,29	8,82±0,39	8,28±0,43	5,83±0,42*	6,66±0,54	5,64±0,71
Dorsomedial part	9,53±0,71	7,92±0,58	8,74±0,60	5,61±0,33*	7,73±0,70	6,47±0,77

7. ábra

(I) A szerotonintranszporter (5-HTT, SERT) denzitásának kvantitatív analízise immunhisztokémiával a szomatoszenzoros kéregben (A-E) és a hippocampus területén (F-J) kontrollállatokon (B, G), valamint 15 mg/kg egyszeri MDMA-kezelés után 7 nappal (C, H), 21 nappal (D, I) és 180 nappal (E, J) Dark Agouti patkányban. Az A és F ábrán található négyzet azt a területet jelöli, ahol a mérés történt. Lépték: 20 µm. Figyeljük meg, hogy 7 és 21 nappal a kezelés után a legtöbb vizsgált agyterületen a szerotonerg rostok denzitása a kontroll (SAL) állatokhoz képest 20-40%-os, szignifikáns csökkenést mutat, ami a szerotonerg axonok sérülésére utal. Bár a kezelés után fél évvel a legtöbb agyterületen részleges vagy teljes regeneráció figyelhető meg, a hippocampusban a denzitás erőteljes csökkenése továbbra is változatlanul fennáll. *: Szignifikáns különbség a kontrollcsoporthoz viszonyítva, p<0,05. [Kirilly E, Molnar E, Balogh B, Kantor S, Hansson SR, Palkovits M, et al. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Sep;11(6):795-809. Ref: 65.]



7. ábra folytatás

(II) A szerotonintranszporter (5-HTT) mRNS expresszió változása 3, 7, 21 és 180 nappal az egyszeri dózis (15 mg/kg) MDMA (ecstasy) kezelés után a dorsalis (B) és a medianus (C) raphe nucleus területén Dark Agouti patkányban, mely a lassan metabolizáló humán fenotípus genetikai modelljének tekinthető. Autoradiográfiás felvételek a dorsalis és a medianus raphe nucleus területén [³⁵S]-UTP jelölt in situ hibridizációt követően (A). A szerotonin transzporter mRNS expressziója átmeneti emelkedés után szignifikáns csökkenést mutat. * Szignifikáns különbség a kontrollcsoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$). [Ref: 65.]

MDMA alvásra gyakorolt hatásaival korábbi vizsgálatok egyáltalán nem foglalkoztak. Laboratóriumunkban részletesen elemeztük az alvás-ébrenlét és a lokomotoros napszaki ritmus alakulását az azonnaltól egészen a 6 hónappal a kezelés utánig bekövetkezett változásokig. Eredményeink szerint az egyszeri 15 mg/kg-os dózis után még 5 nappal sem áll helyre a normális napszaki ritmus. Egy és 3

héttel a kezelés után csökken a REM latencia, azon alvásparaméter, ami a depressziós betegekre jellemző. Az alvástöredettségben szintén jelentős növekedést tapasztaltunk, de ez a változás 3 héttel a kezelés után már nem szignifikáns. A delta-frekvencia tartomány teljesítménysűrűsége 1 és 3 hét után egyaránt megnő. Hat hónappal a kezelés után már semmilyen alvásparaméterben sem találunk

változást. Ennek ellenére, még ebben az időpontban is kimutatható az eltérés az 5-HT_{1B}-receptorok motoros aktivitást szabályozó működésében (8, 59, 65, 67). Az egyéb magatartáshatások között az agresszió és a szorongás mutatóit mértük legrészletesebben. Mindkét vizsgálatsorozat

esetén az akut hatásokat 3 héttel a kezelés után is lemértük. Az MDMA akut agressziócsökkentő és szorongásoldó hatással rendelkezik, ezek a hatások 3 hetes kezelés és részleges axonkárosodás után is többé-kevésbé megmaradtak (68, 69).

Referenciák

1. Filakovszky J. A túske-hullám minta előfordulására ható tényezők vizsgálata klinikai és kísérleti körülmények között. Az 5-HT és glutamát neurotranszmisszió, és a vigilancia szerepe a túske-hullám minta előfordulásában. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2001.
2. Kantor S. A szerotonin-2 (5-HT₂) receptorok szerepe a szorongás és az alvás szabályozásában. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2002.
3. Juhasz G. A szerotonin és a CGRP szerepe a migrénben: genetikai és neurokémiai vizsgálatok. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2003.
4. Graf M. A szelektív szerotonin felvétel gátló antidepresszánsok hatása egyes szerotonin receptor altípusok működésére patkányban. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2005.
5. Jakus R. A túskehullám-mintát befolyásoló neurotranszmitterek vizsgálata absence epilepsziában: A szerotonin, a glutamát és a glicin szerepe a túskehullám-minta kialakulásában. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2005.
6. Gonda X. A szerotonin transzporter gén és a személyiség: az 5-HTTLPR s allél, a szorongás, a depresszió és az affektív temperamentumok összefüggése Budapest: Semmelweis Egyetem; 2007.
7. Zsombok T. Szervformulával és mozgásterápiás elemekkel kombinált autogén tréning hatása a spontán és provokált migrénes fejfájásra. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2007.
8. Balogh B. Az MDMA hatásai a vigilanciára és neuronkárosító hatásának farmakológiai következményei. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2008.
9. Adori C. Ubiquitin-proteaszóma rendszer komponensek és a HSP72 lokalizációja kontroll és neurodegeneratív agyszövetben. Budapest: ELTE TTK Biológia Doktori Iskola; 2007.
10. Baumgarten H, Göthert M. Serotonergic Neurons and 5-HT receptors in the CNS. Berlin: Springer; 2000.
11. Murphy D, Mueller E, Aulakh C, Bagdy G, Garrick W. Serotonin function in neuropsychiatric disorders. In: Mylecharane EJ dLLI, Augus JA, Humphrey PPA, editor. Serotonin. London: Macmillan Press; 1989. p. 257-64.
12. Palkovits M. Anatomy of neural pathways affecting CRH secretion. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; 512:139-48.
13. Lerer B. Pharmacogenetics of Psychotropic drugs. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
14. Hoffman BJ, Hansson SR, Mezey E, Palkovits M. Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system. *Front Neuroendocrinol.* 1998 Jul; 19(3):187-231.
15. Alexander SP, Mathie A, Peters JA. Guide to Receptors and Channels (GRAC), 3rd edition. *Br J Pharmacol.* 2008 Mar; 153 Suppl 2:S1-209.
16. Millan MJ, Marin P, Bockaert J, la Cour CM. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Sep; 29(9):454-64.
17. Watling KJ. The Sigma-RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction. Fourth Edition ed. Natick, MA: Sigma-RBI; 2001.
18. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999 Aug; 38(8):1083-152.
19. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev.* 1994 Jun; 46(2):157-203.
20. Sanger GJ. 5-Hydroxytryptamine and the gastrointestinal tract: where next? *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Aug 11; 29:472-92.
21. Bagdy G, Calogero AE, Murphy DL, Szemerédi K. Serotonin agonists cause parallel activation of the sympathoadrenomedullary system and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in conscious rats. *Endocrinology.* 1989 Nov; 125(5):2664-9.
22. Bagdy G, Makara GB. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions differentially affect serotonin-1A (5-HT_{1A}) and 5-HT₂ receptor agonist-induced oxytocin, prolactin, and corticosterone responses. *Endocrinology.* 1994 Mar; 134(3):1127-31.
23. Kahn RS, Wetzler S. m-Chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry.* 1991 Dec 1; 30(11):1139-66.
24. Bagdy G, Szemerédi K, Kanyicska B, Murphy DL. Different serotonin receptors mediate blood pressure, plasma catecholamine and prolactin responses to m-chlorophenylpiperazine in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989 Jul; 250(1):72-8.
25. Bagdy G. Serotonin, anxiety, and stress hormones. Focus on 5-HT receptor subtypes, species and gender differences. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Jun 30; 851:357-63.
26. Ramage AG, Villalon CM. 5-Hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Aug 22; 29:465-72.
27. Gaszner P, Faludi G, Kovács G, Molnár G, Kerpel-Frónius S, Bagdy G, et al. Pszichofarmakonok protokollja MOTESZ Magazin. 2003 Suppl.(2):1-18.
28. Kitka T, Bagdy G. Effect of 5-HT_{2A/2B/2C} receptor agonists and antagonists on sleep and waking in laboratory animals and humans. In: Monti JM P-PS, Jacobs BL, Nutt DJ, editor. Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects Basel: Birkhauser Verlag; 2008.
29. Juhasz G, Zsombok T, Gonda X, Nagyne N, Modos E, Bagdy G. Effects of autogenic training on nitroglycerin-induced headaches. *Headache.* 2007 Mar; 47(3):371-83.
30. Juhasz G, Zsombok T, Modos EA, Olajos S, Jakab B, Nemeth J, et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain.* 2003 Dec; 106(3):461-70.
31. Juhasz G, Zsombok T, Gonda X, Bagdy G. A nitroglycerin által okozott fejfájások. *Orvosi Hetilap.* 2004; 145:2323-8.
32. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia.* 2005 Mar; 25(3):179-83.
33. Juhasz G, Zsombok T, Laszik A, Gonda X, Sotonyi P, Faludi G, et al. Association analysis of 5-HTTLPR variants, 5-HT_{2A} receptor gene 102T/C polymorphism and migraine. *J Neurogenet.* 2003 Apr-Sep; 17(2-3):231-40.
34. Juhasz G, Zsombok T, Laszik A, Jakus R, Faludi G, Sotonyi P, et al. Despite the general correlation of the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR) and platelet serotonin concentration, lower platelet serotonin concentration in migraine patients is independent of the 5-HTTLPR variants. *Neurosci Lett.* 2003 Oct 16; 350(1):56-60.
35. Zsombok T, Juhasz G, Budavari A, Vitrai J, Bagdy G. Effect of autogenic training on drug consumption in patients with primary headache: an 8-month follow-up study. *Headache.* 2003 Mar; 43(3):251-7.
36. Filakovszky J, Gerber K, Bagdy G. A serotonin-1A receptor agonist and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist oppose each others effects in a genetic rat epilepsy model. *Neurosci Lett.* 1999 Feb 12; 261(1-2):89-92.
37. Filakovszky J, Kantor S, Halasz P, Bagdy G. 8-OH-DPAT and MK-801 affect epileptic activity independently of vigilance. *Neurochem Int.* 2001 Jun; 38(7):551-6.

38. Gerber K, Filakovszky J, Halasz P, Bagdy G. The 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT increases the number of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Brain Res.* 1998 Oct 5; 807(1-2):243-5.
39. Graf M, Jakus R, Kantor S, Levay G, Bagdy G. Selective 5-HT1A and 5-HT7 antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci Lett.* 2004 Apr 8; 359(1-2):45-8.
40. Jakus R, Graf M, Juhasz G, Gerber K, Levay G, Halasz P, et al. 5-HT2C receptors inhibit and 5-HT1A receptors activate the generation of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Exp Neurol.* 2003 Dec; 184(2):964-72.
41. Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem.* 2007 Feb; 100(4):857-73.
42. Jakus R, Graf M, Ando RD, Balogh B, Gacsalyi I, Levay G, et al. Effect of two noncompetitive AMPA receptor antagonists GYKI 52466 and GYKI 53405 on vigilance, behavior and spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Brain Res.* 2004 May 22; 1008(2):236-44.
43. Bagdy G. Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in 5-HT1A, 5-HT2A and 5-HT2C receptor-mediated oxytocin, prolactin and ACTH/corticosterone responses. *Behav Brain Res.* 1996; 73(1-2):277-80.
44. Bagdy G, Calogero AE, Szemeredi K, Gomez MT, Murphy DL, Chrousos GP, et al. Beta-endorphin responses to different serotonin agonists: involvement of corticotropin-releasing hormone, vasopressin and direct pituitary action. *Brain Res.* 1990 Dec 24; 537(1-2):227-32.
45. Bagdy G, Kalogeras KT, Szemeredi K. Effect of 5-HT1C and 5-HT2 receptor stimulation on excessive grooming, penile erection and plasma oxytocin concentrations. *Eur J Pharmacol.* 1992 Dec 8; 229(1):9-14.
46. Bagdy G, Makara GB. Paraventricular nucleus controls 5-HT2C receptor-mediated corticosterone and prolactin but not oxytocin and penile erection responses. *Eur J Pharmacol.* 1995 Mar 14; 275(3):301-5.
47. Bagdy G, Sved AF, Murphy DL, Szemeredi K. Pharmacological characterization of serotonin receptor subtypes involved in vasopressin and plasma renin activity responses to serotonin agonists. *Eur J Pharmacol.* 1992 Jan 21; 210(3):285-9.
48. Arato M, Bagdy G. Gender difference in m-CPP challenge test in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1998 Dec; 1(2):121-4.
49. Bagdy G, Arato M. Gender-dependent dissociation between oxytocin but not ACTH, cortisol or TSH responses to m-chlorophenylpiperazine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1998 Apr; 136(4):342-8.
50. Graf M, Kantor S, Anheuer ZE, Modos EA, Bagdy G. m-CPP-induced self-grooming is mediated by 5-HT2C receptors. *Behav Brain Res.* 2003 Jun 16; 142(1-2):175-9.
51. Kantor S, Graf M, Anheuer ZE, Bagdy G. Rapid desensitization of 5-HT(1A) receptors in Fawn-Hooded rats after chronic fluoxetine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001 Feb; 11(1):15-24.
52. To CT, Anheuer ZE, Bagdy G. Effects of acute and chronic fluoxetine treatment of CRH-induced anxiety. *Neuroreport.* 1999 Feb 25; 10(3):553-5.
53. To CT, Bagdy G. Anxiogenic effect of central CCK administration is attenuated by chronic fluoxetine or ipsapirone treatment. *Neuropharmacology.* 1999 Feb; 38(2):279-82.
54. Bagdy G, Graf M, Anheuer ZE, Modos EA, Kantor S. Anxiety-like effects induced by acute fluoxetine, sertraline or m-CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5-HT2C receptor antagonist SB-242084 but not the 5-HT1A receptor antagonist WAY-100635. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001 Dec; 4(4):399-408.
55. Gonda X, Juhasz G, Laszik A, Rihmer Z, Bagdy G. Subthreshold depression is linked to the functional polymorphism of the 5HT transporter gene. *J Affect Disord.* 2005 Aug; 87(2-3):291-7.
56. Gonda X, Rihmer Z, Juhasz G, Zsombok T, Bagdy G. High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism. *Psychiatry Res.* 2007 Jan 15; 149(1-3):261-6.
57. Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, Bagdy G, Akiskal KK, Akiskal HS. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord.* 2006 Apr; 91(2-3):125-31.
58. Lazary J, Lazary A, Gonda X, Benko A, Molnar E, Juhasz G, et al. New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. *Biol Psychiatry.* 2008 Sep 15; 64(6):498-504.
59. Gyongyosi N, Balogh B, Kirilly E, Kitka T, Kantor S, Bagdy G. MDMA treatment 6 months earlier attenuates the effects of CP-94,253, a 5-HT1B receptor agonist, on motor control but not sleep inhibition. *Brain Res.* 2008 Sep 22; 1231:34-46.
60. Kantor S, Jakus R, Balogh B, Benko A, Bagdy G. Increased wakefulness, motor activity and decreased theta activity after blockade of the 5-HT2B receptor by the subtype-selective antagonist SB-215505. *Br J Pharmacol.* 2004 Aug; 142(8):1332-42.
61. Kantor S, Jakus R, Molnar E, Gyongyosi N, Toth A, Detari L, et al. Despite similar anxiolytic potential, the 5-hydroxytryptamine 2C receptor antagonist SB-242084 [6-chloro-5-methyl-1-[2-(2-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-5-yl carbamoyl] indoline] and chlordiazepoxide produced differential effects on electroencephalogram power spectra. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Nov; 315(2):921-30.
62. Kantor S, Jakus R, Bodizs R, Halasz P, Bagdy G. Acute and long-term effects of the 5-HT2 receptor antagonist ritanserin on EEG power spectra, motor activity, and sleep: changes at the light-dark phase shift. *Brain Res.* 2002 Jul 5; 943(1):105-11.
63. Bagdy G. Amit az ecstasyről tudni kell. Budapest: Akadémia Kiadó; 2006.
64. Adori C, Ando RD, Kovacs GG, Bagdy G. Damage of serotonergic axons and immunolocalization of Hsp27, Hsp72, and Hsp90 molecular chaperones after a single dose of MDMA administration in Dark Agouti rat: temporal, spatial, and cellular patterns. *J Comp Neurol.* 2006 Jul 10; 497(2):251-69.
65. Kirilly E, Molnar E, Balogh B, Kantor S, Hansson SR, Palkovits M, et al. Decrease in REM latency and changes in sleep quality parallel serotonergic damage and recovery after MDMA: a longitudinal study over 180 days. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Sep; 11(6):795-809.
66. Kovacs GG, Ando RD, Adori C, Kirilly E, Benedek A, Palkovits M, et al. Single dose of MDMA causes extensive decrement of serotonergic fibre density without blockage of the fast axonal transport in Dark Agouti rat brain and spinal cord. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007 Apr; 33(2):193-203.
67. Balogh B, Molnar E, Jakus R, Quate L, Olverman HJ, Kelly PA, et al. Effects of a single dose of 3,4-methylenedioxyamphetamine on circadian patterns, motor activity and sleep in drug-naive rats and rats previously exposed to MDMA. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 May; 173(3-4):296-309.
68. Ando RD, Benko A, Ferrington L, Kirilly E, Kelly PA, Bagdy G. Partial lesion of the serotonergic system by a single dose of MDMA results in behavioural disinhibition and enhances acute MDMA-induced social behaviour on the social interaction test. *Neuropharmacology.* 2006 Jun; 50(7):884-96.
69. Kirilly E, Benko A, Ferrington L, Ando RD, Kelly PA, Bagdy G. Acute and long-term effects of a single dose of MDMA on aggression in Dark Agouti rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006 Feb; 9(1):63-76.

Az immunológiai vizsgálatok jelentősége a szisztémás lupus erythematosus prognózisának és aktivitásának megítélésében

The role of laboratory testing in the assessment of prognosis and activity of systemic lupus erythematosus

Gergely Péter

Semmelweis Egyetem,
Központi Immunológiai
Laboratórium

ÖSSZEFOGLALÁS A szisztémás lupus erythematosus (SLE) klinikai aktivitásának és prognózisának megítélése komplex és magában foglalja az immunológiai vizsgálatokat is. Hasonlóan az anti-DNS antitestekhez, a nukleoszóma antitestek is specifikusak SLE-re és korrelációt mutatnak az aktivitással, de az egyezés a két teszt között nem teljes. Ezért az SLE-s aktivitás megítéléséhez mindkét vizsgálat ajánlott. A komplement aktivációs termékek, kiváltképpen a C3b(Bb)P igen erős korrelációt mutat az SLE-s aktivitással. A betegségaktivitás megítélésében legalább annyira (ha nem jobban) használhatók, mint az anti-DNS antitestszint meghatározása. Az anti-DNS és neopterin szérumszint értékeinek kombinálása egy logisztikus regressziós modellben jobban jelzi az aktivitást, mint bármelyik teszt külön-külön. Az antifoszfolipid antitestek és a pozitív lupus anticoagulans teszt egyidejű jelenléte nagy kockázatot jelent a másodlagos antifoszfolipid szindróma kialakulására.

KULCSSZAVAK szisztémás lupus erythematosus, aktivitás, nukleoszóma, komplementaktivációs termékek, antifoszfolipid antitest

SUMMARY The assessment of activity and prognosis of systemic lupus erythematosus (SLE) requires a complex approach including special immunological tests. Similarly to anti(native)-DNA antibodies, nucleosome antibodies are highly specific for SLE, and their level correlates with clinical activity, however they tend to designate a different population of active patients than does anti-DNA antibody. Therefore, simultaneous assay of anti-DNA and nucleosome antibodies is recommended to assess disease activity. The level of complement activation products, in particular that of C3b(Bb)P, highly correlate with SLE activity, they have at least as high or even higher positive and negative predictive value in determining disease activity than anti-DNA antibody level. The combination of anti-DNA and serum neopterin levels in a logistic regression model results in a much higher predictive power than either test alone. The presence of antiphospholipid antibodies with positive lupus anticoagulant test poses a high relative risk to develop secondary antiphospholipid syndrome in SLE.

KEY WORDS systemic lupus erythematosus, disease activity, nucleosome, complement activation products, antiphospholipid antibody

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Gergely Péter
1085 Budapest, Mária u 41.
e-mail:
gergely@immun.sote.hu

Rövidítések

ANSA	anti-nukleoszóma antitest
APA	antifoszfolipid (és antiglikoprotein) antitestek
APS	antifoszfolipid szindróma
ATE	arteriás thromboembóliás epizód
AV	aktivitási valószínűség
CI	konfidencia intervallum
LA	lupus anticoagulans
NE	nemzetközi egység
NPV	negatív prediktív érték
OR	esélyhányados
PPV	pozitív prediktív érték
RR	relatív kockázat
sIL2-R	szolubilis interleukin-2 receptor
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SLEDAI	SLE betegségaktivitási index
UCTD	nemdifférenciált kötőszöveti betegség
VTE	venás thromboembóliás epizód

Bevezetés

Az anamnézis, a tünetek és a rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett a speciális immunológiai vizsgálatoknak kitüntetett szerepe van a szisztémás autoimmun betegségek, így a szisztémás lupus erythematosus (SLE) diagnosztikájában, illetve prognózisának, valamint aktivitásának megítélésében. Egyébként szinte mindegyik szisztémás autoimmun betegség diagnózisának egyik eleme valamelyik autoantitest kimutatása.

A betegségek diagnózisának megállapítása önmagában még nem elégséges a terápia elkezdéséhez. A szisztémás autoimmun betegségek alapvetően krónikusak, az aktív és inaktív stádiumok szeszélyesen váltakoznak. Többnyire igaz, hogy agresszív immunszuppresszív kezelést

Köszönetnyilvánítás: A közlemény eredményei hallgatóim (Dr. Nagy György, Dr. Sallai Krisztina) és az Immunológiai Laboratórium dolgozóinak (Dr. Nagy Eszter) munkáját dicsérik.

csak az aktív stádiumban adunk, illetve a gyógyszerek adagját az aktivitás függvényében változtatjuk. Elengedhetetlen tehát a mindenkori aktivitás pontos ismerete. Az aktivitást többféle adat együttes analízise révén állapítjuk meg:

- ▶ a klinikai kép változása: pl. hőemelkedés, láz, ízületi duzzanat jelenléte vagy megjelenése, ill. eltűnése stb.,
- ▶ a rutin laboratóriumi vizsgálatok eredményei: pl. vérszéjsüllyedés, a vérkép változása, szervfunkciók (pl. transzaminázok, kreatinin) javulása/romlása stb.,
- ▶ a képalkotó eljárások során kapott információk: pl. radiológiai progresszió/regresszió stb.,
- ▶ egyéb funkcionális vizsgálatok: pl. CO diffúziós kapacitás változása stb.,
- ▶ a speciális immunológiai vizsgálatok eredményei: pl. autoantitestek, komplementkomponensek mennyiségének változásai stb. alapján.

Az immunológiai vizsgálatok köre igen széles. A „hagyományos” autoantitesteken kívül az immunrendszer és gyulladás szinte valamennyi elemét (többek között citokineket, lymphocytá fenotípusokat) vizsgálják, ill. vizsgálták. Újabb lehetőséget nyújtanak a molekuláris szintű tesztek, melyek során pl. a jelátvitel vagy a transzláció elemeit, illetve termékeit vizsgálhatjuk. Bár roppant költséges eljárás, a mikrochipek alkalmazásával mód nyílik nagyszámú paraméter, pl. autoantitest, citokin, CD marker stb. egyidőben történő meghatározására. Ezeknek a vizsgálatoknak a klinikai jelentőségét ma még nem lehet megítélni.

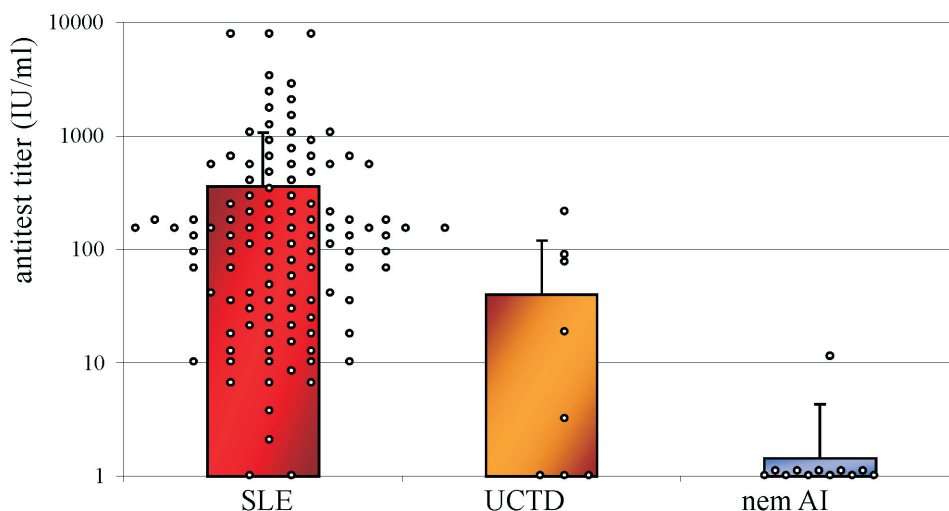
Kutatásaink elsősorban arra irányultak, vajon az újabb immunológiai vizsgálatok, esetleg azok kombinációi mennyiben nyújtanak többletinformációt az SLE betegség aktivitásának és prognózisának megítélésében. Ebben a közleményben – a teljesség igénye nélkül – bemutatom néhány – gyakorlati jelentőséggel bíró – eredményünket.

1. Az anti-DNS és az antinukleoszóma antitestek (ANSA) diagnosztikai szerepe az SLE aktivitásának megítélésében

A nukleoszóma hisztont és natív (kettősszálú) DNS-t tartalmazó makromolekuláris komplex. Többen úgy vélték, hogy az ellene termelődő autoantitestek specifikusak SLE-re és – a natív DNS antitestekhez hasonlóan – tükrözik a betegség aktivitását.

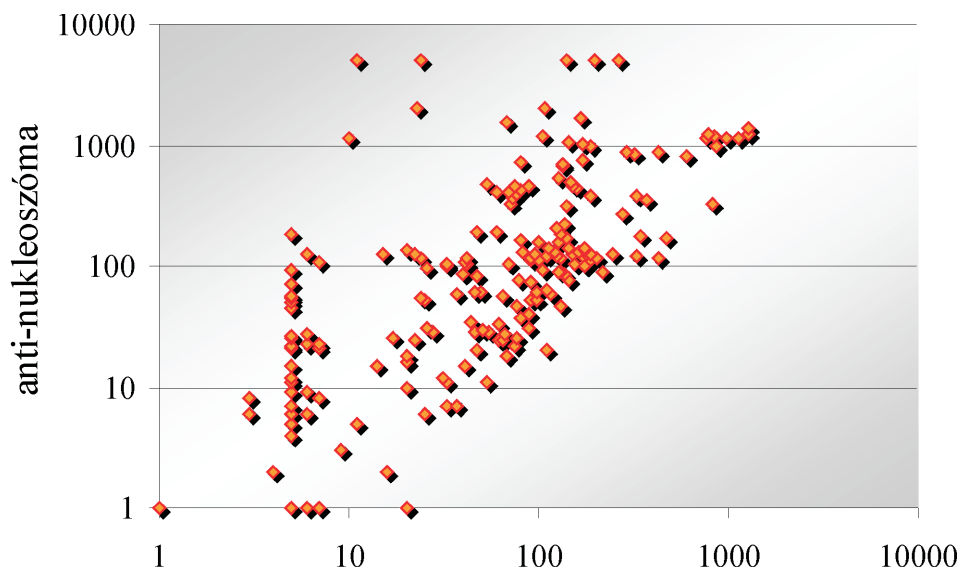
Ezért megvizsgáltuk 113 SLE-s, 9 nemdifferenciált kötőszöveti betegségben (UCTD-ben) szenvedő, valamint 14 kontroll (autoimmun betegségben nem szenvedő) szérumbintáját. Az SLE-s betegek szérumban magas antinukleoszóma antitest koncentrációt találtunk (1. ábra). A magas szórásérték is mutatja, hogy igen tág tartományba estek az ANSA eredmények (0–10 000 NE/ml-ig). 90 beteg (79,6%) szérumantitest-koncentrációja haladta meg a 20 NE/ml-es küszöbértéket; közülük 58 személynek (51,3%) az eredménye volt 100 NE/ml-nél is magasabb, 9-nek (8%) pedig meghaladta az 1000 NE/ml-es koncentrációt is. A kontrollcsoportból mindössze egy személynél találtunk kimutatható mennyiségű ANSA-t, de ennek koncentrációja sem haladta meg a 20 NE/ml-es határértéket, vagyis a kontrollok közül senki sem minősült ANSA-pozitívnak. Az UCTD betegek közül 5-nek (62,5%) a szérumban találtunk kimutatható mennyiségű antinukleoszóma antitestet. A csoport átlagos ANSA titere az SLE betegcsoporténál szignifikánsan alacsonyabb, de a kontrollcsoporténál szignifikánsan magasabb ($p < 0,01$ mindkét esetben) volt (1). Az UCTD csoport valójában többségben oligoszimptomás (<4 ARA kritérium) SLE-s betegeket jelent, ez magyarázza a kapott eredményeket.

Az ANSA teszt SLE-s átlagpopulációban mért szenzitivitása 79,6%-nak, specifikitása a nem autoimmun kontrollokéhoz viszonyítva pedig 100%-nak adódott. A pozitív



1. ábra

Antinukleoszóma antitest (ANSA) titerek a három vizsgált betegcsoportban, logaritmus skálán ábrázolva. A csoportokban mért átlagos ANSA-titerek, ezek szórása, és az egyes mért értékek vannak feltüntetve.



2. ábra

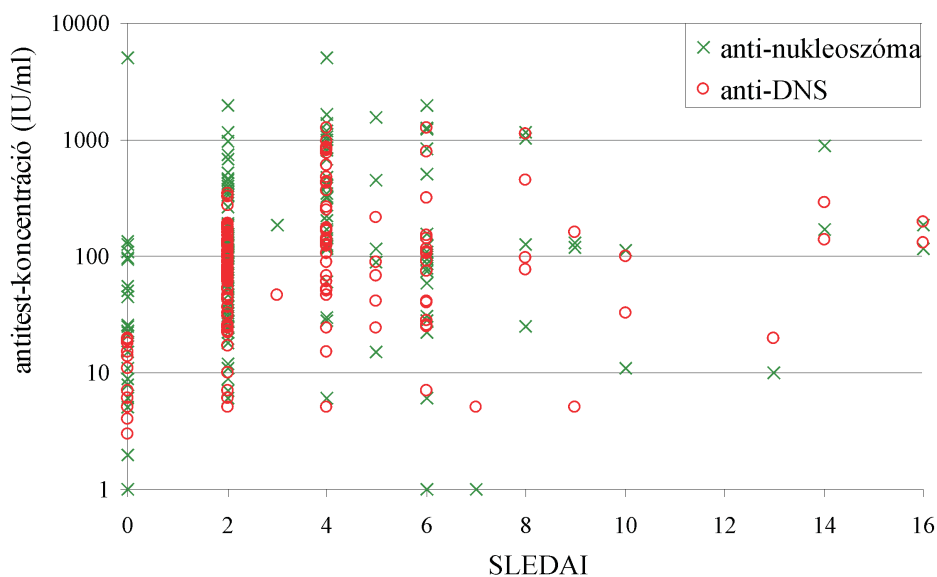
ANSA titerek az anti-DNS antitest titerek függvényében, logaritmus skálán feltüntetve. A két antitest koncentrációja között szignifikáns ($p < 0,001$) korreláció tapasztalható.

prediktív érték (PPV) 100%, a negatív prediktív érték (NPV) 30.2% volt. Ezek az értékek jól összevethetők az anti-DNS vizsgálatok irodalomból ismert értékeivel.

Az anti-DNS antitest és az ANSA kapcsolata

Összesen 212 betegmintában megvizsgáltuk az ANSA és anti-DNS antitestek kapcsolatát egymással. Spearman-féle rangkorrelációs eljárással szignifikánsan erős összefüggést találtunk ($r_s = 0,744$; $p < 0,001$) (2. ábra).

Megfigyeltük azt is, hogy a betegek ANSA pozitívítása nemcsak az anti-DNS-pozitivitással korrelál, hanem a hiszton és kromatin elleni antitestek jelenlétével is. Szignifikáns eltolódást találtunk ugyanis (χ^2 -tesztel $p < 0,001$) az antihiszton-, illetve antikromatin-pozitív betegek körében az ANSA-pozitivitás irányába. Ezek alapján az antihiszton- vagy antikromatin-pozitív mintákban nagyobb eséllyel találunk antinukleoszóma antitestet is. Ez utóbbi összefüggés elsősorban az anti-DNS-negatív minták esetében ($RR = 2,6$; $CI_{95\%} = 1,47-4,6$) érvényesült, az anti-DNS-pozitív minták esetében nem volt jelentős



3. ábra

Az anti-DNS és ANSA titerek a SLEDAI függvényében

1. táblázat

Az ANSA és az anti-DNS antitestek kapcsolata az SLE-s betegségaktivitással (kappa-koeficiens: 0,052, ill. 0,588)

PARAMÉTER	AKTÍV SLE	INAKTÍV SLE	ÖSSZESEN
1 Anti-DNS+, ANSA+	5	42	47
2 Anti-DNS-, ANSA+	4	18	22
3 Anti-DNS+, ANSA-	0	4	4
4 Anti-DNS-, ANSA-	0	41	41
Összesen	9	105	114

(RR=1,11; CI_{95%}=1,04–1,19). Egyébként mindkét antitest szignifikáns (p<0,01), pozitív korrelációt mutatott (rs=0,494, ill. 0,369) a betegség aktivitását mérő SLEDAI-értékekkel. A korreláció azonban nem erős (3. ábra).

Míndez magyarázza, hogy az ANSA, ill. az anti-DNS antitest miért nem ad egyező eredményt klinikailag aktív és inaktív SLE-ben. Az 1. táblázatban 114 SLE-s beteg értékei láthatók. Az aktív esetek csaknem felében az ANSA jelezte a betegségaktivitást, míg az anti-DNS nem.

Eredményeink egyébként megfelelnek az irodalomban közölt – bár meglehetősen ellentmondásos – adatoknak (2, 3).

A vizsgálatok gyakorlati jelentősége: bár a két teszt hasonló, de semmiképpen sem azonos. Míg az SLE diagnózisának megállapításához az anti-DNS-vizsgálat általában elegendő, az aktivitás megítéléséhez az anti-DNS mellett az ANSA vizsgálata is szükséges.

2. Komplementaktivációs termékek értéke az SLE aktivitásának megítélésében

Az SLE immunkomplex betegség, melyben a komplementaktivációnak lényeges patogén szerepe van. A komplementaktivitás meghatározása és a C3, valamint C4 komplement komponensek színjének mérése régóta használatos az SLE aktivitásának megítélésére (4). Az összehemolitikus komplementaktivitás (CH50), a C3, C4 komplementfaktorok szintjének csökkenése – az anti-DNS szinthez ha-

2. táblázat

A komplementaktivációs termékek, összkomplementaktivitás (CH50), C3, C4, valamint az anti-DNS szint szenzitivitása, specifitása, ill. pozitív és negatív prediktív értékei az SLE aktivitás megítélésében

TESZT	KÜSZÖBÉRTÉK	SENZITIVITÁS (%)	SPECIFICITÁS (%)	PPV (%)	NPV (%)
C1rs-C1inh	357 E/ml	56	71	39	83
C3b(Bb)P	9,2 E/ml	93	71	51	97
SC5b-9	460 ng/ml	75	71	46	89
C4	0,18 g/l	62	55	31	81
C3	1,18 g/l	50	53	25	76
CH50	71 E/ml	62	67	38	84
Anti-DNS	8,8 E/ml	62	63	35	84

sonlóan – az SLE aktivitását mérő SLEDAI-index része (5).

A komplement aktivációja csökkenti mind a C4, mind a C3 szintjét, ill. a CH50-aktivitást, azonban a szintek egyúttal a termelés és katabolizmus egyensúlyának is függvényei, ezért ezek a vizsgálatok nem mindig tükrözik a betegség aktivitását. Az aktivációs termékek ugyanakkor elég megbízhatóan jelzik a betegségaktivitást, komoly hátrányuk viszont, hogy meghatározásuk körülményes, és a módszerek jelenleg sincsenek standardizálva.

Három aktivációs terméket határoztunk meg, a C1rs-C1inh a klasszikus, a C3b(Bb)P az alternatív út aktivációját jelzi, az SC5b-9 pedig a terminális aktiváció markere. A komplementaktivációs termékek SLE aktivitását jelző tulajdonságát 65 (16 klinikailag aktív és 49 klinikailag inaktív) betegen vizsgáltuk (2. táblázat). A szenzitivitást, specifitást, ill. pozitív (PPV) és negatív prediktív értékeket (NPV) az aktív és inaktív esetek összehasonlításával számítottuk ki.

Mindhárom aktivációs termék kellő érzékenységgel jelezte az aktivitást, legmegbízhatóbban a C3b(Bb)P (6). Ennek a tesztnek a negativitása gyakorlatilag kizárja az aktív betegséget, negatív prediktív értéke (NPV) 97%, ez az érték meghaladja az „etalonnak” tartott anti-DNS-ét (84%). Míndez azzal magyarázható, hogy az aktivációs termékek – ellentétben az autoantitestekkel – rövid felezési idejűek, tehát a gyulladásos aktivitás csökkenésekor szintjük azonnal csökken, míg az autoantitestek szintje csak hetek, hónapok múlva csökken jelentősebb mértékben (7).

A vizsgálatok gyakorlati jelentősége: a komplementaktivációs termékek az SLE-s aktivitást sokkal érzékenyebben és megbízhatóan jelzik, mint a konvencionális komplement- (C3 vagy C4 szint) meghatározások.

3. Több laboratóriumi paraméter együttes értékelése SLE-ben

Az aktivitást jelző tesztek nem egyformán változnak, az anti-DNS szintje nő, a C4, ill. C3 szintje csökken a betegség aktiválódásakor. A gyulladásos markerek közül a neopterin szintje nő, a CRP szintje viszont általában változatlan marad – SLE-ben a CRP-szint emelkedése többnyí-

3. táblázat

Az anti-DNS, neopterin, CH50, C4, sIL-2R, C3 és aktivitási valószínűség (AV) átlag ± SD értékei, a klinikailag aktív és inaktív SLE-s betegpopulációkban

TESZT	AKTÍV (N=32)	INAKTÍV (N=69)	INAKTÍV VS AKTÍV	P ÉRTÉK
AV	0,63 ± 0,31	0,16 ± 0,16	Z=-6,35	<0,001
Anti-dsDNS U/ml	32,9 ± 28,5	11,4 ± 24,0	Z=-5,43	<0,001
Neopterin nmol/l	18,7 ± 13,4	7,29 ± 4,21	Z=-4,73	<0,001
CH50 U/ml	56 ± 25	75 ± 29	Z=-3,28	0,001
C4 g/l	0,12 ± 0,09	0,18 ± 0,1	Z=-2,73	0,006
sIL-2R pg/ml	4016 ± 2269	2990 ± 1603	Z=-1,98	0,047
C3 g/l	1,1 ± 0,6	1,3 ± 0,59	Z=-1,98	0,047

re interkurrens infekciót jelent (8). Bizonyos tesztek kombinációja a valószínűségi paraméterek (specifititás, szenzitivitás) javulását eredményezheti. Ezért megvizsgáltuk a több laboratóriumi paraméter együttes értékelésének lehetőségét. Aktív és inaktív SLE-s savómintákból anti-DNS, neopterin, szolubilis interleukin-2 receptor (sIL2-R), C3, C4 és CH50 szinteket határoztunk meg. Logisztikus regresszió módszerével a fenti paraméterek felhasználásával ún. aktivitási valószínűséget (AV) számoltunk. A vizsgálatokat 32 aktív és 69 inaktív SLE-s beteg vérmintáiból végeztük.

Eredményeink szerint az anti-DNS és a neopterin értékeket tartalmazó logisztikus regressziós modell különíti el leginkább egymástól a klinikailag aktív és az inaktív betegeket. A többi vizsgált paraméter (C3, C4, CH50, sIL2-R) bevonása nem járt további szignifikáns javulással (9). A modell a következő formulával írható le:

$$AV = 1/1 e^{-(C+A1X1+A2X2)}$$

ahol C=-3,8412, A1 = 0,042, X1 = anti-DNS szérumszám koncentráció, X2 = neopterin szérumszám koncentráció.

A modell segítségével az AV értéke kiszámolható, melynek révén laboratóriumi paraméterek felhasználásával, jó közelítéssel megbecsülhető a klinikai aktivitás va-

lószerűsége. Az AV 0 és 1 közötti szám (0<AV<1). A nagyobb AV-érték a klinikai aktivitás nagyobb valószínűsége mellett szól. Az AV-t a mért paraméterekkel együtt vizsgáltuk, mint potenciális aktivációs markert.

A 3. táblázat az AV, az anti-DNS, neopterin, sIL2-R, CH50, C3, C4 átlag- és szóráserőit tartalmazza az aktív és az inaktív betegcsoportban, illetve az aktív és inaktív csoportok közötti különbséget. Az aktív és az inaktív betegek között legnagyobb különbséget az aktivitási valószínűség esetében találtunk (p<0,001). Kisebb mértékű, de jelentős különbséget találtunk anti-DNS, neopterin, CH50, C4 szintek között. Az sIL2-R és C3 szintek közötti különbség kevésbé volt szignifikáns (9).

A vizsgálat tartama alatt húsz betegnél volt exacerbáció. Az aktivitás valószínűség követte a betegség aktivitását mind a húsz alkalommal, míg a neopterin tizenhét, az sIL2-R tizenhat, az anti-DNS, CH50, C4 tizennégy, a C3-szint pedig tizenhárom alkalommal követte a betegség aktivitásának változását.

A vizsgált paraméterek közül az AV bizonyult a legérzékenyebbnek és a leginkább specifikusnak az SLE-s aktivitás megítélésében (4. táblázat). Ennek a paraméternek számításakor azonban figyelembe kell venni, hogy csak normális vesefunkciók esetén alkalmazható. Beszűkült vesefunkciók (emelkedett szérumszám-kreatinin-szint) esetén igen magas neopterin-szint mérhető, ami a neopterin vese eredetű retencióját és nem a gyulladást jelzi (8).

Számos SLE-s betegben történt utánvizsgálat (125 SLE-s beteg 681 szérumszámjának hároméves analízise) azt mutatta, hogy az AV – éppen az anti-DNS komponense miatt – önmagában kevésbé alkalmas a remisszió megítélésére, mivel csak tartósan inaktív állapotban csökken jelentősen. A tartósan normális tartományban levő aktivitási valószínűség jelentős emelkedése viszont a bekövetkezett exacerbációt megbízhatóbban jelzi, mint az anti-DNS-szint önmagában.

A vizsgálatok gyakorlati jelentősége az, hogy bizonyos tesztek kombinációja (esetünkben az anti-DNS és a neopterin-szint kombinációja) megbízhatóbban jelzi a betegségaktivitást, mint bármelyik teszt önmagában.

4. táblázat

Az aktivitási valószínűség (AV), anti-DNS, neopterin, CH50, C4, sIL-2R és a C3 legkedvezőbb szenzitivitása, specifitása és a megfelelő küszöbértékek

TESZT	SENZITIVITÁS (%)	SPECIFICITÁS (%)	KÜSZÖBÉRTÉK
AV	91	88	0,25
Anti-DNS	78	75	13,9 E/ml
Neopterin	75	76	8,9 nmol/l
CH50	68	66	65 E/ml
C4	62,5	60	0,15 g/l
sIL-2R	56	60	3000 pg/ml
C3	56	57	1,1 g/l

4. A thromboemboliás események bekövetkeztek és a thromboemboliás rizikófaktorok jelenlétének kapcsolata SLE-s betegekben

Az antifoszfolipid (APA), ill. antiglikoprotein antitestek SLE-ben igen gyakran fordulnak elő, jelenlétük nagy kockázatot jelent másodlagos (szekunder) antifoszfolipid szindróma (APS) kialakulására. A betegekben igen sokféle specificitású antitest mutatható ki részben ELISA módszerrel, részben funkcionális teszttel, mint amilyen pl. a lupus anticoagulans (LA). Feltételeztük, hogy a különféle antitestek nem egyforma kockázatot jelentenek a thromboemboliás események szempontjából, azaz megkíséreltük az egyes autoantitestek kockázati tényezőjét meghatározni.

A 105 vizsgált SLE-s beteg közül 22-nek, vagyis 20,95%-nak szerepelt a kórtörténetében thromboemboliás esemény. Közülük ötnek volt csak artériás, 14-nek csak vénás thrombosisa, három beteg pedig mind artériás, mind vénás epizódon már átesett. 1335 betegév alatt 22 első thromboemboliás esemény következett be, így a vizsgált populációban az első thrombosis incidenciája 16,5/1000 év volt. A vénás események éves előfordulása 12,4/1000 év volt, vagyis több mint kétszerese az artériás események incidenciájának, ami 5,4/1000 év volt. Az artériás epizódok minden esetben agyi események voltak, hét beteg esetében agyi microthrombosisok, egy betegnél pedig ismétlődő agyi thrombosis (stroke). A vénás thrombosison átesett betegek közül 14 személynek volt mélyvénás thrombosisa, egy kivétellel minden esetben az alsó végtag volt érintett. Közülük öt betegnél visszatérő mélyvénás thrombosisról van szó. Két másik betegnek felületes thrombophlebitise, egy fiatal nő betegnek pedig agyi vénát érintő thrombosisa volt. A thromboemboliás szövődmények előfordulásának aránya saját beteganyagunkban megegyezett az irodalomban közltekkel (10).

5. táblázat

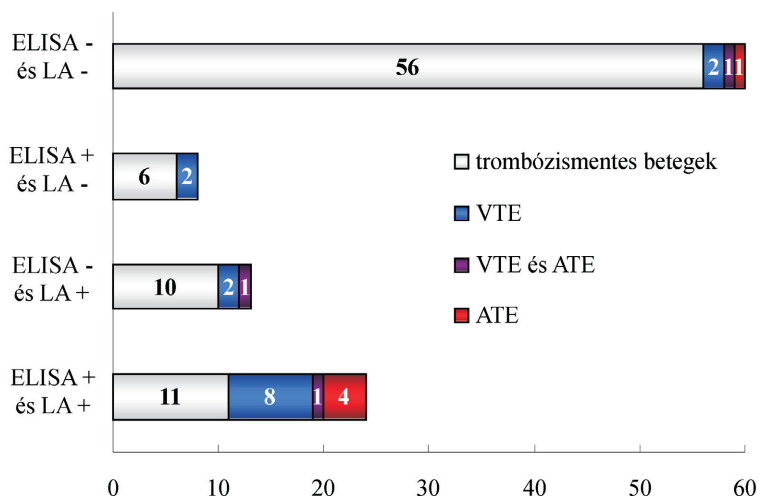
Az ELISA módszerrel kimutatott antifoszfolipid antitestek előfordulása, relatív thromboemboliás kockázatuk (RR), valamint az LA-val való együttes megjelenésük aránya és relatív thromboemboliás kockázata

	BETEGEK SZÁMA	RR (CI _{95%})*	ATE	VTE
Egy pozitív APA ELISA	4	3,75 (0,54-26,19)	1	0
Két pozitív APA ELISA	9	6,67 (2,02-22,04)	1	5
LA-pozitív	37	6,49 (12,35-17,92)	6	12
APA ELISA vagy LA pozitív	24	8,13 (2,94-22,44)	5	9
APA ELISA és LA is negatív	60	1	2	3

A vizsgált SLE-s betegcsoportban a legjelentősebb thromboemboliás kockázati tényezőnek a – mind a szilárd fázisú (ELISA), mind a koagulációs módszerrel kimutatott – APA jelenléte bizonyult (4. ábra). A 45 APA-pozitív beteg közül 18, a betegek 40%-a esett már át thromboemboliás eseményen, míg a 60 APA-negatív beteg közül csak 4 személy (6,7%).

Az APA-negatív csoport esélyhányadosa és relatív kockázata a teljes SLE-s populációhoz képest szignifikánsan alacsony volt (OR=0,11; CI_{95%}=0,03–0,35; RR=0,17 CI_{95%}=0,06–0,46). Ezzel szemben a legmagasabb kockázatot az ELISA módszerrel kimutatott antitestek és a LA aktivitás együttes jelenléte jelentette (OR=7,85; CI_{95%}=2,74–22,49; RR=4,28; CI_{95%}=2,12-8,62) (5. táblázat) (11).

A vizsgálatok gyakorlati jelentősége az, hogy SLE-ben nem csupán a diagnosztikai eljárás során szükséges



4. ábra

A thrombosison átesett SLE-s betegek aránya négy alcsoportban aszerint, hogy kivizsgálásuk során detektálható volt-e ELISA módszerrel a szérumban APA, illetve kimutattunk-e LA-t.

antifoszfolipid (= antikardiolipin és anti- β 2-glikoprotein I antitesteket) vizsgálni, hanem az LA-teszt elvégzése is javasolt. Az ELISA módszerrel és LA-teszttel egyaránt kimu-

tatott APA nagy kockázati tényezőt jelent, tehát a szekunder APS tüneteinek és szövődményeinek jelentkezésére fel kell készülni a betegnek és az orvosnak egyaránt.

Irodalom

1. Sallai K, Nagy E, Dérfalvy B, Múzes G, Gergely P. Antinucleosome antibodies and decreased deoxyribonuclease activity in sera of patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12:56-9.
2. Benucci M et al. Disease activity and antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2003; 32:42-5.152.
3. Min DJ et al. Anti-nucleosome antibody: significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:13-8.
4. IUIS/WHO Working Group: Use and abuse of eight widely-used diagnostic procedures in clinical immunology: a WHO memorandum. *Bull WHO* 1981; 59: 717-28
5. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI: A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40
6. Nagy G et al: Usefulness of detection of complement activation products in evaluating SLE activity. *Lupus* 2000; 9:19-25.
7. Kiss E, Gergely P, Szegedi Gy: Újabb ismeretek a szisztémás lupus erythematosusról. *Magyar Immunol* 2005; 15:280-88.
8. Gergely P. Immunológiai laboratóriumi diagnosztika. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; 11:360-65.
9. Nagy Gy, Brózik M, Tornóci L, Gergely P: Diagnostic value of combined evaluation of neopterin and anti-DNA to assess disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:699-706.
10. Mok CC et al. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2774-82.
11. Sallai K, Nagy E, Bodó I, Mohl A, Gergely P: Thrombosis risk in systemic lupus erythematosus: the role of thrombophilia risk factors. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:198-205.

NEMSOKÁRA MEGJELENIK!

Temesvári Erzsébet-Kárpáti Sarolta szerkesztésében:

GYAKORLATI ALLERGOLÓGIA

www.semmelweiskiado.hu



internet könyvruház
210-4408
info@semmelweiskiado.hu

MEGRENDÉLÉSRE!

Gyermek- urológia



szerkesztette

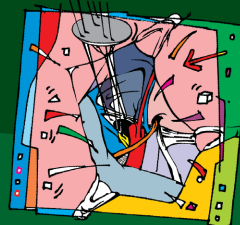
Merksz Miklós



 Semmelweis Kiadó

Dr. Bátorfi József

LÁGYÉKTÁJI ÉS HASFALI SÉRVEK



 Semmelweis Kiadó

Gyermekgyógyászati sürgősségi protokollok 2.



Szemmelweis Egyetem
I. Sz. Gyermekklinika
Gyakorlati útmutatója

 Semmelweis Kiadó

LEGENDUS

Könyvesbolt

Budapest, Nagyváradi tér 4.
Szemmelweis Egyetem, NET Aula
Tel., Fax: 210-4408

EOK

Könyvesbolt

Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Szemmelweis Egyetem, EOK Aula
Tel.: 459-1500/60000

www.semmelweiskiado.hu

internet könyvárúház
info@semmelweiskiado.hu



A kalciummetabolizmus jelentősége a csontritkulás és a colorectalis daganat patogenezisében

Role of calcium metabolism in the pathogenesis of osteoporosis and colorectal cancer

Bácsi Krisztián
Kósa János
Balla Bernadett
Lazáry Áron
Takács István
Nagy Zsolt
Speer Gábor
Lakatos Péter

ÖSSZEFOGLALÁS Epidemiológiai vizsgálatok hangsúlyozzák a kalciumpótlás szerepét a csontritkulás és a colorectalis daganat prevenciójában. Munkánkban a laktáz-phlorizin-hidroláz (LCT) 13910 C/T, a kalciumszenzor receptor (CaSR) A986S és a CYP3A7*1C T/G kalciummetabolizmust befolyásoló polimorfizmusokat és a kalciumszupplementáció MC3T3-E1 osteoblastokra kifejtett hatását vizsgáltuk. Igazoltuk, hogy posztmenopauzás nőkben az LCT 13910 CC genotípus csökkent tejfogyasztáshoz, alacsonyabb szérumszintre, testmagassághoz és csontritkuláshoz vezet mind a corticalis, mind a trabecularis csontokat érintve. A CaSR 986 SS csont-ásványanyag sűrűséggel (BMD) való kapcsolatát csak kisebb alcsoportban tudtuk igazolni. Csökkent lumbalis gerinc BMD-t találtunk a CYP3A7*1C homozigóta GG genotípus esetén. Colorectalis tumoros betegekben az LCT 13910 CC genotípus gyakoribb távoli recidívával és rövidebb betegségmentes túléléssel járt. A CaSR 986 SS genotípus magasabb colorectalis daganat incidenciát eredményezett, ugyanakkor a CYP3A7*1C polimorfizmus nem kapcsolódott a colorectalis daganat incidenciájához, progressziójához. MC3T3-E1 osteoblastokon a kalciumpótlás növelte az alkalikus foszfatáz aktivitást, stimulálta a II. típusú prokollagén alfa1 expressziót a transzformáló növekedési faktor béta (TGFβ) rendszeren keresztül. Eredményeink alapján felvethető, hogy a kalciumszupplementáció kedvezően hatna elsősorban a laktóz-intoleráns populációban az osteoporosis és a colorectalis daganat incidenciájára és progressziójára.

Semmelweis Egyetem
I. Sz. Belgyógyászati Klinika

KULCSSZAVAK osteoporosis, colorectalis daganat, polimorfizmus, szérumszint

SUMMARY Epidemiological studies suggested the preventive role of calcium supplementation in both osteoporosis (OP) and colorectal cancer (CRC). Calcium is necessary to reach normal peak bone mass and to maintain bone, thus it is not surprising that calcium intake decreased bone loss. Calcium also precipitates intestinal secondary bile and fatty acids reducing their carcinogen effect on colon cells. We genotyped lactase phlorizin hydrolase (LCT) 13910 C/T, calcium-sensing receptor (CaSR) A986S and CYP3A7*1C T/G polymorphisms that are thought to be associated with altered calcium metabolism. Also, we examined the effect of calcium supplementation on MC3T3-E1 osteoblasts. We showed that in postmenopausal women LCT 13910 CC genotype leads to higher frequency of milk aversion, decreased serum calcium level, body height and bone mineral density (BMD) at both cortical and trabecular bones suggesting the important role of LCT gene in the development of OP. Furthermore, we found that CaSR 986 SS genotype had an effect on BMD only in a smaller study group. We have observed decreased lumbar spine BMD for homozygous CYP3A7*1C GG genotype independently from serum DHEAS level, suggesting that it might influence bone mass via other CYP3A7 hormonal substrates as estrogens and/or androgens. We found that in CRC patients LCT 13910 CC genotype is related to distant recurrence, moreover, it was associated with worse DFS. The CaSR 986 SS genotype was associated with higher CRC incidence probably acted through the altered apoptotic signal transduction, but it was not related to cancer progression. CYP3A7*1C polymorphism was not related to the incidence or progression of colorectal cancer. In MC3T3-E1 osteoblasts calcium supplementation increased alkaline phosphatase activity, stimulated type II procollagen alpha 1 expression through transforming growing factor beta (TGF-β) pathway. In conclusion, both LCT and CaSR gene polymorphisms play a role in OP and colorectal carcinogenesis. CYP gene alters BMD possibly via estrogens and/or androgens but it is not related to colorectal carcinogenesis. Based on these results, calcium supplementation, especially in the lactose intolerant population, might be a cheap and effective measure in the prevention of osteoporosis and colorectal cancer.

KEY WORDS osteoporosis, colorectal cancer, polymorphism, serum calcium

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Bácsi Krisztián
1089 Budapest,
Korányi S. u 2/a
e-mail:
bacsikriszti@gyer2.sote.hu

Rövidítések

ANCOVA:	kovarianciaanalízis
ANOVA:	varianciaanalízis
ALP:	alkalikus foszfatáz
BGLAP:	bone gamma carboxyglutamate protein (osteocalcin)
BMD:	csont ásványanyag sűrűség
BMI:	testtömegindex
BMP-4:	bone morphogenetic protein-4
BSP:	bone sialoprotein
CaSR:	kalcium szenzor receptor
COL1A1:	I típusú prokollagén alfa 1
COL2A1:	II típusú prokollagén alfa 1
CRC:	colorectalis carcinoma
DFS:	betegségmentes túlélés
DHEA:	dehidroepiandroszteron
DHEAS:	dehidroepiandroszteron szulfát
DCN:	decorin
FN-1:	fibronectin-1
HR:	relatív házár
IGF-I:	inzulinszerű növekedési faktor-1
LCT:	laktáz phlorizin hidroláz
NMDA:	N-metil-D-aszpartát receptor
OP:	osteoporosis
OR:	esélyhányados
OS:	teljes túlélés
PTH:	intakt parathyroid hormon
SD:	standard deviáció
SEM:	átlag hibája
SMAD-3:	mothers against DPP homolog-3
SMAD-6:	mothers against DPP homolog-6
TGF-β:	transzformáló növekedési faktor béta

Bevezetés

Az átlagos kalciumbevitel a magyar felnőtt lakosságban 400–600 mg, mely jelentősen alacsonyabb a javasolt 1200–1500 mg mennyiségnél (1). A megfelelő kalciumbevitelt epidemiológiai vizsgálatok kedvezőnek találták – egyebek mellett – a csontritkulás (OP) és a colorectalis daganatok (CRC) megelőzésében (2, 3).

A kalciumnak az OP prevenciójában döntően a menopauza utáni hatodik évtől kezdődően van jelentősége, amikor az ösztrogénhiány hatásai kevésbé érvényesülnek (4). Idősebb populációban a kalcium szupplementáció (400–650 mg/nap, két év alatt) csökkentti az életkorral járó csontvesztés mértékét (4). D-vitaminnal kombinálva mérsékli az éves csontvesztést (1,19% a gerincen és 0,54% a csípőn) és a csonttörési rizikót (12%) 1-7 év alatt (2). Kedvezőbb hatású az 1200 mg kalcium- és a 800 NE D-vitamin-szupplementáció a korábban alkalmazott kisebb dózisokhoz képest. A csontásványanyag-sűrűség (BMD) éves csökkenése a késői menopauzában a gerincen 1,1%, a teljes csípőn 0,5% (5). Az alacsonyabb kalciumbevitel nemcsak kevesebb kalciumot jelent a csont mineralizációs folyamataihoz, de a következményes szekunder hyperparathyreoidismuson keresztül fokozza a csontbontó osteoclastok érését, proliferációját és aktivitását (6). Magyarországon becslések szerint 900 000 ember (600 000 nő, 300 000 férfi) szenved OP-ban (7). Az osteoporoticus törések száma évente 30–40 000 a lumbalis gerincen, 25–28 000 a csuklón, 15 000 a csípőn és 8–10 000 a proximális humeruson (8-10).

A colorectalis daganatok kialakulásában a környezeti faktoroknak kiemelten fontos szerepet tulajdonítanak. A kalciumbevitel (1200 mg, négy év alatt) 25%-kal csökkenti a polypok kiújulásának gyakoriságát heterogén populá-

cióban (átlagéletkor = 61 év) (11), melyet a CRC kiinduló fázisának tekintenek, és 30–36%-kal mérsékli (1000 mg, hét év alatt) a colorectalis daganatok előfordulását (3). A tejtermékek fogyasztása, mint legfőbb kalciumforrás a kaukázusi rasszban, férfiakban (átlagéletkor = 60 év) 54%-os rizikócsökkenést eredményez hat év alatt (12)! Az intraluminális kalcium csökkenti a colorectalis carcinogenezist oldhatatlan komplexet képezve a szekunder epesavakkal és zsírsavakkal. A szekunder epesavak és zsírsavak citotoxikus hatásuk révén karcinogének a bélhámsejtekre (13). Továbbá az epesavak serkentik a proliferációt a 12-hidroxiieikozatetraénsav-termelődés (14) és a protein-kináz-C stimuláció útján (13, 15), és apoptózisrezisztenciát indukálnak (16). A kalciumszappanok képződésével a fenti mechanizmusokon keresztül csökken az epesavak és zsírsavak karcinogén hatása. Magyarországon a CRC a második a daganatok halálozási listájában. Incidenciája 87 eset (100 000 főre), mely jelentősen meghaladja az USA-ban (a kaukázusi rasszra vonatkoztatva) mért 45-63 eset (100 000 főre) értéket (17). Hangsúlyozza jelentőségét az alacsony, 40%-os öt éves túlélés (18)!

A dehidroepiandroszteron-szulfát (DHEAS) és a dehidroepiandroszteron (DHEA) androgén és ösztrogén hormonok előanyagaként szintén kapcsolódik a csontvesztéshez és a colorectalis daganatképződéshez (19-22). A DHEA, DHEAS átalakulást a szulfotranszferáz enzim katalizálja, a DHEA 99%-ban DHEAS-ként található meg a keringésben (23). A DHEA(S) szérumszintje a kor előrehaladtával fokozatosan csökken (24). DHEA pótlás 2%-os teljes csípő BMD növekedést eredményez 12 hónap alatt posztmenopauzás nőkben (25), hatását az interleukin-6 (az egyik legfontosabb osteoclaststimuláló faktor), és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (anabolikus csonthatású hormon) közvetíti (26). Ugyanakkor, mint előanyag, az ösztrogénen keresztül is befolyásolja a csontvesztést: a DHEAS és az ösztrogénkoncentráció szignifikánsan korrelál a BMD-vel (27). Ösztrogén pótlás három év alatt 4,6% gerinc és 3% teljes csípő denzitás növekedést eredményez posztmenopauzás nőkben (28). Az androgének szerepe a csontvesztésben kisebb, androgén inszenzivitásban szenvedő betegeknek nincs csontritkulása.

A DHEAS-koncentráció nem különbözik a CRC-s beteg- és kontrollcsoportban (29), ugyanakkor a DHEA kezelés humán adenocarcinoma sejtvonalon növekedés- és proliferációgátlást eredményez (30-32). Továbbá egérben csökkenti az 1,2-dimetilhidrazin indukálta colon- és anális tumorok kialakulását (33). Posztmenopauzás nőkben a DHEA(S) a legjelentősebb ösztrogénforrás. Jól ismert az ösztrogének kedvező hatása a colorectalis daganatok prevenciójában, posztmenopauzáls nőkben 19–46%-kal csökkenti a daganat előfordulását 1-11 év alatt (34-35). Humán adenocarcinoma sejtvonalon az 5-dihidrotesztoszteron-kezelés mérsékli a proliferációt (36).

Kutatásunkban feltételeztük a kalcium-anyagcserét befolyásoló LCT 13910 C/T, CaSR A986S és CYP3A7*1C polimorfizmusok hatását az OP és a CRC patogenezisében. Az LCT gén 13910 CC genotípusa csökkenti a laktóz bontásáért felelős intraluminális laktáz phlorizin-hidroláz termelődését, laktóztoleranciához, illetve alacsonyabb tejfogyasztáshoz vezetve (37). A tej az

egyik legfontosabb kalciumforrás a kaukázusi rasszban. Az emésztetlen laktóz csökkenti a kalcium felszívódását (38). A kalcium szenzor receptor (CaSR) membránreceptorként közvetíti az extracelluláris kalcium hatását. 986 SS genetikai változata esetén a parathormon a normális tartományon belüli magasabb szinten mérhető (39). Osteoblastokon a magasabb extracelluláris kalcium CaSR fehérjén keresztül növeli az alkalikus foszfatáz aktivitást (ALP) és a mineralizációt (40). Továbbá a CaSR szabályozza a vastagbélhám proliferációját, differenciációját és apoptózisát (41). Feltételeztük a polimorfizmus jelentőségét ezekben a hatásokban. A CYP3A7 enzim felelős a DHEAS, az androgén és ösztrogén hormonok metabolizációjáért a fetális korban, a CYP3A7*1C allél esetén az enzim a későbbi életkorban is magasabb szinten expresszálódik fokozva a DHEAS eliminációját, csökkentve a szérumban DHEAS-szintet (42).

A kalciumpótlás csonthatásait MC3T3-E1 osteoblastokon vizsgáltuk. Ismert, hogy a kalcium a CaSR és a transzformáló növekedési faktor béta (TGF- β) szupercsaládba tartozó mothers against DPP homolog-3 (SMAD-3) jelátvitelen keresztül fokozza az osteoblastok alkalikus foszfatáz (ALP) aktivitását (40). Feltételeztük, hogy a kalcium befolyásolja az ALP-aktivitás mellett a proliferációt, extracelluláris strukturális proteinek [I. típusú prokollagén alfa 1 (COL1A1), II. típusú prokollagén alfa 1 (COL2A1), decorin (DCN), bone sialoprotein (BSP), fibronectin-1 (FN-1)] és más, a kalcium-anyagcserében jelentős proteinek [CaSR, bone gamma carboxyglutamate protein (osteocalcin) (BGLAP)] expresszióját. Vizsgáltuk továbbá a kalcium a TGF β útvonal további tagjaival [bone morphogenetic protein-4 (BMP-4), SMAD-3, mothers against DPP homolog-6 (SMAD-6)] való kapcsolatát is.

Módszerek

► Résztevők 1 - OP study

Az LCT és a CaSR gének hatását 595 posztmenopauzális nőben vizsgáltuk: 267 csontritkulásos és 200 osteopeniás (mindkét csoportban az átlagéletkor = 62 ± 10 év), és 128 egészséges résztvevőben (átlagéletkor = 56 ± 10 év). A tejfogyasztás, testtömegindex (BMI), testmagasság, testtömeg, menopauzális kor, dohányzás, alkohol- és kávéfogyasztás, szteroidhasználat, korábbi csonttörés, laboratóriumi paraméterek [szérumban kalcium, foszfor, intakt parathyroid hormon (PTH), 25-OH-vitamin D₃, béta-crosslaps és alkalikus foszfatáz aktivitás], mint lehetséges befolyásoló faktorok kerültek rögzítésre. A CYP gén jelentőségét 319 posztmenopauzális nőben vizsgáltuk: 217 csontritkulásos (átlagéletkor = 68 ± 6 év) és 102 kontroll résztvevőben (átlagéletkor = 55 ± 8 év). A testtömegindex, magasság, testtömeg, menopauzális kor, dohányzás, alkoholfogyasztás, szteroidhasználat, korábbi csonttörés, laboratóriumi paraméterek (szérumban DHEAS, -kalcium, -foszfor, 25-OH-D₃-vitamin és alkalikusfoszfatáz-aktivitás), mint lehetséges befolyásoló faktorok kerültek rögzítésre.

► Résztevők 2 - CRC study

Az LCT, CaSR és a CYP3A7 gének hatását 278 CRC-s beteg (130 nő, 148 férfi) és 260 kontroll, összesen

538 résztvevőn vizsgáltuk. Az átlagéletkor a diagnózis megállapításakor 61 ± 11 év volt. A tumorlokalizáció, nem, tumor-nyirokcsomó-metasztázis rendszere (TNM) és AJCC (American Joint Committee on Cancer) stádiumok, a daganat lokális és/vagy távoli kiújulása, a halál időpontja, laboratóriumi paraméterek [alfa1-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigén (CEA), carbohydrate antigén 19-9 (CA19-9) és szérumban kalcium-koncentráció] kerültek rögzítésre. Az átlagos követési idő 17 hónap (range 1-20 hónap) volt.

A kontrollcsoport véradókból állt, klinikai adatok nem álltak rendelkezésünkre.

► LCT 13910 C/T, CaSR A986S és CYP3A7*1C polimorfizmusok genotípezése

DNS-t izoláltunk EDTA-s vérből rutin módszerrel (Magenesil KF Genomic System, Promega, Madison, WI). Az LCT 13910 C/T (rs4988235) és CaSR A986S G/T (rs1801725) gének polimorfizmusait Taqman RT-PCR módszerrel (Applied Biosystems, Foster City, CA) vizsgáltuk. A CYP3A7*1C T167G (rs11568825) polimorfizmus genotípezését restriktions fragmentumhossz polimorfizmus (RFLP) technikával határoztuk meg (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; Sigma-Genosys, Woodlands, Texas; Promega, Madison, WI, USA). Az eredményeket Tris-Acetat-EDTA agaróz gélelektroforézis és Fluorchem 8900 imaging system (Alpha Innotech, San Leandro, CA, USA) útján kvantifikáltuk.

► Csontdenzitometria

A csontásványianyag- (BMD) tartalmat kettős energiájú röntgensugár elnyelődése alapján (Lunar Prodigy, GE Medical Systems, Diegem, Belgium) határoztuk meg a lumbalis gerincen (L1-4), teljes csípőn, femorális nyakon, Ward's háromszögben és radiuson. A CYP3A7 polimorfizmus vizsgálatában a lumbalis gerincen (L2-4) és a femoralis nyakon mért BMD-t használtuk. Osteoporosist a $-2,5$ standard deviáció (SD) > T-score, osteopeniat a $-2,5$ SD < T-score < -1 SD esetén állapítottunk meg.

► Laboratóriumi paraméterek

Colorimetriás módszerrel határoztuk meg a szérumban kalcium (2,25–2,61 mmol/l), foszfor (0,8–1,45 mmol/l), albumin (35–50 g/l) szinteket és az alkalikus foszfatáz aktivitást (35–123 U/l) (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Immun-kemilumineszcens technikát használtunk a szérumban béta-crosslaps (0–320 pg/ml), DHEAS (45–74 év között: 0,3–7,0 μ mol/l), PTH (10–65 pg/ml), CEA (<4,3 ng/ml), AFP (<13,6 ng/ml) és CA19-9 (<39 U/ml) koncentrációk mérésére (Roche Diagnostics). HPLC (high performance liquid chromatography) útján állapítottuk meg a szérumban 25-OH-D₃-vitamin (75–160 nmol/l) koncentrációt (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) (referencia érték).

► Sejtkultúra

MC3T3-E1 egér osteoblast sejteket használtunk a kalciumpótlás proliferációra, ALP aktivitására és génextpresszióra kifejtett hatásának vizsgálatában. A médium (α -MEM oldat) 1,8 mmol/l kalciumot, 25 μ g/ml aszkor-

binsavat, 10% fetal calf szérumot és antibiotikumokat (Sigma-Aldrich) tartalmazott.

▶ **Vitális sejtszám meghatározás**

CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) útján határoztuk meg a sejtszám 24 óra alatti változását 25,5 mmol/l CaCl₂-ot és kalciumkiegészítést nem tartalmazó α-MEM-oldat esetén. A mérés az ATP lumineszcens meghatározásán alapszik, mely korrelál a metabolikusan aktív sejtek mennyiségével. A lumineszcenciát Fluoroskan Ascent FL (Thermo Fisher Scientific Inc, MA, USA) útján mértünk.

▶ **Alkalikus foszfatáz aktivitás meghatározása**

Az ALP-aktivitást a 15 napos sejt kultúrákban (25,5 mmol/l CaCl₂-ot és kalciumkiegészítést nem tartalmazó α-MEM-oldat mellett) a p-nitrofenil-foszfat p-nitrofenol reakció alapján határoztuk meg Olympus AU2700 analyzerrel (Olympus Corporation, Tokyo, Japan), majd normalizáltuk a celluláris protein koncentrációra, melyet a CellLytic TM pufferrel történt sejtemésztés után (Sigma-Aldrich) 280 nm-en Bradford assay-vel mértünk NanoDrop ND-1000 spektrofotométeren (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA).

▶ **Génexpresszió vizsgálata**

Az MC3T3-E1 osteoblastok génexpresszióját 25,5 mmol/l CaCl₂-ot és kalciumkiegészítést nem tartalmazó α-MEM-oldat mellett hasonlítottuk össze. Teljes RNS-t izoláltunk a 15 napos sejt kultúrákból High Pure RNA Isolation Kit-tel (Roche Diagnostics). Az RNS mennyiségi és tisztasági vizsgálatát 260 nm-en NanoDrop ND-1000 spektrofotométeren (NanoDrop Technologies) végeztük. Reverz transzkripcióval cDNS-t szintetizáltunk (Promega), majd amplifikáltuk TaqMan RT-PCR módszerrel (Applied Biosystems). GAPDH-t, mint „house-keeping” gént használtuk a expresszió normalizálására.

▶ **Statisztikai analízis**

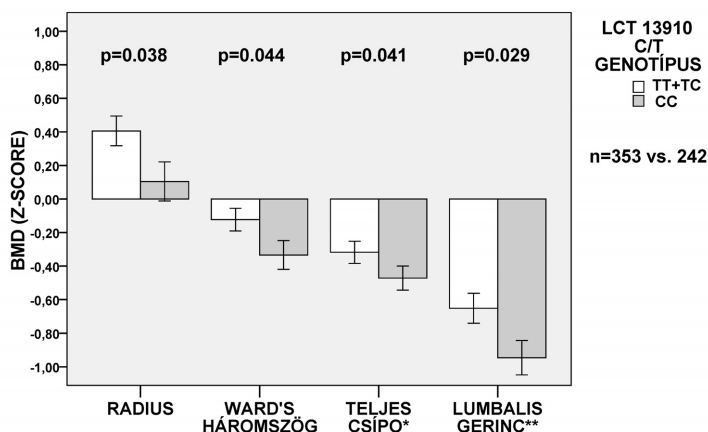
A folytonos változók normalitását Kolmogorov–Smirnov–Liliefors-tesztel vizsgáltuk. A kategórikus változók hatását varianciaanalízissel (ANOVA) és/vagy

kovarianciaanalízissel (ANCOVA) számoltuk, míg a normalitás hiánya esetén Mann–Whitney párosítatlan t-tesztet vagy Kruskal–Wallis-tesztet használtunk. Nominális változók között Chi-négyzet tesztet végeztünk, bináris logisztikus regressziót, esélyhányadost (OR) és 95%-os konfidenciaintervallumokat (95% CI) számoltunk. Folytonos változók között lineáris regressziót alkalmaztunk. A CRC-s study-ban az elsődleges statisztikai végpontot a polimorfizmusok és a daganatrecidíva, DFS kapcsolatának vizsgálata jelentette. A betegségmentes túlélés (DFS) vizsgálatánál Kaplan–Meyer-módszert használtunk. A távoli recidívát számítottuk eseménynek. A locoregionalis recidívát külön analízisben vizsgáltuk. Az egyes túlélési görbék közötti eltérések vizsgálatához log-rank tesztet használtunk. A másodlagos statisztikai végpontban a polimorfizmusok és a teljes túlélés (OS) kapcsolatát elemeztük. A halált számítottuk eseménynek. Leíró statisztikaként vizsgáltuk a polimorfizmusok és a daganatrecidíva közötti kapcsolatot. A polimorfizmusokat recesszív modellben vizsgáltuk, más modell alkalmazását külön jeleztük. Az adatokat normális eloszlás esetén átlag ± standard deviáció (SD) vagy átlag hibája (SEM), egyébként medián (range, minimum-maximum) formában adtuk meg. Többszörös összehasonlítások esetén a Hochberg eljárást alkalmaztuk. Szignifikanciát p<0,05 esetén állapítottunk meg. A számításokhoz az SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL; version 15.0 for Windows) vagy SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA; version 9.1.3.) statisztikai programcsomagot használtuk.

Eredmények

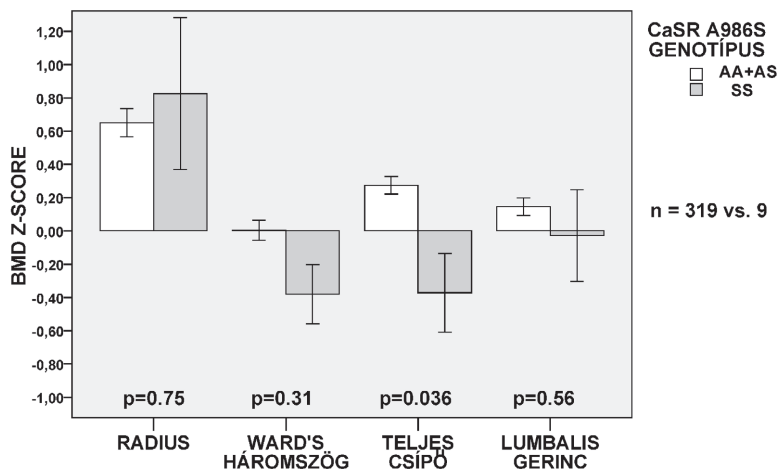
▶ **Az LCT 13910 C/T, CaSR A986S és CYP3A7*1C polimorfizmusok jelentősége a posztmenopauzás osteoporosisban**

A genotípusok Hardy-Weinberg egyensúlyban voltak (LCT 13910 C allél frekvencia=64%, CaSR 986 S allél frekvencia=17%, CYP3A7*1C G allél frekvencia = 3%). A három polimorfizmus allélfrekvenciája nem különbözött a beteg- és kontrollcsoportokban.



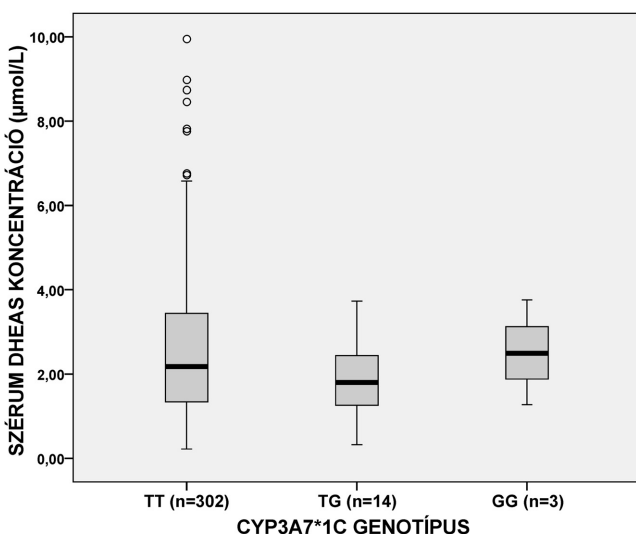
1. ábra

BMD (Z-score) a radiuson, a Ward's háromszög területén és a teljes csípőn az LCT 13910 C/T genotípusok szerint 595 posztmenopauzás nőben. A CC genotípusú résztvevőknek szignifikánsan alacsonyabb a BMD-je más genotípusokhoz hasonlítva. Az oszlop az átlagot, a kapocs az átlag hibáját mutatja.
 *Szignifikáns különbség a CC vs. TT összehasonlításban
 **Az osteoporosisos és egészséges egyesített csoportban (n = 395).



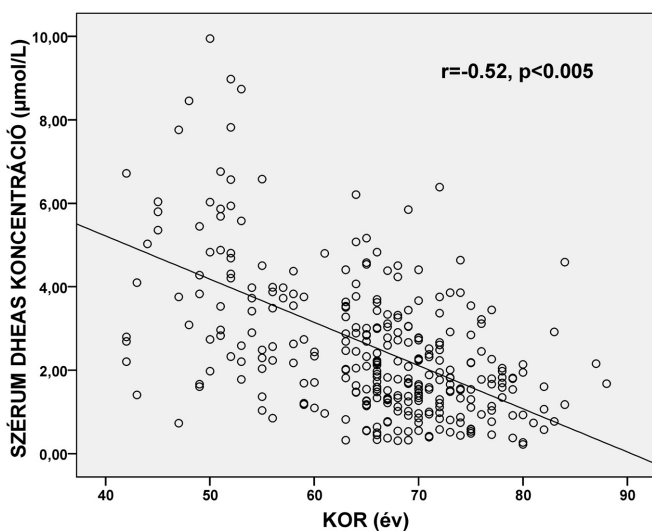
2. ábra

BMD (Z-score) a radiuson, a Ward's háromszög területén, a teljes csípőn és a lumbális gerincen a CaSR A986S genotípusok szerint az osteopenias és kontroll egyesített csoportban (n=328). Az SS genotípusú résztvevőknek szignifikánsan alacsonyabb a BMD-je a teljes csípőn más genotípusokhoz hasonlítva. Az oszlop az átlagot, a kapocs az átlag hibáját mutatja.



3. ábra

A CYP3A7*1C polimorfizmus és a szérumban a DHEAS-szint között nincs szignifikáns kapcsolat. A medián, az első és harmadik interkvartilesek alkotják a „box plot”-okat. A kapcsok az interkvartilis tartomány 1,5-szeres értékével vannak a 75 és 25 percentilis felett és alatt. A kapcsokon túl a „kiálló értékek” vannak.

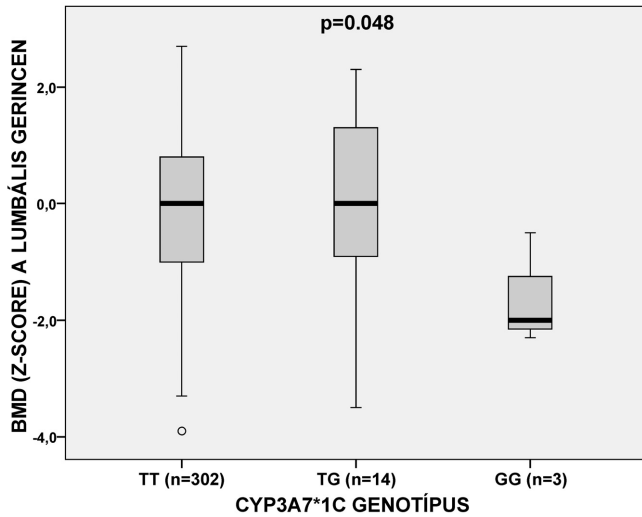


4. ábra

A szérumban a DHEAS-koncentráció és az életkor között negatív korrelációt tapasztaltunk (r=-0.52, p<0.005).

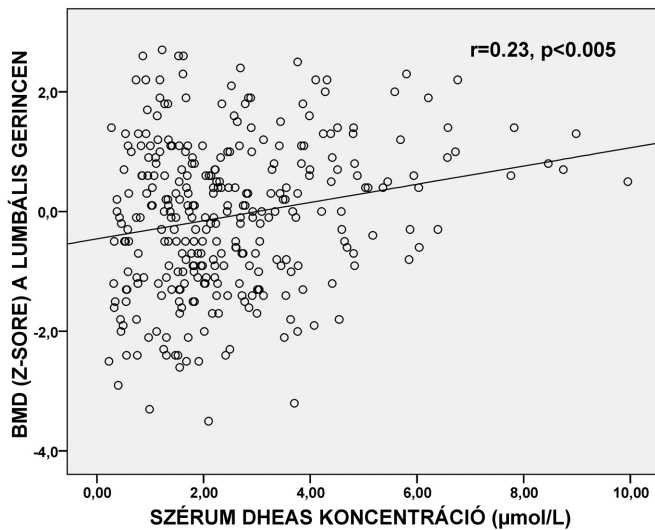
Az LCT 13910 CC genotípus esetén csökkent tejfogyasztást és magasabb tejaverziós gyakoriságot tapasztaltunk (tejaverzió gyakorisága CC genotípus esetén = 20%, tejaverzió gyakorisága TT+TC genotípus esetén = 10%, p=0,03). A laktóztoleranciáért felelős LCT 13910 CC

genotípus alacsonyabb szérumban a kalciumszinttel (2,325±0,09 mmol/l vs. 2,360±0,16 mmol/l, p=0,031), 1,8 cm-rel kisebb testmagassággal (p=0,002) és csökkent csontdenzitással (Z-score) járt a radiuson (p=0,038), a Ward's háromszög területén (p=0,044) és a teljes csípőn (CC vs TT



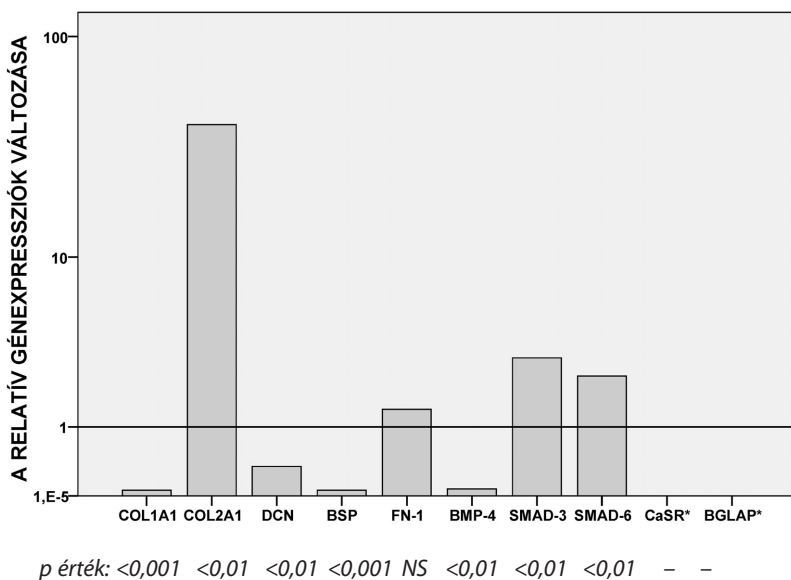
5. ábra

BMD (Z-score) a lumbalis gerincen a CYP3A7*1C genotípusok szerint 319 posztmenopauzás nőben. A GG genotípusú résztvevőknek szignifikánsan alacsonyabb a BMD-je TT genotípushoz képest. A medián, az első és harmadik interkvartilesek alkotják a „box plot”-okat. A kapcsok az interkvartilis tartomány 1.5-szeres értékével vannak a 75 és 25 percentilis felett és alatt. A kapcsokon túl a „kilógó értékek” vannak.



6. ábra

A szérumban lévő DHEAS-koncentráció és a lumbalis gerinc BMD (Z-score) között pozitív korrelációt tapasztaltunk ($r=0,23, p<0,005$).



7. ábra

A kalciumkezelés hatása az MC3T3-E1 sejtek protein expressziójára. Az oszlopok a kezelés utáni és előtti relatív génexpressziók hányadosát jelzik.
* nem detektálható mennyiség a kalciumkezelés hatására

genotípus, $p=0,041$) (1. ábra). A lumbalis gerincen az osteoporotikus és kontroll egyesített csoportban ($n=395$) tapasztaltunk szignifikáns BMD (Z-score) csökkenést ($p=0,029$) (1. ábra). A BMI-re való korrigálás után szignifikáns maradt az összefüggés a radiuson ($p=0,048$), a Ward's háromszög területén ($p=0,04$) és a teljes csípőn ($p=0,018$). A BMI, mint befolyásoló tényező figyelembevétele esetén az LCT 13910 C/T polimorfizmus határozta meg a BMD variancia 1,1%-át a radiuson ($p=0,048$) és 1,7%-át a teljes csípőn ($p=0,018$). A szérumszervkalciumszint és a BMD között nem találtunk szignifikáns korrelációt. A szérumszerv intakt parathormon- (PTH) szint nem különbözött az LCT genotípusaiban.

A CaSR 986 SS genotípus alacsonyabb teljes csípő csontdenzitással (Z-score) ($p=0,036$) járt az osteopenias és kontroll egyesített csoportban ($n=328$) (2. ábra), mely a BMI-re való korrigálás után is szignifikáns maradt. A BMI, mint befolyásoló tényező figyelembevétele esetén a CaSR A986S polimorfizmus határozta meg a lumbalis BMD variancia 1,3%-át ($p=0,04$). A szérumszerv-PTH-szint és a CaSR 986 polimorfizmus között nem láttunk kapcsolatot.

A CYP3A7*1C polimorfizmus hatása a szérumszerv-DHEAS-koncentrációra az életkor figyelembevétele követően nem volt szignifikáns (3. ábra), más laboratóriumi paraméterekkel nem találtunk kapcsolatot. Az életkor korrelált a szérumszerv DHEAS-szinttel ($r=-0,52$, $p<0,005$) (4. ábra). A homozigóta mutáns GG genotípus csökkent csontdenzitással (Z-score) járt a lumbalis gerincen a TT genotípuspushoz képest ($p=0,048$) (5. ábra), mely szignifikáns maradt a menopauzális kor, a szérumszerv-DHEAS-szint, az alkoholfogyasztás, a szteroidhasználat, a dohányzás és a korábbi nem-vertebrális csonttörés beszámítása után is ($p=0,047$). A szérumszerv DHEAS-szint korrelált a lumbalis gerincen ($r=0,23$, $p<0,005$) (6. ábra) és femorális nyakon ($r=0,17$, $p=0,003$) mért BMD-vel (Z-score). A csonttörést egyik polimorfizmus sem befolyásolta.

▶ Az LCT 13910 C/T, a CaSR A986S és a CYP3A7*1C polimorfizmusok jelentősége a colorectalis carcinogenesisben

A genotípusok Hardy–Weinberg-egyensúlyban voltak (LCT 13910 C allél frekvencia = 61%, CaSR 986 S allél frekvencia = 17%, CYP3A7*1C G allél frekvencia = 3%).

A laktóztoleranciáért felelős LCT 13910 CC genotípus esetén négyszer gyakoribb távoli daganat recidívát tapasztaltunk ($p=0,006$), mely alacsonyabb betegségmentes túléléssel is járt ($p=0,008$). A betegek életkora nem mutatott változást a különböző genotípusokban. A CC genotípusú nők szérumszervkalcium-koncentrációja alacsonyabb volt, azonban nem maradt szignifikáns a statisztikai korrekció után. Nem találtunk kapcsolatot a teljes túlélés, az AJCC stádiumok, a differenciáltsági fok, lokalizáció és az LCT genotípusok között.

A CaSR A986S polimorfizmus nem befolyásolta a tumorrecidívát (távoli vagy locoregionális), a betegségmentes vagy teljes túlélés. A CaSR 986 S allél frekvenciája a beteg csoportban szignifikánsan magasabb volt (0,20 vs. 0,15, $p=0,025$). A CCSS genotípus kombinációt ($n=5$)

csak a betegek között láttunk ($p=0,033$). Az SS genotípus szignifikánsan magasabb szérumszerv szinttel járt, mely kapcsolat eltűnt a statisztikai korrekció után.

A lokális vagy távoli daganat recidíva, a betegségmentes vagy teljes túlélés, a TNM, AJCC stádiumok, a differenciáltsági fok és a lokalizáció nem különbözött a CYP3A7*1C genotípusokban. A szérumszerv kalcium szint és a tumor paraméterek között nem találtunk szignifikáns korrelációt.

▶ A kalcium hatása az MC3T3-E1 sejtek proliferációjára, ALP aktivitására és protein expressziójára

A magasabb extracelluláris kalcium (25,5 mmol/l) csökkentette a sejtproliferációt ($p<0,001$), növelte az alkalis foszfatáz aktivitást ($p<0,001$) és a COL2A1 ($p<0,01$), a SMAD-3 ($p<0,01$), a SMAD-6 ($p<0,01$) expressziót (7. ábra). A kalcium hatására csökkent az COL1A1 ($p<0,001$), a DCN ($p<0,01$), a BSP ($p<0,001$) és a BMP-4 ($p<0,01$) expresszió (7. ábra). A CaSR és a BGLAP (oszteokalcin) gének nem expresszálódtak mérhető mennyiségben a kalciumpótlás után. A fibronectin változása nem volt szignifikáns.

Megbeszélés

▶ Az LCT 13910 C/T, a CaSR A986S és a CYP3A7*1C polimorfizmusok jelentősége a posztmenopauzás osteoporosisban

Munkánkban az LCT, a CaSR és a CYP gének jelentőségét vizsgáltuk posztmenopauzás osteoporosisban. Mindhárom polimorfizmus befolyásolta a csontdenzitást, az LCT 13910 C/T polimorfizmus kapcsolódott a tejfogyasztáshoz és a szérumszervkalciumszinthez.

Az LCT 13910 CC genotípus esetén látott alacsonyabb szérumszerv kalcium szint részben a csökkent tejfogyasztás eredménye. Ismert, hogy a CC genotípus laktóz intoleranciához, csökkent tejfogyasztáshoz és kalcium felszívódáshoz vezet (43). Az LCT 13910 genotipizálása 93%-os szenzitivitást és 100%-os specifitást mutat a jejunális biopsziával igazolt laktóztoleranciában (43), ugyanakkor a pontos pathomechanizmus nem ismert (44), hatását feltehetően a csökkent laktáz phlorizin hidroláz expresszió keresztül fejti ki (37, 38). A tejtermékek fontos kalciumforrást jelentenek a kaukázusi rasszban. Ezért nem meglepő, hogy a CC genotípusú személyekben alacsonyabb csontdenzitást találtunk az alacsonyabb tejfogyasztás és a csökkent szérumszerv kalcium szint eredményeként. A polimorfizmus a BMD-ben 1,1–1,7%-os varianciát okozott mérési helyektől függően. Feltételeztük, hogy a kalcium malabszorpció növelné a PTH szekréciót, mely a csontturnover felgyorsulásához, fokozott csontbontáshoz vezetne. Mivel a PTH-szintek nem különböztek az LCT genotípusaiban, az LCT egy PTH-tól független mechanizmuson keresztül fejtheti ki hatását. Korábbi vizsgálatban a tejfogyasztás nem kapcsolódott a PTH-szinthez, ugyanakkor a BMD-t kedvezően befolyásolta. A szerzők szerint a tej magas foszfáttartalma ellensúlyozta a kalcium hatását a PTH-szekrécióra (45). Az alacsonyabb tejfogyasztás, kal-

ciumbevétel és BMD közötti kapcsolatot az inzulinszerű növekedési faktor-I (IGF-I) jelentheti, ugyanis pozitív kapcsolatot írtak le a tejfogyasztás, kalciumbevétel és a szérumszerű IGF-I között (45).

A CaSR fontos, de nem kizárólagos a csont fejlődésében (46), az extracelluláris kalcium az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptoron keresztül is képes fokozni a kollagéncsökkentést, növelni az ALP-aktivitást. Ennek megfelelően csak egy kisebb alcsoportban tudtuk igazolni a CaSR 986 polimorfizmus és a csontdenzitás kapcsolatát. Posztmenopauzális nőkben ilyen összefüggést ezidáig még nem igazoltak (47).

A CYP3A7*1C homozigóta genotípusa csökkent csontdenzitással járt, de a szérumszerű DHEAS-szintet nem befolyásolta a kor figyelembevételét követően, így feltételezzük, hogy a polimorfizmus a szérumszerű DHEAS szinttől függetlenül, feltehetőleg más CYP3A7 enzim szubsztrát (ösztrogén) fokozott eliminációján keresztül fejtette ki hatását. A CYP3A7 enzim expressziója nőkben alacsonyabb, mint férfiakban, így a polimorfizmus hatása a DHEAS szintre is csak kevésbé érvényesülhet (48, 49). Más munkacsoport szintén csak heterogén vagy férfiakat tartalmazó populációban tudta igazolni a CYP3A7*1C polimorfizmus és a szérumszerű DHEAS-koncentráció közötti összefüggést, nőkben ilyen kapcsolatot nem találtak (42). Az ösztrogének preventív hatása a csonttriturációra ismert, posztmenopauzális nőkben alkalmazott ösztrogénpótlás csökkenti a csontvesztést.

Összességében elmondható, hogy az LCT, CaSR és a CYP3A7 gének befolyásolják a kalcium-anyagcserét és ezen keresztül a csontdenzitást. A csonttrituráció megelőzésében a megfelelő kalciumbevétel hangsúlyozandó, mely laktózintolerancia esetén laktózmentes kalciumpótlást jelent. Ennek jelentősége hazánkban különösen nagy a laktózintolerancia gyakori, 37%-os előfordulása miatt.

► **Az LCT 13910 C/T, a CaSR A986S és a CYP3A7*1C polimorfizmusok jelentősége a colorectalis carcinogenesisben**

Az LCT 13910 CC genotípus és a colorectalis daganat incidenciája közötti kapcsolatot írtak le finn populációban (50), de brit, spanyol és olasz mintában hasonló összefüggést nem találtak (50, 51). Továbbá a polimorfizmus hatását a daganat progressziójára nem vizsgálták (50). Utánkövetéses vizsgálatunkban magasabb távoli daganat recidívát találtunk a CC genotípusú betegekben, mely csökkent betegségmentes túléléssel járt. Ismert, hogy a CC genotípus laktózintoleranciához illetve csökkent tejfogyasztáshoz vezet (37). A tej kalcium- és laktóztartalma miatt csökkenti a colorectalis carcinoma rizikóját (12). A kalcium oldhatatlan komplexet képez a bélben a carcinogen szekunder epesavakkal és zsírsavakkal, mérsékelve a bélhám irritációját (13). A laktóz galaktózzá alakulva megköti a lektint, meggátolva a Thomsen-Friedenreich vér-

csoport antigénhez való kapcsolódásukat, mely carcinogen hatású (52). Továbbá a kalcium közvetlenül is hat a bélhámsejtekre a CaSR fehérjén keresztül, proliferációt kontrollt biztosítva. A CaSR expressziója és a colorectalis daganatok differenciáltsági foka között kapcsolat van, a receptorfunkció kiesése fokozza a proliferációt (41). Munkánkban magasabb allélfrekvenciát találtunk a daganatos csoportban a kontroll résztvevőkhöz képest, hangsúlyozva a CaSR A986S polimorfizmus jelentőségét a colorectalis daganatok kialakulásában. Elképzelhető, hogy a 986 SS genotípus esetén az apoptózist elindító filamin-A adaptermolekula kötődésének hiánya vezet colorectalis carcinogenesishez (53). A CaSR 986 polimorfizmus a progressziót nem befolyásolta.

Heterogén populációban a CYP3A7*1C polimorfizmus alacsonyabb DHEAS-szintet eredményez (42). A DHEAS szerepe a colorectalis daganatok megelőzésében vitatott: a DHEAS-szint nem különbözik daganatos és kontrollcsoportban, ugyanakkor humán coloncancerinoma sejtvonalon csökkenti a proliferációt (29-32). Vizsgálatunkban nem találtunk kapcsolatot a CYP3A7*1C polimorfizmus és a colorectalis carcinogenesis között.

Összességében elmondható, hogy az LCT 13910 C/T és a CaSR A986S polimorfizmusok befolyásolták a colorectalis daganatok patogenezisét feltehetően a megváltozott kalciummetabolizmuson keresztül. Hazánkban a laktózintolerancia és a colorectalis daganatok magas incidenciája miatt különösen fontos a kalciumprofilaxis biztosítása. A CYP3A7*1C polimorfizmus nem kapcsolódott a colorectalis carcinogenesishez.

► **A kalcium hatása az MC3T3-E1 sejtek proliferációjára, ALP aktivitására és protein expressziójára**

A kalcium nélkülözhetetlen a csont mineralizációjához, az osteoblastok kemotaxisához és differenciációjához. Remodeling folyamán jelentős mennyiségű (40 mmol/l) kalcium szabadul fel a csontból, stimulálva az osteoblastok csontképzését (54). Ismert, hogy a megnövekedett kalciumszint a CaSR fehérjén keresztül aktiválja a SMAD-3 expressziót, mely a TGFβ jelátviteli útvonal egyik legjelentősebb tagjaként fokozza az ALP-aktivitást biztosítva a megfelelő csontmineralizációt (55). Ezekhez hasonlóan munkánkban a kalciumpótlás magasabb SMAD-3-expressziót és ALP-aktivitást eredményezett. A SMAD-6 negatív visszacsatolásként szintén fokozottan expresszáldott, gátolva az osteoblast differenciációt. Az enchondralis csontosodásra utaló COL2A1 expresszió nőtt a kalciumpótlás hatására. A BGLAP (osteokalcin), mely az osteoblastaktivitás inhibitora, és a CaSR expressziója a detektálási határ alá csökkent.

Konklúzióként elmondható, hogy a kalcium a TGFβ jelátviteli útvonalhoz kapcsolódva fokozta a modelinget, új csont képződését eredményezve.

Irodalom

1. Biro L, Zajkas G, Greiner E, Szorad I, Varga A, Domonkos A et al. Hungarian national dietary survey, 2003-2004. Micronutrients: mineral salts. *Orv Hetil* 2007; 148:703-708.

2. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657-666.
3. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Nomura AM, Henderson BE, Kolonel LN. Calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165:784-793.
4. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323:878-883.
5. Tanko LB, Felsenberg D, Czerwinski E, Burdeska A, Jonkanski I, Hughes C et al. Oral weekly ibandronate prevents bone loss in postmenopausal women. *J Intern Med* 2003; 254:159-167.
6. Seeman E. Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol* 2003; 95:2142-2151.
7. Poór G. A csigolyadeformitás prevalenciája hazánkban: Az Európai Vertebrális Osteoporosis Study. *Orv Hetil* 1997; 42:2647-2652.
8. Kazár G. A csipőtáji combtörések epidemiológiája, gyógyítási és rehabilitációs problémái *Orv Hetil* 1987; 128:1505-1508.
9. Poór G. Az osteoporosis, a csigolyadeformitások és a csipőtáji femurtörések epidemiológiai vonatkozásai. *Orv Hetil* 1992; 133:1695-1701.
10. Somogyi P. Az osteoporosis eredetű csonttörések számának becslése Magyarországon. *Ca és Csont* 2000; 3:111-117.
11. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:101-107.
12. Larsson SC, Bergkvist L, Rutegard J, Giovannucci E, Wolk A. Calcium and dairy food intakes are inversely associated with colorectal cancer risk in the Cohort of Swedish Men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:667-673.
13. Govers MJ, Termont DS, Lapre JA, Kleibeuker JH, Vonk RJ, Van der Meer R. Calcium in milk products precipitates intestinal fatty acids and secondary bile acids and thus inhibits colonic cytotoxicity in humans. *Cancer Res* 1996; 56:3270-3275.
14. DeRubertis FR, Craven PA, Saito R. Bile salt stimulation of colonic epithelial proliferation. Evidence for involvement of lipoxygenase products. *J Clin Invest* 1984; 74:1614-1624.
15. Craven PA, Pfanstiel J, DeRubertis FR. Role of activation of protein kinase C in the stimulation of colonic epithelial proliferation and reactive oxygen formation by bile acids. *J Clin Invest* 1987; 79:532-541.
16. Payne CM, Bernstein H, Bernstein C, Garewal H. Role of apoptosis in biology and pathology: resistance to apoptosis in colon carcinogenesis. *Ultrastruct Pathol* 1995; 19:221-248.
17. Szabolcs O, Kásler, M. A hazai és nemzetközi daganatos halálozási és megbetegedési mutatók alakulása. *Magy Onkol* 2005; 49:99-107.
18. Benson AB, 3rd. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag Care Pharm* 2007; 13:5-18.
19. Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 78:113-118.
20. Hoffmann R, Rot A, Niiyama S, Billich A. Steroid sulfatase in the human hair follicle concentrates in the dermal papilla. *J Invest Dermatol* 2001; 117:1342-1348.
21. Miki Y, Nakata T, Suzuki T, Darnel AD, Moriya T, Kaneko C et al. Systemic distribution of steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human adult and fetal tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5760-5768.
22. Valle LD, Toffolo V, Nardi A, Fiore C, Bernante P, Di Liddo R et al. Tissue-specific transcriptional initiation and activity of steroid sulfatase complementing dehydroepiandrosterone sulfate uptake and intracrine steroid activations in human adipose tissue. *J Endocrinol* 2006; 190:129-139.
23. Zumoff B, Rosenfeld RS, Strain GW, Levin J, Fukushima DK. Sex differences in the twenty-four-hour mean plasma concentrations of dehydroisoandrosterone (DHA) and dehydroisoandrosterone sulfate (DHAS) and the DHA to DHAS ratio in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:330-333.
24. Parker LN. Control of adrenal androgen secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:401-421.
25. Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3498-3505.
26. Haden ST, Glowacki J, Hurwitz S, Rosen C, LeBoff MS. Effects of age on serum dehydroepiandrosterone sulfate, IGF-I, and IL-6 levels in women. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:414-418.
27. Nawata H, Tanaka S, Tanaka S, Takayanagi R, Sakai Y, Yanase T et al. Aromatase in bone cell: association with osteoporosis in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53:165-174.
28. Reid IR, Eastell R, Fogelman I, Adachi JD, Rosen A, Netelenbos C et al. A comparison of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on bone and lipids in healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164:871-879.
29. Alberg AJ, Gordon GB, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Serum dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate and the subsequent risk of developing colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:517-521.
30. Willumsen BM, Christensen A, Hubbert NL, Papageorge AG, Lowy DR. The p21 ras C-terminus is required for transformation and membrane association. *Nature* 1984; 310:583-586.
31. Schulz S, Nyce JW. Inhibition of protein isoprenylation and p21ras membrane association by dehydroepiandrosterone in human colonic adenocarcinoma cells in vitro. *Cancer Res* 1991; 51:6563-6567.
32. Schulz S, Klann RC, Schonfeld S, Nyce JW. Mechanisms of cell growth inhibition and cell cycle arrest in human colonic adenocarcinoma cells by dehydroepiandrosterone: role of isoprenoid biosynthesis. *Cancer Res* 1992; 52:1372-1376.
33. Nyce JW, Magee PN, Hard GC, Schwartz AG. Inhibition of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis in Balb/c mice by dehydroepiandrosterone. *Carcinogenesis* 1984; 5:57-62.
34. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128:705-712.
35. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW, Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:517-523.
36. Harrison JD, Watson S, Morris DL. The effect of sex hormones and tamoxifen on the growth of human gastric and colorectal cancer cell lines. *Cancer* 1989; 63:2148-2151.
37. Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res* 2004; 19:42-47.
38. Obermayer-Pietsch BM, Gugatschka M, Reitter S, Plank W, Strele A, Walter D et al. Adult-type hypolactasia and calcium availability: decreased calcium intake or impaired calcium absorption? *Osteoporos Int* 2007; 18:445-451.
39. Marz W, Seelhorst U, Wellnitz B, Tiran B, Obermayer-Pietsch B, Renner W et al. Alanine to serine polymorphism at position 986 of the calcium-sensing receptor associated with coronary heart disease, myocardial infarction, all-cause, and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2363-2369.
40. Yamauchi M, Yamaguchi T, Kaji H, Sugimoto T, Chihara K. Involvement of calcium-sensing receptor in osteoblastic differentiation of mouse MC3T3-E1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:608-616.

41. Chakrabarty S, Radjendirane V, Appelman H, Varani J. Extracellular calcium and calcium sensing receptor function in human colon carcinomas: promotion of E-cadherin expression and suppression of beta-catenin/TCF activation. *Cancer Res* 2003; 63:67-71.
42. Smit P, van Schaik RH, van der Werf M, van den Beld AW, Koper JW, Lindemans J et al. A common polymorphism in the CYP3A7 gene is associated with a nearly 50% reduction in serum dehydroepiandrosterone sulfate levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5313-5316.
43. Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Totterman N, Lindahl H et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut* 2004; 53:1571-1576.
44. Montgomery RK, Krasinski SD, Hirschhorn JN, Grand RJ. Lactose and lactase—who is lactose intolerant and why? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:131-137.
45. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 1997; 315:1255-1260.
46. Quarles LD, Hartle JE, 2nd, Siddhanti SR, Guo R, Hinson TK. A distinct cation-sensing mechanism in MC3T3-E1 osteoblasts functionally related to the calcium receptor. *J Bone Miner Res* 1997; 12:393-402.
47. Takacs I, Speer G, Bajnok E, Tabak A, Nagy Z, Horvath C et al. Lack of association between calcium-sensing receptor gene "A986S" polymorphism and bone mineral density in Hungarian postmenopausal women. *Bone* 2002; 30:849-852.
48. Koch I, Weil R, Wolbold R, Brockmoller J, Hustert E, Burk O et al. Interindividual variability and tissue-specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. *Drug Metab Dispos* 2002; 30:1108-1114.
49. Downie D, McFadyen MC, Rooney PH, Cruickshank ME, Parkin DE, Miller ID et al. Profiling cytochrome P450 expression in ovarian cancer: identification of prognostic markers. *Clinical Cancer Research* 2005; 11:7369-7375.
50. Rasinpera H, Forsblom C, Enattah NS, Halonen P, Salo K, Victorzon M et al. The C/C-13910 genotype of adult-type hypolactasia is associated with an increased risk of colorectal cancer in the Finnish population. *Gut* 2005; 54:643-647.
51. Piepoli A, Schirru E, Mastroianni A, Gentile A, Cotugno R, Quitadamo M et al. Genotyping of the lactase-phlorizin hydrolase c/t-13910 polymorphism by means of a new rapid denaturing high-performance liquid chromatography-based assay in healthy subjects and colorectal cancer patients. *J Biomol Screen* 2007; 12:733-739.
52. Evans RC, Fear S, Ashby D, Hackett A, Williams E, Van Der Vliet M et al. Diet and colorectal cancer: an investigation of the lectin/galactose hypothesis. *Gastroenterology* 2002; 122:1784-1792.
53. Awata H, Huang C, Handlogten ME, Miller RT. Interaction of the calcium-sensing receptor and filamin, a potential scaffolding protein. *J Biol Chem* 2001; 276:34871-34879.
54. Silver IA, Murrills RJ, Etherington DJ. Microelectrode studies on the acid microenvironment beneath adherent macrophages and osteoclasts. *Exp Cell Res* 1988; 175:266-276.
55. Massague J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling. *Genes Dev* 2000; 14:627-644.



www.semmelweiskiado.hu



internet könyvárúház
210-4408
info@semmelweiskiado.hu

Gasztroenterológiai betegségek pszichometriai vizsgálata. Funkcionális és organikus zavarok összevetése

Psychometric examination of gastrointestinal diseases.
Comparison of functional and organic disorders

Kovács Zoltán

ÖSSZEFOGLALÁS *Bevezetés:* Az utóbbi évtizedben a funkcionális gasztroenterológiai zavarok biopszichoszociális keretben történő értelmezése vált elfogadottá, ugyanakkor a pszichoszociális jellemzők hazai mintán történő vizsgálatáról alig vannak adataink.

Célkitűzés: Funkcionális és organikus gasztroenterológiai zavarokban szenvedő, valamint normál kontrollszemélyek pszichoszociális jellemzőinek felmérése.

Módszerek: A belek (irritábilis bél szindróma [n=46] és gyulladós bélbetegség [n=43]), a nyelőcső (nemerózív reflux [n=103]) és erózív reflux [n=103]), illetve az epeutak (Oddi-sphincter-dyskinesis [n=61] és organikus epeúti [n=49]) funkcionális és organikus zavaraiiban szenvedő páciensek, valamint egészséges kontrollszemélyek pszichés és szociális jellemzőinek felmérését önkitöltő kérdőívek alapján, valamint az SCL-90-R pszichopatológiai becslőskála faktoranalízisét (irritábilis bél szindróma [n=70], colitis ulcerosa [n=55], nemerózív reflux [n=80], erózív reflux [n=74] betegek és egészséges személyek [n=77]) végeztük el.

Eredmények: Az irritábilis bél szindróma csoport egyes pszichés jellemzők terén (depresszió, diszfunkcionális sémák) szignifikánsan súlyosabb, más jellemzők terén (szorongás, megküzdés, életemények, támogatottság) megegyező súlyosságú tüneteket mutatott a gyulladósos bél-betegekkel összevetve. A nemerózív reflux betegek és erózív reflux betegek életminősége, hasi tüneteinek és pszichopatológiai tüneteinek súlyossága megegyezett, de csak a nemerózív reflux csoportban volt a pszichopatológiai tünetsúlyosság és a refluxos tünetek között szignifikáns kapcsolat. Az Oddi-sphincter-dyskinesisben szenvedők enyhébb pszichopatológiai tüneteket mutattak a depressziós betegekhez viszonyítva, ugyanakkor jellemző volt rájuk az ingerlékenység és túlérzékenység, az organikus betegekhez viszonyítva pedig, az akut stressz és a hozzá társuló pszichopatológiai tünetek együttesen jellemezték ezt a csoportot. Az SCL-90-R skála mintánkon hétfaktoros struktúrát eredményezett, az irritábilis bél szindróma csoport mutatta a legsúlyosabb tüneteket, a gasztroenterológiai betegcsoportokra egyöntetűen a szomatizáció és irritált depresszió volt jellemző.

Következtetések: a funkcionális gasztroenterológiai zavarokon belül az irritábilis bél szindróma csoportra jellemző a legsúlyosabb pszichés tünettán. Az egyes funkcionális csoportokat az organikus megfelelőiktől nem annyira a pszichopatológiai tünetek mértéke, inkább a pszichés jellemzők és az egyéb tényezők (betegségektől, környezeti stresszorok) szoros kapcsolata különböztette meg.

KULCSSZAVAK funkcionális gasztroenterológiai zavarok, stressz, depresszió, szorongás, faktoranalízis

SUMMARY *Introduction:* In the last decade a biopsychosocial approach to functional gastrointestinal disorders has evolved. Hungarian data on the psychosocial characteristics of functional gastrointestinal disorders are still missing.

Aim: Psychosocial assessment of patients suffering from functional and organic gastrointestinal disorders and healthy subjects.

Methods: Functional and organic disorders of the gut (irritable bowel syndrome [n=46] and inflammatory bowel disease [n=43]), esophagus (non-erosive reflux [n=103] and erosive reflux [n=103]), and biliary tract (sphincter of Oddi dysfunction [n=61] and organic abdominal [n=49]), and healthy subjects were assessed using self-rated psychosocial scales. We performed the factorial analysis of the SCL-90-R psychopathological rating scale on a group of gastrointestinal patients (irritable bowel syndrome [n=70], ulcerative colitis [n=55], non-erosive reflux [n=80], erosive reflux [n=74]) and healthy subjects (n=77).

Results: The irritable bowel syndrome group compared to the inflammatory bowel disease group exhibited some more severe symptoms (depression, dysfunctional attitudes), and had comparable levels on other symptom dimensions (anxiety, coping, life events, social support). Quality of life, severity of abdominal and psychopathological symptoms were comparable in non-erosive and erosive reflux patients, but only non-erosive reflux patients showed significant correlation between psychopathological symptoms and reflux symptoms.

Semmelweis Egyetem,
Pszichiátriai és
Pszichoterápiás Klinika,
Budapest,
Mentális
Egészségtudományok
Doktori Iskola

Sphincter of Oddi patients compared to depressed patients had lower levels of psychopathological symptoms, but had symptoms of irritability and sensitivity, and compared to organic patients were characterized by the presence of both acute stress and different psychopathological symptoms. A new 7 factor model of the SCL-90-R emerged, with irritable bowel syndrome patients showing the most severe symptoms, and gastrointestinal patients being uniformly characterized by symptoms of somatization and irritable depression.

Discussion: Irritable bowel syndrome patients have the most severe psychopathological symptoms. Functional gastrointestinal patients are differentiated from organic gastrointestinal patients not mainly by the severity of psychopathological symptoms, but mostly by the more powerful relation between psychological and other (illness symptoms, environmental stressors) factors.

KEY WORDS functional gastrointestinal disorders, stress, depression, anxiety, factor analysis

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Kovács Zoltán

1083 Budapest,

Balassa u. 6.

e-mail:

kovzoli@psych.sote.hu

Bevezetés, célkitűzés

A szervi elváltozás nélküli, vagyis funkcionális gasztroenterológiai zavarokkal kapcsolatos kutatási adatok integrálásával az utóbbi évtizedben a biopszichoszociális értelmezési modell vált uralkodóvá e kórképekben is (1) (1. ábra).

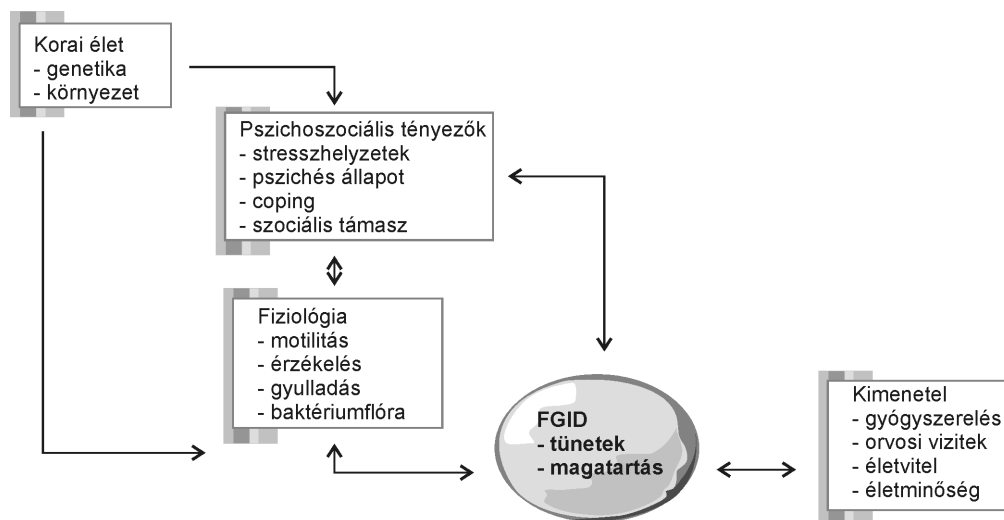
A komplex, egymással cirkuláris oksági kapcsolatban álló folyamatok eredményeként alakul ki a zavar tünettan, továbbá a beteg saját betegségmodellje, a betegviselkedés, valamint a következményes fogyatékoság és károsodás. Az egyes funkcionális zavarokhoz eltérő gyakoriságú pszichés eltérések is társulnak. Az irritábilis bél szindróma (IBS) esetében a pszichiátriai zavarok igen gyakoriak, 34 és 100% közötti gyakorisággal (2). A gastrooesophagealis refluxban szenvedő páciensek körülbelül 30%-a szenved súlyosabb pszichés tünetektől (3), de nem egyértelmű, hogy a nemerózív refluxos betegek súlyosabb pszichopatológiai tüneteket mutatnának az erozív refluxos betegekhez viszonyítva (4, 5). Az Oddi-sphincter-dyskinesisben szenvedő betegek pszichoszociális jellemzőinek vizsgálatáról alig néhány cikk jelent meg, ezek szerint ez a betegcsoport mind a normál kontroll személyekhez, mind az organikus gasztroenterológiai csoportokhoz képest súlyosabb lelki tüneteket mutat (6, 7).

Tekintve, hogy az emésztőcsatorna funkcionális és organikus zavaraiiban szenvedő betegek pszichoszociális jellemzőinek összehasonlító empirikus vizsgálatáról igen kevés hazai adat áll rendelkezésre, célkitűzésem az volt, hogy különböző jellemzők alapján összehasonlítsam egymással a különböző funkcionális és organikus betegcsoportokat, illetve az egészséges kontrollszemélyeket. Alapvetően három régió, nevezetesen a nyelőcső, a bélrendszer és az epeút területére lokalizálódó panaszokkal és tünetekkel jellemzett betegek csoportjait vizsgáltam, demográfiai és szociális adatok, valamint pszichés tünetek felméréssel.

Módszerek

1. Irritábilis bél szindrómában, illetve gyulladós bélbetegségben szenvedő személyek pszichoszociális jellemzői

Résztvevők. A budapesti MÁV Kórház Gasztroenterológiai osztályán és a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján irritábilis bél szindróma miatt kezelt betegeket vizsgáltunk (n=46). Beteg-kontroll csoportként a budapesti MÁV Kórház Gasztroenterológiai osztályán és a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján gyulladós bélbetegség (inflammatory bowel



1. ábra

A funkcionális gastroenterológiai zavarok biopszichoszociális modellje (Drossman 2006 alapján)

disorder, IBD) miatt kezelt, nem és életkor alapján illesztett személyeket választottunk (n=43), az egészséges kontroll csoport tagjai is nem és életkor alapján illesztett személyek voltak (n=44).

Mérőeszközök. A szociális támogatás mértékét a Szociális támogatás kérdőívvel (Support Dimension Scale, SDS) (8), az elmúlt időszak stresszt okozó életeseményeit a Holmes-Rahe életesemény lista (Schedule of Recent Events, SRE) alapján (9) mértük fel. A depressziós tünetek súlyosságát a Beck depresszióbecslő kérdőív (10) (Beck Depression Inventory, BDI), a szorongásos tünetek súlyosságát a Spielberger szorongásbecslő kérdőív (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) (11) segítségével határoztuk meg. Mindkét kérdőív több évtizede használt a nemzetközi és a magyar pszichiátriai és nempszichiátriai orvosi, pszichológiai és epidemiológiai vizsgálatokban. A megküzdési potenciált a Konfliktusmegoldó Kérdőívvel (Ways of Coping) (12), a depresszióra hajlamosító diszfunkcionális attitűdöket a Diszfunkcionális attitűd skálával (Dysfunctional Attitudes Scale) (13, 14) vizsgáltuk.

Statisztikai elemzések. A csoportok közötti különbségeket az Általános Lineáris Modell (General Linear Model, GLM) analízis segítségével határoztuk meg. A csoport kategóriák független, míg a pszichoszociális változók függő változóként szerepeltek a modellben.

2. Nem erozív reflux betegségben és erozív reflux betegségben szenvedők pszichopatológiai és gasztroenterológiai tünetsúlyossága, betegségspecifikus életminősége

Résztvevők. A Jahn Ferenc Kórház Gasztroenterológiai szakambulancián reflux jellegű tünetek miatt első alkalommal jelentkező betegek kerültek be a vizsgálatba (n=206). A részt vevők az endoszkópos nyálkahártyakép alapján vagy a nyálkahártya-eróziót mutató erozív reflux betegek (erosive reflux disorder, ERD) (n=103), vagy a nyálkahártya-eróziót nem mutató nem erozív reflux betegek (non-erosive reflux disorder, NERD) csoportjába kerültek (n=103). A pszichopatológiai összehasonlító vizsgálatokhoz egy korábbi, az SCL-90-R pszichometriai tulajdonságait elemző vizsgálat egészséges kontrollcsoportjának (n=407) SCL-90-R pontértékeit használtuk.

Mérőeszközök. A páciensek az aktuális refluxjellegű betegségtünetek időbeni alakulását értékelték (folyamatos tünetek; sok epizód maradványtünetekkel; egy-két epizód maradványtünetekkel; egy-két epizód tünetmentes közti időszakokkal; csak egy epizód). A gastrointestinalis tüneteket a Gastrointestinalis tüneteket becslő skála (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS) alapján (15), a betegségspecifikus életminőséget a Refluxos és dyspepsiás betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (Quality of Life in Reflux and Dyspepsia, QOLRAD) alapján (15), a pszichopatológiai tünetsúlyosságot a Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) alapján (16) alapján mértük fel.

Statisztikai elemzés. Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztunk a csoportos összehasonlításoknál és Spearman-féle rangkorrelációs elemzéssel állapítottuk meg az egyes csoportok közötti korrelációkat. Egyirányú varianciaanalízist (one-way ANOVA, Kruskal-Wallis test) használtunk a többrendbeli elemzések esetén.

3. Pszichopatológiai tünetek Oddi-sphincter-dyskinesisben

Résztvevők. A vizsgálatban részt vevő Oddi-sphincter-dyskinesisben (OSD) szenvedők (n=25) a budapesti MÁV Kórház Gasztroenterológiai osztályán kezelt betegek voltak, hozzájuk választottunk nem és életkor alapján illesztett, ambuláns vagy osztályos kezelésben részesül depresszióban szenvedő betegek (n=25), illetve egészséges személyek (n=25) csoportját.

Mérőeszközök. A Symptom Check List-51 (SCL-51) pszichopatológiai tünetbecslő kérdőívet (17) és az itt azonosított faktorokat használtuk.

Statisztikai elemzés. A többrendbeli elemzések esetén egyirányú varianciaanalízist (one-way ANOVA) végeztünk.

4. Pszichoszociális tényezők szerepe az Oddi-sphincter-dyskinesis tünetprezentációjában

Résztvevők. Epejellegű hasi fájdalom miatt a budapesti MÁV Kórház Gasztroenterológiai osztályán vizsgált személyek kerültek be a vizsgálatba (n=85). A vizsgálatok alapján 36 beteg Oddi-sphincter-dyskinesisben, 49 beteg organikus gasztroenterológiai zavarban szenvedett.

A demográfiai adatokat rögzítettük (életkor, nem, foglalkoztatottság). A distress mértékét önértékelő skála segítségével mértük fel. A vizsgált személyek a jelenlegi és a folyamatos stressz mértékét külön-külön pontozták 5 fokozatú Likert-skálán (0: nincsen, 5: nagyon súlyos). A pszichopatológiai tüneteket („pszichés distress”) a korábban bemutatott SCL-90-R skála segítségével mértük fel.

Statisztikai elemzés. A logisztikus regresszióanalízis módszerét alkalmaztuk. A jelenlegi és folyamatos stressz és az SCL-90-R értékek független változóként, a diagnosztikai státus függő változóként szerepelt. A nem és az életkor kovariánsként került bevezetésre ezen változók esetleges eredményeket befolyásoló hatásainak korrigálására. A csoportok közötti különbségeket (demográfiai adatok, háttérváltozók) khi-négyzet próba (kategorialis változók) és varianciaanalízis (folytonos változók) módszerével határoztuk meg.

5. A Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) faktorstruktúrája gasztroenterológiai betegcsoportokban és az egyes csoportok közötti különbségek

Résztvevők. A Jahn Ferenc Kórház Gasztroenterológiai szakambulancián, a Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor utcai Kórház Gasztroenterológiai osztályán és a Szt. Margit Kórház III. Sz. Belgyógyászati osztályán hasi panaszok és tünetek miatt jelentkező, életkor alapján illesztett betegeket vizsgáltunk. Az IBS csoportba 70 beteg, a colitis ulcerosa csoportba 55 beteg, a NERD csoportba 80 beteg, és az ERD csoportba pedig 74 beteg került. Összehasonlító elemzések céljából egy életkor szerint illesztett egészséges kontroll csoport adatait használtuk (n=77).

Mérőeszközök. A már korábban bemutatott pszichopatológiai tünetbecslő, a Symptom Check List-90-R-t (SCL-90-R) használtuk a pszichopatológiai tünettannal felmérésére.

Statisztikai elemzések. Az SCL-90-R empirikus faktorstruktúrájának meghatározására az egyes tételek korre-

lációs mátrixán alapuló faktoranalízist alkalmaztuk. Az SCL-90-R skálák faktorstruktúrájának meghatározására főkomponens elemzést végeztünk, PROMAX rotációval. A faktorok számát a Cattel-féle scree-plot elemzés alapján határoztuk meg. Az egyes gasztroenterológiai zavarok pszichopatológiai tünetsúlyossága közötti különbségeket az általános lineáris modellel (general linear model, GLM) vizsgáltuk, a csoportok független változóként, az SCL-90-R faktorok pedig függő változóként szerepeltek.

Eredmények

1. Irritábilis bél szindrómában, ill. gyulladós bélbetegségben szenvedők pszichoszociális jellemzői

Az IBS, IBD és egészséges kontrollcsoportok között a stresszt okozó életesemények és a szociális támogatottság területén nem voltak eltérések. A depresszióbecslő skálán az IBS és IBD csoport az egészséges kontrollcsoporthoz, az IBS csoport az IBD csoporthoz képest mutatott szignifikánsan magasabb pontértékeket, a szorongásbecslő kérdőív állapot- és vonásbecslő skáláin az IBS és IBD betegek

egyaránt szignifikánsan magasabb pontszámokat mutattak az egészségesekhez viszonyítva, a betegcsoportok között nem voltak különbségek (1. táblázat). Az IBD betegek a depresszió teljesítmény- és testi aspektusában szignifikánsan súlyosabb, míg az affektív („negatív hangulat”) aspektusban megegyező tüneti súlyossággal rendelkeztek az egészségesekhez viszonyítva, az IBS csoport az összes tünetcsoportban szignifikánsan magasabb pontértékeket mutatott az egészségesekhez viszonyítva (2. táblázat). A diszfunkcionális attitűd skála globális súlyosság és imperativizmus skáláin az IBS csoport az egészséges kontrollcsoporthoz, a vulnerabilitás és elfogadás igénye skálákon pedig az IBS csoport mind az IBD, mind az egészséges kontrollcsoportokhoz képest szignifikánsan súlyosabb értékeket ért el, a DAS többi tételében nem volt szignifikáns eltérés a csoportok között (3. táblázat). Az IBS és IBD csoportok a passzív, elkerülő coping skálákon szignifikánsan magasabb pontértékeket mutattak az egészséges kontrollcsoporthoz képest, a WCQ többi tételében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között (4. táblázat).

1. táblázat

Beck depresszióbecslő skála (BDI) és Spielberger szorongásbecslő skála (STAI) átlagai, standard eltérések (SD) és átlagos különbségek irritábilis bél szindrómában (IBS) valamint gyulladós bélbetegségben (IBD) szenvedő és egészséges (normál) kontroll- (NK) személyek csoportjaiban

SKÁLÁK	ÁTLAG (SD)			ÁTLAGOS KÜLÖNBSÉGEK (95% CI)
	IBS CSOPORT (N=43)	IBD CSOPORT (N=46)	NK CSOPORT (N=44)	
BDI	15,84 (7,88)	11,62 (9,72)	5,97 (7,39)	IBS-IBD*: 4,12 (0,55, 7,68) IBS-NK***: 9,87 (6,33, 13,41) IBD-NK***: 5,74 (2,08, 9,41)
STAI – állapot	48,58 (10,83)	46,88 (11,31)	40,47 (9,04)	IBS-IBD: 1,70 (-2,70, 6,11) IBS-NK***: 8,10 (3,75, 12,46) IBD-NK***: 6,40 (1,94, 10,85)
STAI – vonás	50,19 (8,27)	46,80 (11,75)	40,34 (9,91)	IBS-IBD: 3,38 (-0,84, 7,62) IBS-NK***: 9,84 (5,63, 14,05) IBD-NK***: 6,46 (2,15, 10,76)

*p< 0,05; **p< 0,01

2. táblázat

A Beck depresszióbecslő skála (BDI) alskáláinak átlagai, standard eltérések (SD) és átlagos különbségek irritábilis bél szindrómában (IBS), valamint gyulladós bélbetegségben (IBD) szenvedő és normális kontroll (NK) személyek csoportjaiban

BDI ALSKÁLÁK	ÁTLAG (SD)			ÁTLAGOS KÜLÖNBSÉGEK (95% CI)
	IBS CSOPORT (N=43)	IBD CSOPORT (N=46)	NK CSOPORT (N=44)	
Negatív hangulat	6,02 (4,23)	4,35 (4,44)	2,60 (4,06)	IBS-IBD: 1,66 (-0,16, 3,49) IBS-NK***: 3,41 (1,60, 5,21) IBD-NK: 1,74 (0,13, 3,63)
Teljesítményzavar	6,78 (3,42)	5,15 (4,01)	2,48 (2,68)	IBS-IBD*: 1,62 (0,16, 3,09) IBS-NK***: 4,29 (2,84, 5,74) IBD-NK***: 2,66 (1,15, 4,17)
Testi tünetek	3,04 (2,36)	2,64 (2,17)	0,87 (1,20)	IBS-IBD: 0,39 (-0,47, 1,26) IBS-NK***: 2,16 (1,31, 3,01) IBD-NK***: 1,77 (0,87, 2,66)

*p< 0,05; **p<0,01

3. táblázat

Diszfunkcionális attitűd skála átlagai, standard eltérések (SD) és átlagos különbségek irritábilis bél szindrómában (IBS), valamint gyulladós bélbetegségben (IBD) szenvedő és normális kontroll (NK) személyek csoportjaiban

DAS SKÁLÁK	ÁTLAG (SD)			ÁTLAGOS KÜLÖNBSÉGEK (95% CI)
	IBS CSOPORT (N=43)	IBD CSOPORT (N=46)	NK CSOPORT (N=44)	
Globális súlyosság	347,63 (55,42)	329,95 (52,07)	321,79 (53,15)	IBS-IBD: 17,68 (-0,5,40,41) IBS-NK*: 25,84 (3,23,48,44) IBD-NK: 8,15 (-14,57, 30,89)
Vulnerabilitás	49,84 (12,95)	42,93 (10,64)	44,50 (14,77)	IBS-IBD*: 6,91 (1,42, 12,39) IBS-NK*: 5,34 (-0,10,10,79) IBD-NK: -1,56 (-7,05, 3,91)
Elfogadás igénye	30,65 (9,08)	27,02 (8,56)	25,40 (7,24)	IBS-IBD*: 3,63 (0,10, 7,17) IBS-NK*: 5,25 (1,73, 8,76) IBD-NK: 1,61 (-1,92, 5,14)
Imperativizmus	37,13 (7,26)	35,93 (9,33)	32,81 (9,77)	IBS-IBD: 1,20 (-2,55,4,96) IBS-NK*: 4,31 (0,58,8,05) IBD-NK: 3,11 (-0,64,6,86)

*p< 0,05

4. táblázat

Konfliktusmegoldó (Coping) kérdőív átlagai, standard eltérések (SD) és átlagos különbségek irritábilis bél szindrómában (IBS), valamint gyulladós bélbetegségben (IBD) szenvedő és normális kontroll (NK) személyek csoportjaiban

KONFLIKTUS MEGOLDÓ KÉRDŐÍV SKÁLÁK	ÁTLAG (SD)			ÁTLAGOS KÜLÖNBSÉGEK (95% CI)
	IBS CSOPORT (N=43)	IBD CSOPORT (N=46)	NK CSOPORT (N=44)	
Menekülés/elkerülés	13,24 (6,06)	13,14 (5,25)	10,15 (5,60)	IBS-IBD: 0,10 (-2,90, 3,11) IBS-NK*: 3,08 (0,10, 6,05) IBD-NK*: 2,98 (0,02,5,90)
Visszahúzóadás/ professzionális segítség	7,80 (4,02)	7,92 (3,69)	5,93 (3,43)	IBS-IBD: -0,12 (-2,13,1,87) IBS-NK*: 1,86 (-0,10, 3,83) IBD-NK*: 1,99 (0,03, 3,95)

*p< 0,05

2. Nemerózív reflux betegségben és erozív reflux betegségben szenvedők pszichopatológiai és gasztroenterológiai tünete súlyossága, betegség-specifikus életminősége

Az erozív reflux betegek csoportja (átlagéletkor=41,9 [sd=13,3] év; 57% nő) és a nemerózív reflux betegek csoportja (átlagéletkor=35,6 [sd=12,3] év, 80% nő) között mind a nemi, mind pedig az életkori jellemzők szempontjából szignifikáns különbségek voltak (p<0,001). A NERD csoport betegeire jellemző volt a magasabb aktív foglalkoztatottsági arány (80% vs. 69%), ez a különbség statisztikailag tendenciaszintűnek bizonyult (p=0,069). A jelen betegség alakulása szempontjából nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, mint ahogyan a gasztroenterológiai tünete súlyossága, a betegség-specifikus életminőség, a pszichopatológiai tünete súlyossága területén sem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Csak az erozív refluxbetegek csoportjában volt kimutatható szignifikáns kapcsolat a refluxos epizódok időbeni alakulása és az aktuális gasztroenterológiai tünete súlyossága (ERD csoport p=0,009, F=13,41, NERD csoport p=0,611,

F=2,68,) és életminőség (ERD csoport p=0,017, F=11,94, NERD csoport p=0,325, F=4,65) között. A refluxos tünetek súlyossága (a GSRS-Reflux alszála alapján) és a pszichopatológiai tünetek súlyossága között a NERD csoportban szoros, szignifikáns (r=0,341, p<0,001) míg az ERD csoportban gyenge, de még szignifikáns (r=0,195, p=0,049) korrelációkat igazoltunk.

3. Pszichopatológiai tünetek Oddi-sphincter-dyskinesisben

A depressziós személyek csoportja a globális súlyosság és az egyes alszálok tekintetében szignifikánsan magasabb pontértékeket mutatott mind az OSD, mind az egészséges személyek csoportjához viszonyítva. Az OSD csoport az ingerlékenység/türelmékenység alszálan ért el statisztikailag szignifikánsan magasabb pontszámokat az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva (5. táblázat).

4. Pszichoszociális tényezők szerepe az Oddi-sphincter-dyskinesis tünete prezentációjában

Az aktuális és folyamatos stressz, a pszichopatológiai tünete súlyossága területén nem volt statisztikailag szignifi-

5. táblázat

Az SCL-51 Átlagai, Standard Eltérések (SD) és Átlagos Különbségek Oddi-sphincter-dyskinesisben (OSD), valamint depresszióban (D) szenvedő és normál (egészséges) kontroll- (NK) személyeknél

DAS SKÁLÁK	ÁTLAG (SD)			ÁTLAGOS KÜLÖNBSÉGEK (95% CI)
	IBS CSOPORT (N=43)	IBD CSOPORT (N=46)	NK CSOPORT (N=44)	
Globális súlyosság	0,77 (0,59)	1,57 (0,48)	0,49 (0,37)	OSD-D: -0,79 (-1,13, -0,45) OSD-NK: 0,28 (-0,006, 0,62) D-NK: 1,07 (0,73, 1,40)
Kognitív teljesítmény zavara	0,46 (0,56)	1,26 (0,67)	0,31 (0,42)	OSD-D: -0,80 (-1,20, -0,41) OSD-NK: 0,15 (-0,24, 0,54) D-NK: 0,95 (0,56, 1,34)
Szomatizáció	0,97 (0,77)	1,85 (0,60)	0,57 (0,49)	OSD-D: -0,89 (-1,32, -0,45) OSD-NK: 0,40 (-0,04, 0,84) D-NK: 1,29 (0,85, 1,72)
Ingerlékenység/túlerzékenység	0,84 (0,89)	1,62 (0,60)	0,47 (0,38)	OSD-D: -0,78 (-1,15, -0,40) OSD-NK: 0,37 (-0,006, 0,74) D-NK: 1,15 (0,78, 1,52)
Depresszió	0,72 (0,68)	1,82 (0,73)	0,50 (0,53)	OSD-D: -1,10 (-1,55, -0,65) OSD-NK: 0,22 (-0,23, 0,67) D-NK: 1,32 (0,87, 1,77)

káns különbség a csoportok között. Súlyosabb akut stressz önmagában (mint főhatás) szignifikáns mértékben csökkentette, míg az akut stressz és a krónikus stressz együttes jelenléte (interakciós hatás) szignifikáns mértékben megnövelte a funkcionális zavar diagnózisának valószínűségét. A globális pszichopatológia súlyossága és az akut

stressz együttes, interakciós hatása statisztikailag marginálisan szignifikáns mértékben növelte meg a funkcionális kimenetel valószínűségét. Megvizsgáltuk az egyes SCL-90-R alskálák kapcsolatát a betegek diagnosztikai státusával. Azt találtuk, hogy a pszichoticizmus és az ellenségesség önmagában (főhatás) szignifikáns mértékben

6. táblázat

A betegek diagnosztikai státusa (OSD, Organikus) vs. tünet súlyosság (SCL-90-R), valamint az akut és krónikus stressz súlyosságának kapcsolata^a

VÁLTOZÓ	HATÁS A LOGISZTIKUS REGRESSZIÓS MODELLBEN	BECSLÉSEK A LOGISZTIKUS MODELL ALAPJÁN			EREDMÉNYEK	
		BÉTA EGYÜTTH.	SE	ESÉLY HÁNYADOS ^b	KHI-NÉGYZET	P-ÉRTÉK
Akut stressz	Főhatás	2,53	1,05	12,5	5,77	0,016
	Interakció krónikus stresszel	-0,87	0,37	0,42	5,45	0,019
Ellenségesség	Főhatás	1,26	0,67	3,52	3,54	0,059
	Interakció akut stresszel	-0,82	0,32	0,44	6,56	0,010
	Interakció krónikus stresszel	-0,43	0,25	0,65	2,87	0,090
Pszichoticizmus	Főhatás	1,09	0,43	2,97	6,23	0,012
	Interakció akut stresszel	-0,63	0,21	0,53	9,13	0,002
	Interakció krónikus stresszel	-0,34	0,15	0,71	5,21	0,022
Kényszeresség	Főhatás	0,40	0,27	1,49	2,14	0,143
	Interakció akut stresszel	-0,25	0,11	1,11	4,89	0,030
	Interakció krónikus stresszel	-0,14	0,09	0,86	2,27	0,132
Szorongás	Főhatás	0,30	0,19	1,34	2,63	0,105
	Interakció akut stresszel	-0,16	0,08	0,85	4,40	0,035
	Interakció krónikus stresszel	-0,09	0,07	0,91	1,62	0,202

a: Logisztikus regressziós eljárás annak elemzésére, hogy a tünet súlyosság (SCL-90-R) önmagában (főhatás) vagy az akut vagy krónikus stresszrel való interakcióban kapcsolatban áll-e a betegek diagnózisával (OSD, Organikus)

b: Esélyhányados (Odds ratio, OR): az OR < 1 értékek növelik, míg az OR > 1 értékek csökkentik a funkcionális diagnózis valószínűségét (azaz az OSD valószínűségét)

csökkentette, míg az akut stressz és a pszichoticizmus, az akut stressz és az ellenségesség, az akut stressz és a kényseresség és az akut stressz és a szorongás együttes jelenléte (interakciós hatás) szignifikáns mértékben növelte a funkcionális kimenetel valószínűségét (6. táblázat).

5. Az SCL-90-R faktorstruktúrája gasztroenterológiai betegcsoportokban és az egyes csoportok közötti különbségek

A faktoranalízis scree-plot elemzése alapján hét faktort azonosítottunk, a >30 faktorterhelést mutató tételeket csoportosítottuk az egyes faktorokba. A faktorok összesítve az összvariancia 50,2%-át magyarázták. Az egyes faktorok által magyarázott varianciák a következő értékeket mutatták: faktor 1=33,1%; faktor 2=4,4%; faktor 3=3,1%; faktor 4=2,8%; faktor 5=2,5%; faktor 6=2,2%; és faktor 7=2,1%. Az eredeti 90 tétel közül 74 tétel került besorolásra a 7 faktor valamelyikébe. Ez az adat megfelel az egyéb betegpopulációkon végzett elemzések eredményeinek. A faktortételek elemzése során az első faktor kényszeres, depressziós és fóbias tünetekből tevődött össze, így ezt az egyébként nagy összvariancia-százalékot magyarázó tételt „általános distress” tételnek neveztük el. A második faktor egy jól elkülönült, csak szomatizációs tüneteket tartalmazó tételből állt, így ez a „szomatizáció” elnevezést kapta. A harmadik faktor típusos pánik- és agorafóbias jellegű tételből épült fel, ezért a „pánik/fóbia” megnevezést adtuk. A negyedik faktor lett a „paranoia/ellenségesség”, ami a paranoid és az ellenséges attitűd leírását tartalmazó tételleket foglalta magába. Az ötödik faktor tételei a depressziós tünetek, ingerlékenység és hosztilitás témaköréből kerültek ki, ennek neve „irritált depresszió” lett. A ha-

todik, „alvászavar” faktor kizárólag az alvászavar tételeit tartalmazta. A hetedik faktor a paranoid és pszichotikus tételeket ölelte fel, így lett „pszichoticizmus” faktor. Az IBS csoport az 1. faktor (általános distress) alapján szignifikánsan magasabb pontértékeket ért el a többi betegcsoporthoz és az egészségesekhez képest is. A 2. faktorban (szomatizáció) ugyanezen különbség volt észlelhető, ezenkívül a GI betegek csoportja szignifikánsan magasabb pontértékeket ért el az egészséges személyekhez viszonyítva, valamint az ERD csoportnak voltak szignifikánsan magasabb pontértékei az UC csoporthoz viszonyítva. A 3. faktor (pánik/fóbia) elemzése az IBS csoport szignifikánsan magasabb értékeit mutatta ki a többi csoporthoz képest, valamint a NERD csoport egészséges személyekhez viszonyított szignifikánsan súlyosabb tünetei emelendők ki. A 4. faktor (paranoia/ellenségesség) az IBS csoport szignifikánsan magasabb értékeit igazolta a NERD, ERD és egészséges személyekhez képest. Az 5. faktor (irritált depresszió) a GI betegcsoportok és az egészséges személyek csoportja közötti szignifikáns különbségeket igazolta. A 6. faktor (alvászavar) az IBS betegcsoport és a többi csoport (GI betegek és egészséges személyek egyaránt) között mutatott ki szignifikáns különbséget. A 7. faktor (pszichoticizmus) az IBS csoport és a NERD, ERD és egészséges személyek közötti szignifikáns különbséget igazolta (7. táblázat). Statisztikailag szignifikáns eltéréseket (nő vs. férfi) találtunk a 2. faktor (átlag[sd]=0,02[1,00] vs. -0,52[0,51], p<0,0001), 5. faktor (átlag[sd]=0,03[1,04] vs. -0,60[0,79], p<0,0001), 6. faktor (átlag[sd]=0,01[0,98] vs. 0,33[0,84], p=0,023) és 7. faktor (átlag[sd]=0,03[1,01] vs. -0,23[0,55], p=0,031). A különbség nem volt szignifikáns az 1., 3. és 4. faktor tekintetében.

7. táblázat

A gasztroenterológiai betegcsoportok általános lineáris modell elemzése az általunk azonosított SCL-90-R faktorok alapján

FAKTOR	CSOPORTOK										AZ EGYES DIAGNOSZTIKAI CSOPORTOK KÖZÖTTI KÜLÖNBSÉGEK		
	IBS		UC		NERD		ERD		NK				
	Átlag ^a	SD ^b	Átlag	SD	Átlag	SD	Átlag	SD	Átlag	SD	F-érték	df	p-érték
Faktor 1	0,31	1,24	-0,07	0,86	-0,12	0,92	-0,11	0,85	-0,35	0,58	4,9	4,341	0,0008 A
Faktor 2	0,32	1,10	-0,31	0,91	-0,09	0,97	0,02	0,90	-0,66	0,53	12,1	4,341	<,0001 A,B,C
Faktor 3	0,33	1,29	-0,13	0,85	-0,04	0,99	-0,16	0,67	-0,39	0,44	6,3	4,341	<,0001 A,D
Faktor 4	0,28	1,27	0,06	1,06	-0,23	0,67	-0,07	0,88	-0,15	0,49	3,7	4,341	0,006 E
Faktor 5	0,08	0,90	0,006	1,12	0,08	1,03	-0,17	0,93	-0,61	0,92	6,6	4,341	<,0001 B
Faktor 6	0,38	1,15	-0,21	1,03	-0,09	0,83	-0,09	0,89	-0,34	0,75	5,9	4,341	0,0001 A
Faktor 7	0,35	1,19	0,14	0,95	-0,34	0,73	-0,07	0,95	-0,17	0,66	6,0	4,341	<,0001 E,F

IBS: irritábilis bél szindróma; UC: ulceratív colitis; NERD: nem erozív refluxbetegség; ERD: erozív refluxbetegség; NK: normál kontrollszemélyek
^{a, b}: Átlagok és SD-k a faktor értékek alapján

A: Szignifikáns különbség (p<0,05) az IBS és az IBD, NERD, ERD és NK csoportok között

B: Szignifikáns különbség (p<0,05) az NK és az IBS, IBD, NERD és ERD csoportok között

C: Szignifikáns különbség (p<0,05) az IBD és az ERD csoportok között

D: Szignifikáns különbség (p<0,05) a NERD és az NK csoportok között

E: Szignifikáns különbség (p<0,05) az IBS és a NERD, ERD és NK csoportok között

F: Szignifikáns különbség (p<0,05) az IBD és a NERD és NK csoportok között

Következtetések

Tekintve, hogy a funkcionális gasztroenterológiai zavarok pszichoszociális jellemzőire vonatkozó nemzetközi szakirodalmi adatok nem adaptálhatók maradéktalanul a magyarországi viszonyokra, ugyanakkor ismereteim szerint alig létezik ezen paraméterek empirikus vizsgálatát célzó hazai vizsgálat, jelen munkámban megkíséreltem a különböző funkcionális gasztroenterológiai zavarokban szenvedő személyek pszichoszociális profiljának meghatározását. Az itt bemutatott vizsgálatok hazai viszonylatban, illetve egyes részei nemzetközi viszonylatban is hiánypótlónak tekinthetők.

Tekintve, hogy a stresszt okozó életesemények és a szociális támogatottság területén az IBS betegek nem különböztek a kontrollcsoportoktól, feltételezhető, hogy ezek a külső, szociális tényezők önmagukban nem magyarázzák az IBS és IBD betegek pszichés tüneteinek megjelenését. Az IBS betegek komorbid pszichiátriai zavarainak magas aránya jól dokumentált és általánosan elfogadott tény (18-20). Annak ellenére, hogy az IBD a klasszikus Alexander-féle betegségmodell hét pszichoszomatikusán értelmezett kórképe között kapott helyet (21), a jelenleg legelfogadottabb nézőpont szerint a pszichopatológiai tünetek döntő mértékben a betegségaktivitás és betegségtünetek következményének tekinthetők (22, 23). Mivel mindkét betegcsoport tagjai szignifikánsan súlyosabb értékeket értek el a depresszió- és szorongásbecslő skálákon, mint az egészséges személyek, feltételezhető, hogy mind a funkcionális, mind pedig az organikus csoportban a pszichés distressz tüneteinek hátterében, legalábbis részben, a gasztroenterológiai tünetek, illetve ezek következményei (károsodás, fogyatékoság, életminőség romlás) állhatnak. Az irritábilis bél szindrómában szenvedő csoport az egészséges személyek csoportjához képest a depresszióbecslő skála összes altételén szignifikánsan súlyosabb tüneteket mutatott. A „negatív hangulat”, vagyis a „tisztán” lelki vagy pszichés jellegű hangulati tünetek területén (ide tartoznak a szomorúságra, a jövőképre, a kudarcézésre, önmaga ellen irányuló gondolatokra, sírásra, önképre stb. vonatkozó tételek), az IBD betegcsoport nem különbözött az egészséges személyek csoportjától. A „teljesítményzavar” (ide tartozó tételek az ingerlékenységet, döntésképességet, munkavégző képességet, fáradékonyságot mérő kérdések) és a „testi tünetek” (alvás, étvágy, súly és szex) területén, az összesített tünete súlyosságához hasonlóan, már újra szignifikáns különbség volt az IBD és NK csoportok között. Úgy tűnik tehát, hogy az IBD betegek súlyosabb depressziós tünetei főként a teljesítményspektrus és a testi tünetek területén nyilvánulnak meg, és főként ezen komponensek kóros volta eredményezi az összesített tünete súlyosságát. Lényeges különbség van tehát a két betegcsoport depressziós tünetei között: míg a funkcionális kórképben (IBS) mindhárom aspektus, vagyis a „tisztán” pszichés affektív jegyek, a teljesítményzavar és a szomatikus tünetek is súlyosabbak az egészséges személyekhez viszonyítva, addig az organikus csoportban (IBD) csak a két utóbbi területen súlyosabbak a tünetek, míg a negatív hangulat terén az egészséges személyekkel összevethetők a mutatók. Ezen eredmények alapján feltételezhető, hogy az

IBS csoport szorosabb kapcsolatban állhat az affektív/szorongásos zavarokkal.

A depresszió kognitív elméletében (24) alaptételként szerepel, hogy a diszfunkcionális attitűdök vagy negatív kognitív struktúrák jelenléte hajlamossá teszi a személyt a nem feltétlenül negatív élmények negatív módon történő értelmezésére, és következményes pszichopatológiai tünetek vagy pszichiátriai zavar kialakulására. Az IBD betegek vizsgálatunkban nem különböztek a diszfunkcionális attitűdök terén az egészséges személyektől, másképpen fogalmazva nem voltak „depresszióra hajlamosabbak”, mint az egészséges személyek. Ezzel ellentétben, az IBS betegek mind az IBD betegekhez, mind pedig az egészséges személyekhez képest kifejezettebb és súlyosabb diszfunkcionális attitűdöket mutattak. Az IBS és a GI kontrollcsoportként szereplő IBD csoport közötti különbségek újra azt az elképzelést támogatják, hogy a funkcionális csoport (IBS) szorosabb kapcsolatban van az affektív/szorongásos zavarokkal, mint az organikus (IBD) betegcsoport. Eredményeink alapján az IBS kezelésében hatékony kognitív-viselkedésterápiás eljárásoknak (25) specifikus beavatkozási területe lehet a vulnerabilitás és az elfogadás igény diszfunkcionális sémái.

Vizsgálatunk nem mutatott ki specifikus, csak az IBS betegekre jellemző konfliktusmegoldó stílust, coping stratégiát. A visszahúzóds/professionális segítség és a menekülés/elkerülés stratégiák mindkét betegcsoportra jellemzőek voltak, a kontrollcsoportnál magasabb értékeket mutattak. Úgy tűnik tehát, hogy a passzív, elkerülő megküzdési stratégiák inkább következményei, semmint okai a gasztroenterológiai zavaroknak. Tekintve, hogy a GI tünetek feletti kontroll érzése a kórkimenetel egyik jelentős prediktora (26), az aktívabb megküzdési stratégiák kialakítására irányuló beavatkozásoknak a jövőben jelentősebb szerepet lehetne szánni mindkét betegcsoport terápiájában. Indokoltnak tűnik az IBS betegek pszichiátriai és pszichológiai vizsgálata és kezelése, legalábbis a kórházi osztályokon kezelt betegek esetében.

A refluxos panaszokkal és tünetekkel rendelkező beteg pszichopatológiai tünete súlyosságával kapcsolatosan ellentmondóak az eddigi adatok: egyes vizsgálatok súlyosabb szomatizációs tünetekről (4), főbiás tünetekről (27) számolnak be a nemerózív betegek körében, ugyanakkor több olyan adat is van, ami azt mutatja, hogy a NERD betegek nem különböznek a pszichés distressz területén az ERD betegektől (5). A gasztroenterológiai tünetek súlyossága, tünettfluktuációja és az életminőség területén egybehangzóak az adatok arról, hogy a csoportok közötti nincsenek jelentős különbségek (28, 29). Vizsgálatunk azt igazolta, hogy a nyelocsőreflux-betegségben szenvedők szubjektív tünete súlyossága, életminősége, pszichopatológiai tünete súlyossága és a refluxos epizódok időbeni alakulása nem a makroszkópos nyálkahártya-lézió meglététől vagy hiányától függ, az erozív és a nemerózív csoport között az említett jellemzők területén nincs különbség. Eltérések az egyes tényezők közötti kapcsolat szorosságában vannak: csak az ERD betegeknél volt kimutatható a tünettfluktuáció és az aktuális gasztroenterológiai tünete súlyosság és életminőség romlás közötti szoros kapcsolat, a NERD betegeknél ez az összefüggés sokkal kevésbé kife-

jezett, ugyanakkor esetükben szoros a kapcsolat az aktuális refluxos tünetek súlyossága és a pszichopatológiai tünete súlyosság között. Ezek szerint a nemerozív reflux betegségben, az erozív reflux betegséggel ellentétben, nem elsősorban a betegség krónikus vagy akut jellege határozza meg az életminőség és aktuális gasztroenterológiai panaszok súlyosságát, hanem egyéb, feltehetően pszichés tényezők. A nyelőcsőingerek iránti fokozott érzékenység pszichés és neurofiziológiai hátterének vizsgálata indokoltnak tűnik a NERD betegek körében. A pszichés distress gyógyszeres vagy pszichoterápiás kezelése a nemerozív csoport jóllétét és szomatikus tüneteit javíthatja.

Adataink alapján az OSD betegek és a depresszió miatt kezelt betegek pszichopatológiai tünetei szignifikáns mértékben különböznek egymástól, azaz nincsen közöttük átfedés. Az OSD betegcsoportra jellemző az ingerlékenység és túlérzékenység, de további vizsgálatok szükségességét annak tisztázására, hogy a kutatásunkban észlelt eltérések a testi tünetek következményének tekinthetők-e, vagy pedig a funkcionális gasztroenterológiai betegségben szenvedők speciális „pszichológiai profiljának” tekinthetők-e. Az OSD betegek rutin pszichiátriai vizsgálatának szükségességét a jelen tanulmány nem támasztja alá.

OSD betegeknél kimutattuk, hogy önmagában sem a stressz-szint súlyossága, sem pedig a pszichopatológiai tünete súlyosság nem növeli a funkcionális kimenetel valószínűségét. Ugyanakkor az aktuális és folyamatos stressz, valamint az aktuális stressz és pszichés distress együttes interakciója a funkcionális kimenetel valószínűségének szignifikáns növekedésével jár együtt, ezen túlmenően az aktuális stressz mértéke és a globális pszichopatológiai tünete súlyosság, valamint egyes faktorok, mint pszichoticizmus, hosztilitás, kényszeresség, szorongás és depresszió együtt járása emelte a funkcionális kimenetel gyakoriságát. Ezek alapján az egyidejű szociális és pszichés rizikótényezők azonosítása fontos lehet, és a terápiás hatékonyságot növelhetik az ezen területek rendezésére és kezelésére irányuló komplex kezelési módszerek, legalábbis a terápiarezisztens OSD betegek csoportjában. Az eljövendő vizsgálatokban, a fájdalomszindrómák vizsgálatához hasonlóan, szükség lehet specifikusabb tényezők vizsgálatára, mint az általános vagy viscerális hiperszenzitivitás, a személyiségvonások, az attitűdök, a megküzdési stratégiák, az egyéni betegségmodellek és a betegviselkedés kutatására. A funkcionális epeúti betegekkel való foglalkozás során a külső és belső stressztényezőket egyaránt figyelembe vevő szemléletmód szükséges.

A pszichiátriai vizsgálatokban és a mindennapi betegellátásban is széleskörűen használt pszichopatológiai becsüléskála, a Symptom Check List-90-R (SCL-90-R) az általunk vizsgált gasztroenterológiai betegpopulációban, más beteganyagban elvégzett vizsgálatok eredményével egyezően, az eredeti faktorstruktúra helyett új faktorokat mutatott. Az általunk azonosított 7 faktor által magyarázott összvariancia 50,2% volt. Ez az érték megfelel más, az SCL-90-R faktorstruktúráját vizsgáló kutatás eredményeinek (16, 30, 31). Eredményeink nemcsak azt erősítik meg, hogy az IBS betegek az IBD betegekhez képest súlyosabb pszichopatológiai tüneteket mutatnak (32), hanem azt is kimutatták, hogy több, más típusú GI kórképben

szenvedő betegcsoporthoz képest is súlyosabb körökben a pszichés distress mértéke. Mivel az IBS és a többi GI betegcsoport között szinte az összes faktor területén szignifikáns különbségek voltak, kijelenthetjük, hogy az IBS betegcsoport mind az általános pszichés distress, mind pedig az egyes specifikusabb pszichopatológiai tünetek súlyossága tekintetében elkülönül a többi vizsgált GI betegcsoporttól. Ennek alapján az IBS betegek pszichiátriai/pszichológiai vizsgálata, kezelése a mindennapos klinikai gyakorlat része kéne, hogy legyen, legalábbis a harmadlagos ellátó rendszer területén. Érdekes és potenciálisan jelentős eredményt hozott a csoportok közötti különbségeket elemző vizsgálat az 5. faktor (irritált depresszió) esetében, itt az összes gasztroenterológiai betegcsoport szignifikánsan súlyosabb tüneteket mutatott az egészséges személyek csoportjához képest, ugyanakkor a négy betegcsoport között nem volt szignifikáns különbség. Úgy tűnik, hogy a gasztroenterológiai betegek homogén csoportot alkotnak az irritált depressziós tünetek szempontjából, és az IBS csoport már-már szokásosnak tekinthető magasabb pontértékei sem jelennek meg ebben a faktorban. Ez alapján kijelenthető, hogy az irritált depresszió tünetei típusos és általánosan jellemző tünetei a GI zavarokban szenvedő betegek csoportjának. Ezen tünetcsoport jelentősége a GI betegek pszichofarmakológiai kezelésében kaphat jelentőséget, mivel a depressziós vagy szorongásos tünetek esetén elsőként választandó szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) szerek fokozhatják az irritált tüneteket (33), így ezekben az esetekben a tünetek fokozott monitorozása vagy pedig egyéb pszichofarmakon beállítása jöhet szóba. Az általunk azonosított SCL-90-R faktorok a gasztroenterológiai betegek széles körében használhatók a pszichés distress és ezen belül az egyes specifikusabb tünetcsoportok mérésére.

Az egyes vizsgálatoknak természetesen vannak korlátai is. Az IBS és IBD mintában mind fekvőbeteg-, mind pedig járóbetegformában kezelt, illetve mind első epizódos, mind pedig krónikus betegek is voltak, így elképzelhető, hogy eredményeinket a kevésbé homogén betegcsoport jellemzői torzíthatták, ugyanakkor ez a minta közelebb áll a mindennapi klinikai gyakorlatban előforduló betegpopulációhoz. A refluxos jellegű tünetek miatt orvoshoz forduló személyeket csak az endoszkópos nyálkahártyaképzés alapján jellemeztük és csoportosítottuk, így elképzelhető, hogy a nemerozív reflux csoportunkban mind kóros, mind pedig normál savas visszaáramlással jellemzett betegek is voltak, ami természetesen korlátozhatja eredményeink értelmezését. Az Oddi-sphincter-dyskinesisben szenvedő betegeink az úgynevezett II. és III. típusú csoportokba tartoztak (34), ugyanakkor mindkét betegcsoportra igaz, hogy nem strukturális (stenosis), hanem funkcionális sphincterműködés-zavart mutattak. Az általunk azonosított SCL-90-R faktorok az összvariancia csupán 50,2%-át magyarázták, és ennek is a jelentős részét az első faktor alkotta, ami, annak ellenére, hogy a faktorok gyakorlatban történő átültethetőségét esetleg mérsékelheti, nagyságrendileg megfeleltethető a többi faktoranalitikai vizsgálat adatainak.

Eredményeim kiindulási pontként szolgálhatnak olyan további vizsgálatok megtervezéséhez, melyek a kórképek

kialakulásának és fennmaradásának tényezőit, vagy a terápiás beavatkozások hatékonyságát mérik fel. A pszichoszociális jellemzők fontosságának igazolásával ráirányulhat a figyelem ezen tényezők jelentőségére, így a mindennapi klinikai gyakorlatban javítható a páciensek ellátása,

lehetővé válhat a beteg és a betegség jobb megértése, erősíthető a biopszichoszociális szemléletmód elfogadása és alkalmazása, és így a pszichés és szomatikus orvoslás jobb együttműködésére is lehetőség adódhat.

Irodalom

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130:1377-1390.
2. Shaw AD, Davies GJ, Dickerson JWT. Psychiatric disorder and irritable bowel syndrome. *J Nutr Environ Med* 1997; 7: 307-318.
3. Baker LH, Lieberman D, Oehlke M. Psychological distress in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1797-803.
4. Pustorino S, Guerrisi O, Calipari G, Federico G, Ianni G, Scarpignato EM, Pizzimenti C, Corona G, Martinez P, Migliorato D. Psycho-emotional distress and gastroesophageal syndrome. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1991; 37:1-9.
5. Johnston BT, Lewis SA, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Acid perception in gastro-oesophageal reflux disease is dependent on psychosocial factors. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:1-5.
6. Chun A, Desautels S, Slivka A, Mitrani C, Starz T, DiLorenzo C, Wald A. Visceral algia in irritable bowel syndrome, fibromyalgia, and sphincter of Oddi dysfunction, type III. *Dig Dis Sci* 1999; 44:631-636.
7. Okolo P, Sherman S, Lehman G, Lovett E. Psychometric profiles of patients with sphincter of Oddi dysfunction (SOD). *Gastrointest Endosc* 1994; 40:119.
8. Kopp M (szerk.). *Magyar Lelekiállapot 2008*. Budapest, Semmelweis Kiadó, 2008.
9. Rózsa S, Kő N, Csoboth Gy, Purebl Gy, Beóthy-Molnár A, Réthelyi J, Skrabski Á, Szádóczky E, Kopp M. Stressz, megküzdés és életesemények: a Rahe-féle stressz és megküzdési kérdőívvel szerzett eredmények ismertetése. Kézirat.
10. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
11. Spielberger CD, Gorsuch RL and Lushene RE. *STAI manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, Consulting Psychologists Press, 1970.
12. Rózsa S, Purebl Gy, Susánszky É, Kő N, Szádóczky E, Réthelyi J, Danis I, Skrabski Á, Kopp M. A megküzdés dimenziói: a konfliktusmegoldó kérdőív hazai adaptációja. Kézirat.
13. Weissman AN. The Dysfunctional Attitude Scale: a validation study. *Dissertation Abstracts International* 1979; 40:1389B-1390B
14. Beck AT, Brown G, Steer RA, Weissman AN. Factor analysis of the Dysfunctional Attitude Scale in a clinical population. *Psychol Assess* 1991; 3:478-483.
15. Kulich KR, Újszászy L, Tóth TG, Bárány L, Carlsson J, Wiklund I. A gastrointestinális tünetek értékelésére (gastrointestinal symptom rating scale – GSRS), valamint a refluxos és dyspepsiás betegek életminőségének vizsgálatára (quality of life in reflux and dyspepsia – QOLRAD) készített kérdőívek magyar nyelvű változatának pszichometriai hitelesítése. *Orvosi Hetilap* 2004; 145(Suppl.2.):723-729.
16. Unoka Zs, Rózsa S, Kő N, Kállai J, Fábán Á, Simon L. A Derogatis-féle Tünetlista hazai alkalmazásával szerzett tapasztalatok. *Psychiatr Hung* 2004, 19:28-35.
17. Tringer L, Veér A, Fráter J, Felsővályi Á. Neuroitikus állapotképek elemzése. *Ideggyógyászati Szemle* 1979; 32:289-299.
18. Lydiard RB. Irritable bowel syndrome, anxiety and depression: What are the links? *J Clin Psychiatry* 2001; 62:38-45.
19. Woodman CL, Breen K, Noyes RJ, Moss C, Fagerholm R, Yagla SJ, Summers R. The relationship between irritable bowel syndrome and family history of psychiatric disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 1998; 17:43-6.
20. Sullivan G, Jenkins PL, Blewett AE. Irritable bowel syndrome and family history of psychiatric disorder: A preliminary study. *Psychosomatics* 1995; 39:45-54.
21. Alexander F. *Psychosomatic Medicine*. New York, Norton, 1950.
22. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, Daly D, Wild GE, Cohen A, Katz S, Szego P, Dobkin PL. Psychological distress, social support, and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1470-79.
23. Porcelli P, Leoci C, Guerra V. A prospective study of the relationship between disease activity and psychological distress in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:792-6.
24. Beck AT. *Depression: causes and treatment*. Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1967.
25. Toner BB, Segal ZV, Emmott S, Myran D, Ali A, DiGasbarro I, Stuckless N. Cognitive-behavioral group therapy for patients with Irritable Bowel Syndrome. *Int J Group Psychother* 1998; 48:215-243.
26. Lackner JM, Quigley BM. Pain catastrophizing mediates the relationship between worry and pain suffering in patients with irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 2005; 43:943-57.
27. Nielzen S, Pettersson KI, Regnell G, Svensson R. The role of psychiatric factors in symptoms of hiatus hernia or gastric reflux. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73:214-20.
28. Quigley EMM. Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, 13(Suppl):13-18.
29. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, Haug K, de Groot G, van Oudvorst A, Dalvag A, Junghard O, Wiklund I. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *International GORD Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998, 10:119-24.
30. Schmitz N, Hartkamp N, Kiuse J, Franke GH, Reister G, Tress W. The Symptom Check-List-90-R (SCL-90-R): a German validation study. *Qual Life Res* 2000; 9:185-193.
31. Rief W, Fichter M. The Symptom Check List SCL-90-R and its ability to discriminate between dysthymia, anxiety disorders, and anorexia nervosa. *Psychopathology* 1992; 25:128-138.
32. Walker EA, Gelfand AN, Gelfand MD, Katon WJ. Psychiatric diagnoses, sexual and physical victimization, and disability in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. *Psychol Med* 1995, 25:1259-67.
33. Benazzi F, Akiskal H. Irritable-hostile depression: further validation as a bipolar depressive mixed state. *J Affect Disord* 2005; 85:197-207.
34. Hogan WJ, Geenen JE. Biliary dyskinesia. *Endoscopy* 1988; 20:179-183.

A diabeteses microangiopathia klinikai és laboratóriumi vizsgálata

Clinical and laboratory assessment of diabetic microvascular complications

Somfai Gábor Márk¹

témavezető:

Salacz György¹,

társ-témavezető:

Somogyi Anikó²

ÖSSZEFOGLALÁS *Célkitűzés.* Hazánkban és a fejlett világban a vakság és a látáscsökkenés egyik vezető oka a cukorbetegség. A diabeteses maculaelváltozások szerkezeti vizsgálatára alkalmas eljárás az optikai koherencia tomográfia (OCT), amely a retina nagy felbontású, szövettanihoz hasonló léptékű leképezését teszi lehetővé. A cukorbetegség okozta retinaszerkezeti elváltozások hátterében a szervezet biokémiai-élettani eltérései állnak, ezek közül egyre több bizonyíték szól a szemikarbazid-szenzitív aminoszén-dioxidáz (SSAO) enzim járulékos szerepe mellett.

Módszer. A maculatérfogat és a centrális foveoláris vastagság értékek kapcsolatát vizsgáltuk maculaoedema esetén a látóélességgel, és elemeztük az oedemaképződést kísérő serous maculaelválás (SMD) rizikótényezőit. Megvizsgáltuk a maculáról készült OCT-képek szegmentálására, a retina sejttrégeinek vastagsági mérésére alkalmas OCTRIMA (Optical Coherence Tomography Retinal Image Analysis) szoftver érzékenységét a vizsgáló okozta leképezési hibákra nézve (rossz polarizáció, rossz fókuszálás, ezek kombinációja, valamint a scan helytelen centrálása). A diabeteses retinopathiával ismert összefüggést mutató szolubilis SSAO enzim aktivitását, valamint annak korrelációját az aortában található szöveti kötött SSAO aktivitással, a krónikus szubklinikai gyulladással, valamint az oxidatív stresszel hím Wistar patkányokban streptozotocinnal előidézett kísérletes diabetesben vizsgáltuk kétféle (félintenzív, valamint intenzív) inzulin kezelés mellett.

Eredmények. A maculatérfogat korai jelzője lehet a macula vastagsági változásainak, és a maculatérfogat, illetve a centrális retinavastagság szoros összefüggésben vannak a látóélességgel. Adataink alapján a maculaoedemához hosszú diabetes tartam, valamint cystoid oedema jelenléte esetén társul nagyobb eséllyel SMD, ilyenkor a térfogati, illetve centrális retinavastagsági adatokból várhatóan jobb látóélességre lehet számítani. Az OCTRIMA szoftver a rossz polarizáció és fókuszálás együttes előfordulása esetén mért pontatlanul, igaz, a trend a mérési hibára nézve a többi leképezési hiba esetén is jelen volt. Az SSAO enzim aktivitása a szérumban és az aortában fordított arányban áll egymással. A rossz cukorháztartás esetén emelkedett C-reaktív protein (CRP) szintet, valamint megnövekedett oxidatív stresszt (csökkent Total Antioxidáns Státuszt, TAS-t) mértünk, ezek szoros összefüggést mutattak a szolubilis SSAO aktivitással. A kóros eltéréseket csak az intenzív inzulinkezelés tudta normalizálni.

Következtetések. Eredményeink rámutatnak az OCT-vizsgálat fontosságára és hasznosságára mind korai diabetesben, mind pedig kifejezett diabeteses maculopathiában. A jövőben használni kívánt OCTRIMA szoftver esetében fontos odafigyelni a lehető legjobb minőségű leképezések készítésére, hogy megbízható vastagsági elemzések álljanak rendelkezésre. Az SSAO enzim vizsgálatával kapott eredményeink nem csupán a szolubilis enzimaktivitás forrására, valamint az egyéb biokémiai folyamatokkal való összefüggésekre mutatnak rá, hanem ismételten felhívják a figyelmet az intenzív inzulinkezelés fontosságára.

KULCSSZAVAK optikai koherencia tomográfia, digitális képfeldolgozás, szemikarbazid-szenzitív aminoszén-dioxidáz, cukorbetegség, diabeteses maculopathia

SUMMARY *Aims:* In developed countries, among them also in Hungary, the leading cause of legal blindness and visual impairment is diabetes. Optical coherence tomography (OCT) is an imaging method capable of near-histological resolution scanning of retinal tissue. The structural changes of the retina are caused by biochemical-physiological alterations, among which an increasing body of evidence is pointing towards the role of an enzyme, called semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO).

Methods: The relationship of macular volume and central foveal thickness with visual acuity was assessed in diabetic macular edema. We also investigated the risk factors for the occurrence of serous macular detachment (SMD). We investigated the sensitivity of the OCTRIMA (Optical Coherence Tomography Retinal Image Analysis) software towards operator related image acquisition pitfalls (depolarization, defocusing, the combination of depolarization and defocusing and decentration of the scan). We assessed the activity of soluble SSAO, which is known to be correlated with the degree of retinopathy in humans, and

¹Semmelweis Egyetem
ÁOK, Szemészeti Klinika

²Semmelweis Egyetem
ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati
Klinika

examined its correlation to the tissue-bound aortic SSAO enzyme activity, chronic subclinical inflammation and oxidative stress in streptozotocin-induced male Whistar rats, treated under semi-intensive and intensive insulin regimens.

Results: macular volume seems to be a more sensitive indicator of pathological changes in diabetes than central foveal thickness and macular volume and central foveal thickness are strongly correlated to visual acuity in diabetic macular edema. Eyes with serous macular detachment have better visual acuity compared to eyes with similar central foveal thickness and macular volume but without SMD. The risk of developing SMD may be higher in the presence of cystoid macular edema and long diabetes duration (longer than 15 years). OCT image segmentation by OCTRIMA was significantly influenced by the combined cases of decentration and depolarization. The activity of aortic tissue-bound and soluble SSAO were inversely related, poor glucose homeostasis increased the activity of soluble SSAO and also increased the level of C-reactive Protein (CRP, indicator of chronic subclinical inflammation) and oxidative stress (marked by a decreased Total Antioxidant Status, TAS). The levels of CRP, TAS and soluble SSAO activity were strongly correlated and their pathological changes were normalized only by intensive insulin treatment.

Conclusions: Our results show the usefulness and importance of macular OCT examinations in early diabetes and also in diabetic maculopathy. Careful fine-tuning of imaging settings is important to obtain a best-possible scan in order to make reliable measurements with the use of the OCTRIMA software. Our results give indirect evidence for the source of soluble SSAO activity and emphasize the importance of tight glucose control in patients with diabetes.

KEY WORDS optical coherence tomography, digital image processing, semicarbazide-sensitive amine oxidase, diabetes, diabetic maculopathy

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Somfai Gábor Márk
1085 Budapest,
Mária u. 39.
e-mail:
somfaigm@yahoo.com

Bevezetés

A cukorbetegség előfordulásának folyamatos növekedése világszerte aktuális egészségügyi kihívást jelent, mert ezzel együtt nő a kis- és nagyér-szövődmények száma, valamint a kezelés költségei is fokozódnak. Megdöbbentő, általános orvosi körökben kevésbé ismert tény, hogy a fejlett világban (Európában és Észak-Amerikában) a keresőkorú lakosság vezető vaksági oka a cukorbetegség, ami alól hazánk sem kivétel (1-3).

A cukorbetegség microvascularis szövődményei közül a legfontosabbak a diabeteses neuropathia, a diabeteses nephropathia, illetve a diabeteses retinopathia. Felmérések alapján jelenleg hozzávetőleg 200 millió cukorbeteg él világszerte, akik közül az 1-es típusú cukorbetegek háromnegyedénél, a 2-es típusú cukorbetegeknek pedig a felénél várható, hogy húszéves betegségtartam alatt kialakul a diabeteses retinopathia (DRP) valamilyen formája (1-4).

Egy nemrégiben végzett felmérés tanúsága szerint Magyarországon a cukorbetegek 60%-ánál fordul elő DRP (1-es típusú cukorbetegekben ez a szám 23%, míg 2-es típus esetén 65%) (2). Az újonnan regisztrált vakság okait vizsgálva 1996-2000 között hazánkban a DRP a második helyen szerepelt az időskori maculadegeneratio után. Ugyancsak szomorú tény, hogy a cukorbetegség következtében kialakult vakság egyre nagyobb gyakorisággal fordul elő Magyarországon. A területi különbségekre rávilágítva elgondolkodtató, hogy miközben a magyar cukorbeteg körében a vakság országosan több mint 4%-os előfordulást mutat, Budapesten ez az arány közel 2 %, míg vidéken majdnem eléri az 5%-ot (3).

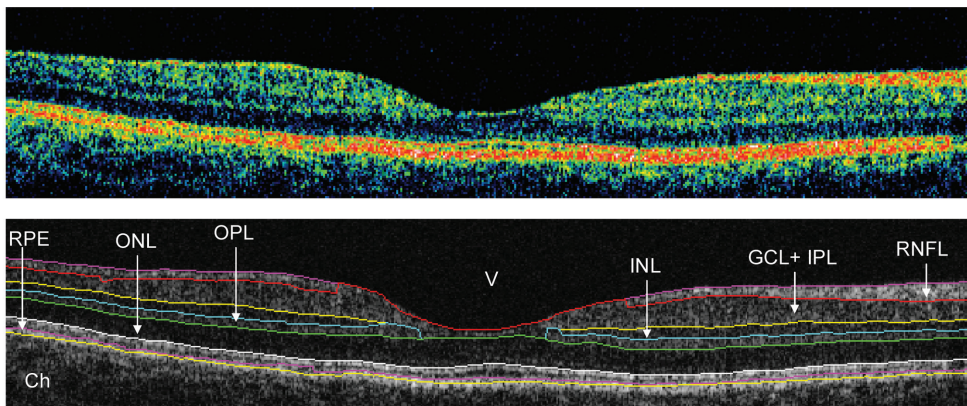
Összehasonlításként, a diabeteses eredetű vakság előfordulása Nyugat-Európában lényegesen alacsonyabb, ami a hatékonyabb szűrés, korai gondozásba vétel, valamint a jobb beteg-együttműködés eredménye. Mindez hangsúlyozza a megfelelő diabetológiai gondozás, a rend-

szeres szemészeti szűrés, valamint az adekvát, megfelelő időben történő kezelés fontosságát hazánkban (5).

A diabeteses retinopathia hatékony megelőzésének és kezelésének egyik kiemelkedően fontos feltétele a megfelelő szénhidrát-anyagcsere mellett az időben történő, pontos diagnosztika, amiben a szemfenék képalkotó eljárásai fontos segítséget jelentenek. Itt szeretnénk kiemelni, hogy úgy 1-es, mint 2-es típusú cukorbetegknél a betegség felfedezésétől kezdve legalább évente szükséges szemfenéki vizsgálatra menni!

A szemészet történetének egyik legfontosabb fordulópontja *Helmholtz* nevéhez fűződik, aki a XIX. század közepén felfedezte a szenttükröt, amivel a szemfenék vizsgálata és az ahhoz kötődő betegségek leírása vált lehetővé. Ez hatalmas lökést adott a szemészet fejlődésének, egy új világot tárva fel a szem belsejében. Kis túlzással hasonló előrelépést jelentett a szemfenéki diagnosztikában a kilencvenes évek elején leírt optikai koherencia tomográfia (OCT), ami a retina mikroszkópos nagyságrendű leképezését adja *in vivo* (6). Az OCT segítségével a szemfenéki kórfolyamatok pontosabb megértésére, az alkalmazott kezelések által elért hatás kvantitatív jellemzésére, bizonyos kezelések indikációjának a pontosabb felállítására nyílt mód, amit ehelyütt nem célunk részletezni.

Az OCT működési elve hasonló az ultrahangéhoz, azal a különbséggel, hogy a leképezés egy speciális fénynyalábbal történik. A fény áthaladva a szem törőközegein visszaverődik a retina különböző optikai sűrűségű sejtrétegeiről, ezáltal a látóhártya szövettanihoz hasonló felbontású képe jön létre, hozzávetőleg 5 µm-es felbontással, ami a szövettanihoz hasonló leképezést ad eredményül (1. ábra). Az OCT által lehetséges a retina morfológiai elváltozásainak, valamint a retina vastagságának az objektív vizsgálata; az elmúlt több mint egy évtizedben a retina-üvegtesti határ kóros eltéréseinek a pontosabb (körtani és mechanikai) megértésében az OCT szemészeti alkalmazása



1. ábra

A macula területéből nyert, hamis színekkel leképezett OCT kép (fent), valamint a képből (a szövegben ismertetett OCTRIMA szoftver segítségével) elkülöníthető szöveti rétegek jelölése. A leképezés 6mm hosszú, a közepén jól felismerhető a fovealis behúzótság, aminek a vastagsága 178 µm-nek felel meg.

Jelmagyarázat (az angol kifejezések alapján rövidítve): V: Üvegtest; RNFL: idegrostok rétege (ennek üveget felőli részén húzódik a belső határhártya [ILM]); GCL: ganglionsejtek rétege; IPL: belső plexiformis réteg; INL: belső magvas réteg; OPL: külső plexiformis réteg; ONL: külső magvas réteg; RPE: pigmentepithelium; Ch: chorioidea. Az ONL és RPE rétegek között húzódó hiperreflektív, az alsó ábrán fehér színnel kijelölt réteg a fotoreceptor belső-külső szegment közötti határnak felel meg.

jelentős áttörést hozott. A vizsgálat elvének részletesebb leírása, valamint a gyakorlatban való alkalmazás ismertetése ehelyütt nem célunk, azzal kapcsolatban utalunk a rendelkezésre álló hazai, illetve nemzetközi irodalomra (6-9).

A jelenleg kereskedelmi forgalomban levő OCT bevezetések segítségével csak a retina teljes (vagyis az üvegtesti határtól a pigmenthámgig terjedő) vastagsága határozható meg, azonban az alábbiakban ismertetésre kerülő speciális szoftver használatával az OCT képen szabad szemmel elkülöníthető rétegek vastagsága is objektíven mérhetővé válik (1. ábra).

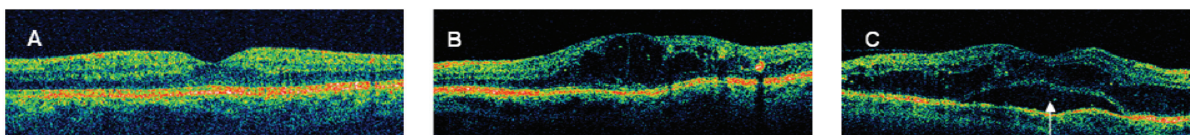
A diabeteses retinopathia bármely stádiumában kialakulhat maculaoedema az erek permeabilitásának fokozódása következtében. A maculaoedema jelenti a cukorbeteg látásromlásának legfőbb okát (4, 10), aminek OCT-képen a retina háromfajta morfológiai eltérése feleltethető meg (2. ábra) (11):

- ▶ a diffúz maculaoedema (DMO), ahol a retina vastagsága meghaladja az életkornak megfelelő normálértékeket, de strukturális eltérés még nem látható;
- ▶ a cystoid maculaoedema (CMO), ahol a retina megvastagodott állományában jól kivehető üregképződést látunk, a fovealis behúzótság eltűnésével;

- ▶ valamint a fentiek bármelyikéhez társulóan megjelenő serosus macula leválás (SMD), ami a pigmenthám és a neuroepithelium között felhalmozódott folyadéknak felel meg.

Ez utóbbi két eltérésre az extracelluláris folyadék felhalmozódása a jellemző, ami feltételezések szerint hosszabb ideig fennálló oedema esetén a Müller-sejtek, valamint a környező sejtek necrosisából és széteséséből is származik (11).

A diabeteses maculaoedema patomechanizmusában több tényező játszik szerepet. A retinalis erek endothel-sejtjeinek károsodása következtében az érpályából folyadék szivárog a retina szövetközi terébe a fokozott átteresztőképességű kapillárisokból és microaneurysmákból, amire hozzájárul a pigment-epithelréteg által biztosított külső vér-retina gát károsodása. Az üvegtesti tractio is komoly hatást gyakorol az oedema kialakulására: ismert, hogy cukorbeteg esetében a vitreoretinalis adhézió erősebb, a részleges üvegtesti leválás pedig nagyobb arányban figyelhető meg, mint egészséges egyéneknél. Ezt a szerepet alátámasztani látszik az a megfigyelés is, hogy az üvegtesti leválást követően vagy annak műtéti megszüntetésével gyakran az oedemás állapot is rendeződik. Külön

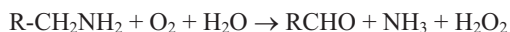


2. ábra

A maculaoedema három megjelenési formája OCT képen. A: diffúz maculaoedema; B: cystoid maculaoedema; C: cystoid oedemához társuló serosus maculaleválás (fehér nyíl). A képek harmadik generációs StratusOCT™ berendezéssel (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) készültek.

szerepet tulajdonítanak a Müller-sejtek duzzadásának, illetve a sejtek széteséséből adódó szövetközi folyadék felgyülemelésének is. A diabetesre jellemző leukostasis szintén szerepet játszhat az érkárosodás létrejöttében, a részben a diabeteses oxidatív stressz hatására, valamint az endothelhez tapadt fehérvérsejtekből felszabaduló toxikus szabad gyökök pedig az erek falának károsodását okozzák (12).

A diabetes kisérőszövődményeinek, a retinopathiának, a nephropathiának, a neuropathiának és az atherosclerosisnak a kialakulásában számtalan tényező bír jelentőséggel, azonban egyre több bizonyíték szól a szemikarbazid-szenzitiv aminoszén-dioxidáz (SSAO) enzim járulékos szerepe mellett (13). Az endogén és exogén primer aminok aldehidké történő átalakítását katalizáló SSAO enzim működése közben ammónia és hidrogén-peroxid keletkezik (14):



A reakció során toxikus végtermékek jönnek létre, így pl. az enzim katalizálta reakcióban aminoacetonnól és metilaminból az endotheliumra toxikus metilglioxál és formaldehid, valamint az igen reaktív hidrogén-peroxid keletkezik (15). Mind az emberben, mind patkányokban elsősorban a vascularis simaizomsejtek, valamint az adipocyták fejeznek ki SSAO-t, valamint az előbbi, szöveti kötött forma mellett szolubilis formában a plazmában is megtalálható az enzim, aminek a pontos forrása egyelőre nem ismert (14, 16).

Ismert, hogy cukorbetegségben a retinopathia fokával korrelál a szolubilis SSAO aktivitása, valamint az is, hogy az SSAO aktivitással összefügg a betegek HbA1c-szintje. Cukorbeteg vizeletében mindkét aldehid szintje emelkedett, miközben a szubsztrát metilaminszintje csökkent a retinopathiában is szenvedő cukorbetegségben, ami az enzim fokozott aktivitására utal (18).

Cukorbetegben a felborult szénhidrát-anyagcsere következményeképp kialakuló oxidatív stressz a reaktív oxigén-gyökök (ROS) keletkezését fokozza, és toxikus, a környező szövetek struktúráját és funkcióját károsan befolyásoló reakciókat okoz (19). Ez utóbbi reakciók végtermékei is számos esetben aldehid (pl. malondialdehid), így felmerül a valószínűsége, hogy az SSAO által katalizált, aldehid végtermékű reakciók hasonló folyamatokat idézhetnek elő a szervezetben, mint az oxigén- vagy nitrogén-gyökök által elindított folyamatok.

A közelmúltban vált ismertté, hogy az SSAO enzim szekvenciája megegyezik egy gyulladáshoz adhéziós molekulával, a vascular adhesion protein-1 (VAP1)-ével (20). A membránkötött VAP1 a leukocyták adhaesióját és extravasatióját szabályozza gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokban. Feltehető, hogy a szolubilis SSAO/VAP1 molekula szintén szerepet játszik a leukocytáadhézióban, és így indirekt módon lehet felelős a microangiopathia kialakulásáért (21).

Vajon a maculában tapasztalt oedemaképződés milyen érzékenyen észlelhető OCT segítségével, az mennyiben meghatározója a látóélességnek, milyen tényezők befolyásolhatják? Mennyire érzékeny az OCT-vizsgálat során a

vizsgálatot kivitelező személy által elkövethető beállítási hibákra a retinárétegek vastagsági vizsgálatát szolgáló szoftver? Vajon lehet-e összefüggést találni a retinopathia kialakulásában is feltehetően részt vevő SSAO aktivitás, a cukorháztartás állapota és a cukorbetegséget kísérő szubklinikai gyulladás között? Az alábbiakban ezekre a kérdésekre keressük a választ (22-25).

Módszerek

1. Optikai koherencia tomográfias vizsgálatok diabeteses betegekben

2002. március 1. és 2003. október 31. között 369 cukorbeteg vizsgáltunk OCT-vel. A betegek egy vagy több alkalommal jelentek meg vizsgálaton, amely során mindkét szemüket vizsgáltuk, így összesen 842 vizsgálat adatait dolgoztuk fel retrospektív módon. A vizsgálatokat megelőzően rögzítettük a betegek nevét, nemét, életkorát, a Kettesy-táblán mért korrigált látásélességet, a retinopathia jelenlétét (bármilyen fokban), valamint a korábban elvégzett szemészeti beavatkozásokat, és azok idejét.

Kizáró tényező volt a rossz kooperáció, a töröközegek borúsága (cataracta, üvegtesti vérzés, egyéb állapotok), a diabeteses maculopathián kívül minden egyéb macularis betegség, pars plana vitrectomia utáni állapot, valamint 4 hónapnál rövidebb időn belül végzett retinalis photocoagulatio. Kizártuk azokat a szemeket, amelyekben a szoftver hibásan mért. A fenti kritériumoknak 244 beteg 389 OCT-vizsgálata felelt meg.

Az OCT-vizsgálata a kereskedelmi forgalomban kapható második generációs OCT-berendezéssel végeztük (OCT Model 2000, Zeiss-Humphrey Instruments, San Leandro, CA, USA). A maculáról a vizsgálatok során minden esetben hat darab, egyenként 6 mm hosszú, radiér irányú tomogram készült, aminek a középpontja a foveolára esett. Minden egyes tomogram 100 db A-scanból állt össze, a leképezésekhez szükséges idő 2,5 másodperc volt.

A kapott adatok feldolgozásához a műszer beépített szoftverét használtuk (Version A-2, Zeiss-Humphrey), és feljegyeztük a tomogramokból kiszámított foveolaris vastagságot (FT) és maculaterfogatot (MV). A szoftver a foveolaris vastagságot (FT) a hat leképezés közös találkozási pontjának az átlagából számolta ki.

Az adatok elemzésekor két csoportot különböztettünk meg: azokat a szemeket, amelyekben a látóélesség 1,0 volt (189 OCT-vizsgálat 118 betegben), illetve azokat a szemeket, ahol a látóélesség 1,0-nél rosszabb volt (200 OCT-vizsgálat 126 betegben).

A megtartott látóélességű csoportban a beépített program segítségével összehasonlítottuk a vizsgált retina vastagságát egy korcsoportonkénti normatív adatbázis adataival. Azokat a szemeket, amelyekben a vastagság az életkornak megfelelő normáltartományon belülre esett, és a retina állományában nem láttunk kóros eltérést, normálisnak vettük (DM Normal csoport, n=140). Azokat a szemeket, amelyekben a normatív adatbázissal való összehasonlítás során a vastagság legalább egy ETDRS-régióban meghaladta a kornak megfelelő határt, a retinopathia jelenlétének függvényében a DRT (diabeteses retinavastagodás, retinopathia nélkül, n=17) vagy a DRP (diabeteses

retinavastagodás, retinopathia mellett, $n=32$) csoportba soroltuk. Annak érdekében, hogy biztosak lehessünk, a szoftver által normális vastagságúnak mutatott maculák vastoban nem különböznek az egészséges kontrollszem adatait (Control csoport, $n=38$). Varianciaanalízist követően Newman-Keuls tesztet végeztünk a négy csoport FT és MV adatainak összehasonlítására.

Az 1,0-nél rosszabb látóélességű csoportban a látóélességet LogMAR egységbe alakítottuk át. Az SMD vizsgálatával kapcsolatban feljegyeztük az alábbi rizikótényezőket: társuló hypertonia jelenléte, oedema típusa (DMO/CMO), és a diabetes időtartama (1-15 év és 15 évnél több). Fisher-féle egzakt tesztet végeztünk a különböző rizikótényezők befolyásoló hatására vonatkozóan, valamint kiszámoltuk az adott tényező relatív kockázatát (relative risk, RR), valamint esélyhányadosát (odds ratio, OR) is.

Lineáris regresszió segítségével megvizsgáltuk a látóélesség összefüggését az FT- és MV-értékekkel. Ezt követően kiválasztottuk azokat a szemeket, ahol SMD volt megfigyelhető, azoktól, amelyekben nem, majd az így kapott csoportok esetében lineáris regresszió segítségével megvizsgáltuk a két adat viszonyát a látásélességgel, illetve vizsgáltuk a regressziós együtthatók különbségének szignifikanciáját.

2. A leképezési hibák vastagságmérésre gyakorolt hatásának vizsgálata a maculáról készült OCT képek OCTRIMA szoftverrel történő szegmentálása során

Vizsgálatunkba nyolc egészséges személy nyolc szemét vontuk be. Az alanyokról harmadik generációs StratusOCT™ (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) berendezés segítségével a macula területében egy-egy 7 mm hosszú, vízszintes leképezést készítettünk. Először elkészítettük a macula legoptimálisabb leképezését, a fókuszt igazításával, valamint a polarizáció automatikus optimalizálásával. Ezt követően az alábbi szándékos leképezési hibák mellett készítettünk egy-egy scant: 1) defokuszálás, 2) depolarizálás, 3) a defokuszálás és a depolarizálás együttes kombinációja és végül 4) decentrálás. A decentráláshoz a belső fixációs pontot elmozdítottuk úgy, hogy a következőképpen lefelé tekintés miatt a macula két papillányi távolsággal elmozdult a berendezés szemfenéki kontroll monitorán, majd a leképezést manuálisan a foveolára centráltuk. Ezt követően visszaállítottuk az eredeti macula fixációt és a fókuszt gombot -4.0 dioptriával elcsavartuk (defokuszálás). Az alaphelyzetbe való visszaállítást követően a depolarizálást a polarizáció 10 egységgel felfelé való kézi módosításával értük el. A kapott képet a korábbihoz hasonlóan defokuszáltuk, így kaptuk a depolarizált-defokuszált képet. Mindegyik esetben rögzítettük a berendezés által megadott jelerősség (Signal Strength, SS) értékét.

A nyers képeket exportáltuk, majd saját fejlesztésű algoritmusunk segítségével (OCTRIMA) a retinát az alábbi rétegeire bontottuk fel, meghatározva azok átlagos vastagságát: idegrostok rétege (RNFL), ganglionsejt réteg és belső plexiformis réteg (GCL+IPL), belső magvas réteg

(INL), külső plexiformis réteg (OPL) és külső magvas réteg (ONL). Az elemzések során a kapott kijelölések pontosítása, a kijelölési hibák javítása manuálisan történt.

A szegmentálás pontosságának mérésére bevezettük a SAM változót (az angol „segmentation accuracy measure” kifejezés után), ami az eredeti, optimális körülmények között készült scan szegmentálása során kapott réteg kijelölési határok pixelek szerinti összehasonlítását adja meg a leképezési hibák modellezése során készült kijelölésekhez képest. A SAM értéke 0-1 között változhat, ahol az 1 érték a legnagyobb pontosságot jelöli.

A jelerősség (SS) és a rétegekre jellemző átlagos vastagsági értékek összehasonlításához Friedman-tesztet végeztünk, majd az optimális körülmények között készült scan vastagsági adataihoz képest meglevő egyes különbségeket Dunnett-féle post hoc teszttel mutattuk ki. Az SS esetében a csoportok közötti különbségek kimutatására a Newman-Keuls post hoc tesztet alkalmaztuk.

3. Az SSAO aktivitás vizsgálata streptozotocin-indukált diabeteses patkányokban

Öthetes hím Wistar patkányokat vizsgáltunk ($n=35$, testsúly 140-160 g). Streptozotocin (STZ) egyszeri intraperitonealis befecskendezésével (60 mg/kg) 26 állatot tettünk cukorbeteggé pentobarbitál érzéstelenítésben. A kontrollcsoport (C, $n=9$) intraperitonealis fiziológiás sót kapott. Az állatokat 3 hétig kezeltük, ez az időszak a diabetes rövid távú modelljének felel meg. Csak azokat az állatokat tekintettük cukorbetegnek és vontuk be a tanulmányba, amelyekben a kezelést követően polyuria, polydipsia lépett fel, valamint vércukorértékük 15 mmol/l érték fölé emelkedett. A kezelés 2-4 IU subcutan Humulin U inzulin adásából állt napjában egyszer (DM 1×I csoport, $n=8$), vagy kétszer (DM 2×I csoport, $n=9$). Az STZ-kezelte patkányok egy csoportja nem kapott kezelést (DM csoport, $n=9$). A tanulmány végén az állatok vérént anti-koaguláns-mentes Vacutainer-csőbe vettük le, és 2500 g-n 10 percig centrifugáltuk. Az állatok aortáját a kipreparálást követően -80 °C-on tároltuk a későbbi mérésekig.

A szolubilis SSAO aktivitás szérumból történő meghatározására radiometriás eljárást alkalmaztunk. A módszer lényege, hogy az SSAO által katalizált reakció során a 14 C-benzilamin szubsztrátból keletkező 14 C-benzaldehid mennyiségét határozzuk meg. A benzilamin, a clorgylin és a szemikarbazidot a Sigma-Aldrich cégtől szereztük be. A 14 C-benzilamint az Amersham International-től szereztük be (specifikus aktivitás: 2.04 GBq/mmol).

A szérumokat foszfát pufferben (5×10^{-2} mol/l; pH = 7,4), szobahőmérsékleten 20 percre clorgylinnel (10^{-4} mol/l) előinkubáltuk, hogy az esetleges MAO-aktivitást inaktíváljuk. Az enzimet ezt követően 14 C-benzilamin (5×10^{-4} mol/l, 2×10^5 dpm, 0,1 μ Ci) jelenlétében 40 percig 200 mikrol végtérfogatban inkubáltuk 37 °C-on, majd az enzimreakciót 200 μ l 2 mol/l-es citromsavval leállítottuk. A reakcióterméket 1 ml toluol és etilacetát 1:1 arányú elegyével extraháltuk, majd centrifugálás után a felülúszó radioaktivitását folyadékszintillációs módszerrel, Beckman LS5000TA készülékkel határoztuk meg.

Az aortát a vizsgálat elvégzése előtt meg tisztítottuk a kötőszövetből, feldaraboltuk, majd homogenizáltuk és

centrifugálás után (800 rpm/10', majd 14.000 rpm/40') a felülúszót használtuk a kísérletekhez. A felülúszót 20 percig foszfát pufferben (5×10^{-2} mol/l; pH=7,4) inkubáltuk, clorgylin (10^{-4} mol/l) jelenlétében. Ezt követően az enzimmet 220 μ l végtérfogatban 40 percig 14 C-benzilammal (5×10^{-4} mol/l, 5×10^5 dpm, 0,025 μ Ci) inkubáltuk 37°C-on.

A minták fehérjekoncentrációját Lowry módszerével, borjú szérumban albumin standard felhasználásával, spektrofotometriásan 750 nm-nél mértük.

A szérumban SSAO aktivitást pmol oxidált szubsztát/mg protein/óra egységben, míg az aorta SSAO aktivitást nmol oxidált szubsztát/mg protein/óra egységben adtuk meg.

A szérumban oxidatív állapotát jellemző teljes anti-oxidáns státust (TAS) Randox HA3830-as standard kittel határoztuk meg (Randox Laboratoires, Ardmore, UK). A szérumban C-reaktív protein (high sensitivity CRP, hsCRP) szintet immunturbidimetriás módszerrel mértük, Erix Daytona Chemical Analyser berendezés segítségével (Randox Laboratoires, Ardmore, UK).

A szérumban vércukorszinteket Hitachi 917 készüléken, (Boehringer-Mannheim Diagnostic Systems, Diagnostic kit) határoztuk meg. A szérumban fruktózamin szintjének meghatározásához a Roche Diagnostics GmbH reagens kitjét használtuk, szintén Hitachi 917-es készüléken. Minden egyéb reagenst a Sigma cégtől szereztünk be.

A kapott eredményeket ANOVA analízissel elemeztük, majd a további számítások során Newman-Keulstestet használtunk. Lineáris korreláció segítségével, illetve a Pearson-féle korrelációs együttható meghatározásával páronként vizsgáltuk az összefüggést a szérumban és aorta SSAO aktivitás, a fruktózamin, a TAS és a hsCRP szintek között.

A statisztikai vizsgálatok elvégzéséhez minden esetben Statistica 6.0 szoftvert használtunk (Statsoft Inc, Tulsa, OK, USA), a p értéket szignifikánsnak tekintettük, ha nem haladta meg az 5%-ot.

Eredmények

1. Optikai koherencia tomográfias vizsgálatok diabetikus betegekben.

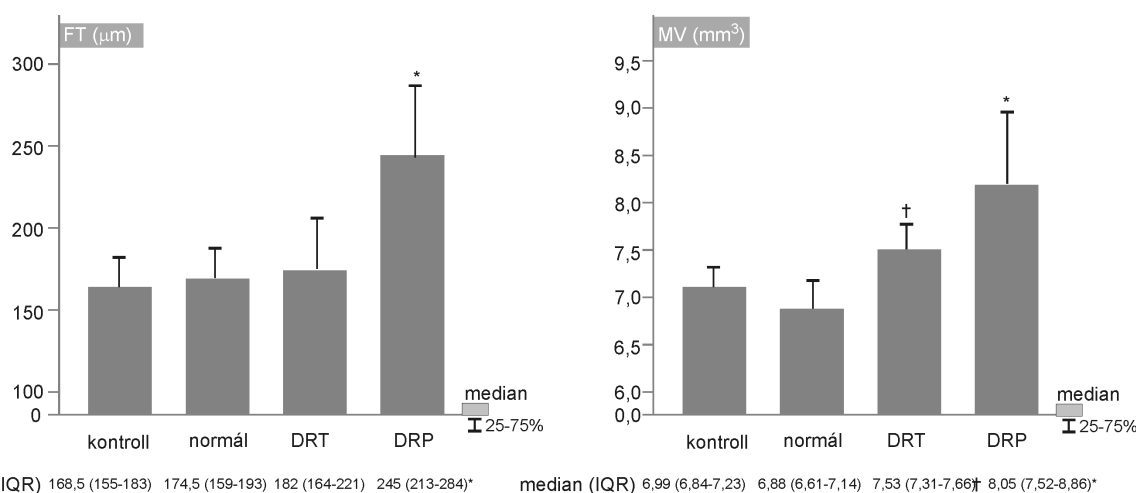
A megtartott látóélességű szemekben a foveoláris vastagság (FT) tekintetében csak a DRP csoportban mutatunk ki szignifikáns eltérést, míg a maculátérfogat (MV) mind a DRT, mind a DRP csoportokban emelkedett volt ($p < 0,001$ mindegyik esetben). A kontroll és a DM Normal csoport értékei nem különböztek egymástól (3. ábra).

Az 1,0-nél rosszabb látóélességű szemek között serpus maculaleválást 28 szemben (14%) láttunk. Az SMD kialakulásának feltételezett rizikótényezőit vizsgálva szignifikáns eredményt a cystoid oedema jelenléte, valamint a 15 évnél hosszabb diabetes tartam esetén találtunk ($p = 0,030$, OR=3,15, RR=2,69, illetve $p = 0,047$, OR=2,66, RR=2,32), míg a magasvérnyomás-betegség nem volt befolyással megjelenésére.

Mind az FT-, mind az MV-értékek nagyfokú korrelációt mutattak a logMAR látóélességgel ($p < 0,001$ mindkét változóra, $r = 0,65$ az FT, $r = 0,69$ az MV esetében). Az SMD-s szemeket különválasztva lineáris regresszióval mindkét csoportban továbbra is szignifikáns maradt az összefüggés úgy az FT, mint az MV vonatkozásában, ugyanazon látóélességre SMD jelenlétekor nagyobb vastagsági/térfogati érték volt jellemző (4. ábra).

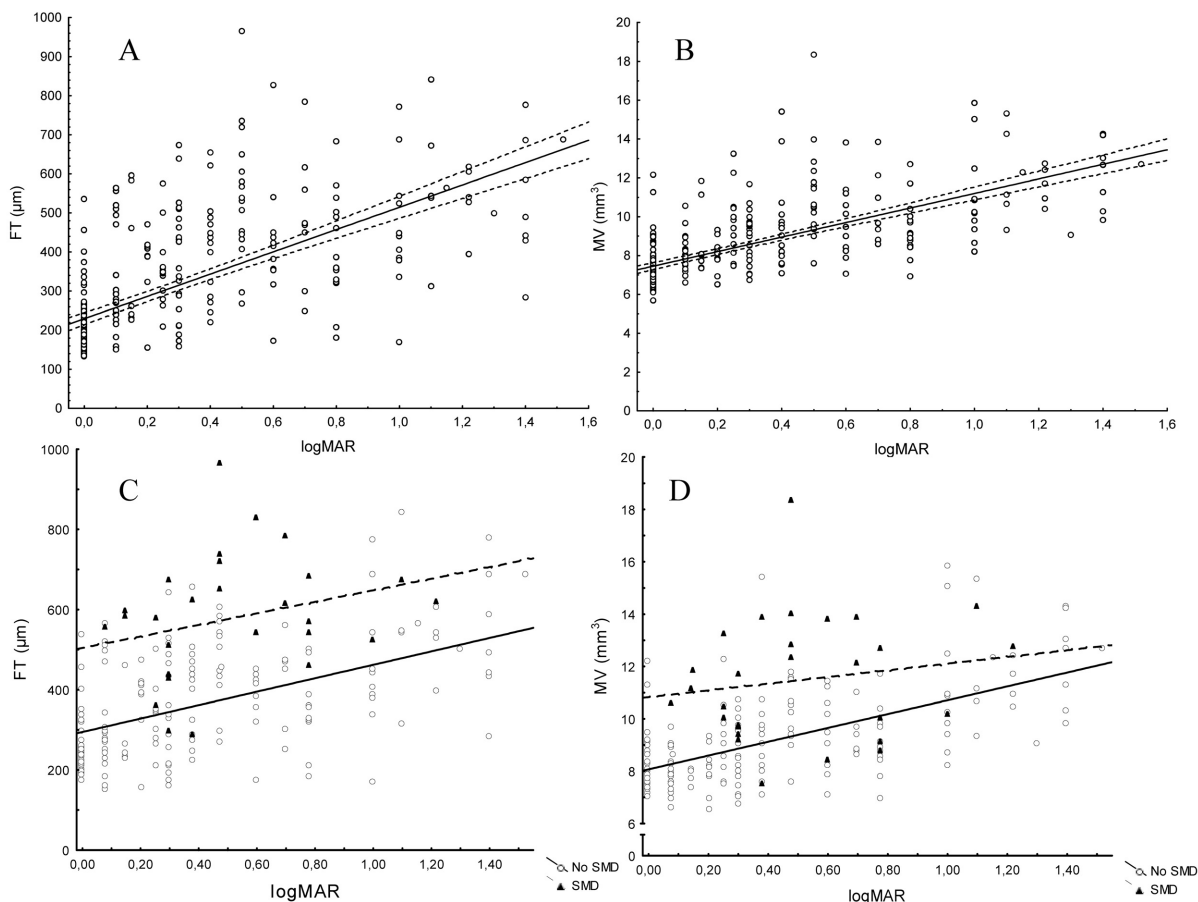
2. A leképezési hibák vastagságmérésre gyakorolt hatásának vizsgálata a maculáról készült OCT képek OCTRIMA szoftverrel történő szegmentálása során

Az SS értéke mindegyik, leképezési hibát modellező csoportban szignifikánsan különbözött a kontroll kiindulási értékektől ($p < 0,001$ mindegyik esetben), illetve egymástól is szignifikánsan különböztek, ez alól kivételt csak



3. ábra

A foveoláris vastagság (FT) és a maculátérfogat (MV) a különböző csoportokban. (* $p < 0,001$ a Control, DM Normal és DRT csoportokhoz viszonyítva; † $p < 0,001$ a Control, DM Normal és DRP csoportokhoz viszonyítva) IQR: interkvartilis tartomány



4. ábra

A lineáris regresszió eredménye a látásélességre vonatkoztatva. ($p < 0,001$ mindegyik esetben, A) $r = 0,65$; B) $r = 0,69$; C) $r = 0,49$ az SMD nélküli (karika, egyenes vonal), míg $r = 0,46$ az SMD-s szemekben (teli háromszög, szaggatott vonal); D) $r = 0,60$ és $r = 0,47$ az előző szerinti beosztásban)

a decentrált és a defokuszált csoport, valamint a decentrált és a depolarizált csoport jelentett ($p = 0,19$, illetve $p = 0,13$).

A szegmentálás során a leképezési hibák esetében kapott SAM értékek az IPL, INL és OPL rétegek külső határánál kivétel nélkül eltértek az 1,0-es értéktől, míg a többi réteg kijelölése nem szenvedett hibát, az SAM mindegyik esetben 1,0 volt. A legalacsonyabb értékeket a fent említett határoknál a defokuszált-depolarizált leképezéseknél kaptuk, ezek rendre a következők voltak: 0,64, 0,56, 0,51. Itt jegyezzük meg, hogy egyik leképezési hiba esetén sem tévesztette el az algoritmus az ILM (vagyis a vitreo-retinalis határ), valamint az ONL külső határ kijelölését (vagyis a SAM értéke 1,0 volt), míg ez a StratusOCT™ esetén nem volt igaz.

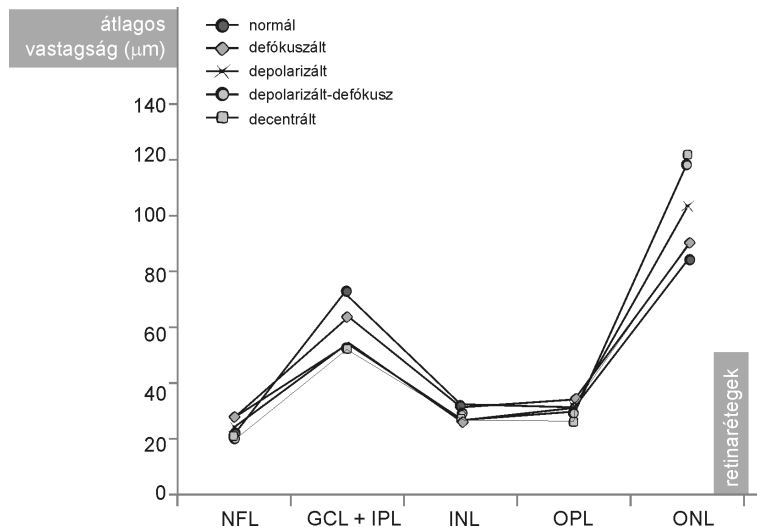
A defokuszálás-depolarizálási hiba következtében a GCL+IPL réteget az algoritmus a kinduláshoz képest szignifikánsan vékonyabbnak mérte ($71,61 \pm 13,40$ vs. $51,43 \pm 22,68$ μm , átlag \pm szórás, $p < 0,05$), míg az ONL esetében vastagabb értéket kaptunk ($84,28 \pm 5,80$ vs. $118,56 \pm 33,82$ μm , átlag \pm szórás, $p < 0,05$). Az eredmények nem meglepőek a két plexiformis réteg külső határának kijelölési hibáját ismerve. A többi leképezési hiba nem okozta

zott a szignifikancia határát elérő vastagsági eltérést (5. ábra).

3. Az SSAO aktivitás, az oxidatív stressz és a krónikus szubklinikai gyulladás vizsgálata streptozotocin-indukált diabeteses patkányokban

A szérumban fruktózin szintek szignifikánsan magasabbak voltak a DM és DM 1×I csoportokban ($p < 0,001$ mindkét esetben), míg a szemi-intenzív inzulinkezelésben részesülő állatok (DM 2×I) fruktózin szintje jelentősen csökkent. Newman-Keuls post hoc analízissel kimutatható volt, hogy mind a DM, mind a DM 1×I patkányok szérumban fruktózin szintjei szignifikánsan magasabbak voltak a DM 2×I csoportnál ($p < 0,01$ mindkét esetben) (1. táblázat).

A szolubilis SSAO aktivitása ötszörös emelkedést mutatott a DM, és ehhez hasonló mértékű emelkedést a DM 1×I csoportban a kontrollhoz képest, míg a DM 2×I csoportban mért szolubilis SSAO aktivitás nem mutatott eltérést a kontrollokétól. Az aorta SSAO aktivitás esetében fordított összefüggést találtunk az anyagcsere-állapottal: rossz glykaemiás kontroll esetén az aorta SSAO aktivitása



5. ábra

A különböző rétegek átlagos vastagsági adatainak változása a leképezési hibák során. Szignifikáns különbség a kiinduláshoz képest a GCL+IPL, valamint az ONL rétegek esetében adódott ($p < 0,05$)

1. táblázat

A kontroll és a diabeteses patkányok klinikai és laboratóriumi adatai (átlag \pm SEM). (# $p < 0,05$, és * $p < 0,001$ a kontroll-csoporttal összehasonlítva, a Newman-Keuls post hoc analízis segítségével) Rövidítések: high sensitivity C-reaktív protein (hsCRP), totál antioxidáns státus (TAS)

	KEZELÉSI CSOPORT			
	KONTROLL (N=9)	DM (N=9)	DM 1×1 (N=8)	DM 2×1 (n=9)
Testsúly (g)	359,3 \pm 9,76	186,0 \pm 12,61*	196,2 \pm 7,90*	363,5 \pm 7,81
Vércukor (mmol/ml)	9,55 \pm 0,30	24,32 \pm 2,77*	24,65 \pm 3,05*	27,93 \pm 0,35*
Fruktózamin (μ mol/l)	154,39 \pm 1,76	289,82 \pm 22,56*	285,68 \pm 27,02*	216,20 \pm 9,74#
TAS (μ mol radical/ml)	147,75 \pm 9,96	22,60 \pm 3,98*	47,24 \pm 8,47*	182,07 \pm 30,74
hsCRP (mg/l)	0,017 \pm 0,009	0,058 \pm 0,009#	0,068 \pm 0,011#	0,012 \pm 0,006

jelentősen csökkent, míg a szemi-intenzív kezelés valamelyest visszaállította az aktivitást, igaz, a kontrolltól még így is szignifikánsan eltérő szintre. Az összes, a tanulmányban szereplő patkány adatait figyelembe véve: a szérumban és aorta SSAO aktivitás fordított arányban állt egymással (6. ábra, 2. táblázat).

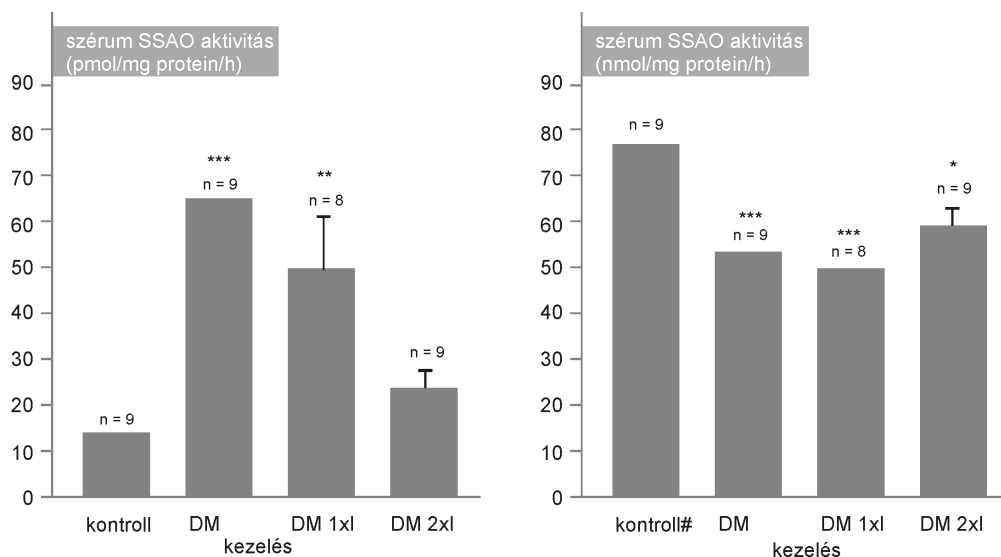
A szérumban TAS-szint a DM és DM 1×1 csoportokban szignifikánsan csökkent (vagyis az antioxidáns védelem csökkent) mind a kontroll, mind a DM 2×1 csoportokhoz képest, míg a kontroll és a DM 2×1 csoportok TAS-szintjei nem különböztek egymástól. A hsCRP-szintek fordított változást mutattak a TAS-szintek változásához képest. Az összes patkány adataiból számolt korrelációk vizsgálatakor kiderült, hogy a TAS-szintek fordított arányban álltak mind a hsCRP-szinttel, mind a seSSAO-aktivitással, míg a hsCRP- és a seSSAO-aktivitás között pozitív összefüggés állt fenn (2. táblázat).

Igen határozott, pozitív összefüggést találtunk a szérumban fruktózamin-szint és a seSSAO-aktivitás között, míg a szérumban TAS- és hsCRP-szintek között határozott negatív összefüggés állt fenn. Ugyancsak erős korrelációt mutat-

tunk ki a hsCRP és a seSSAO között. Az aorta SSAO-aktivitása nem mutatott összefüggést a szérumban TAS-szinttel, és csak gyengén korrelált a hsCRP-vel. A többi paraméter között szignifikáns, ám gyengének mondható összefüggést találtunk (2. táblázat).

Következtetések

Az OCT-vizsgálatok során kapott eredményeink rámutatnak, hogy a maculavastagság korai növekedését a maculatérfogot növekedése előbb jelezheti, mint a foveolaris vastagság növekedése. A magyarázat erre az lehet, hogy a macula centrumát a maculaoedema-képződés később érinti, mint a perifériásabb zónákat. Ajánlásunk alapján ezért javasolt minden cukorbeteg esetén a foveolaris vastagság értékelése mellett a macula térfogatát is figyelembe venni. Eredményeink azt is alátámasztják, hogy az OCT-berendezés normatív adatbázisának használata fontos kiegészítője lehet a diabeteses betegek rutin vizsgálatának.



6. ábra

A szérum és aorta SSAO aktivitásának értékei a különböző kezelési csoportokban (átlag±SEM). (# $p < 0,05$, és * $p < 0,001$ a kontrollcsoporttal összehasonlítva, Newman-Keuls post hoc analízis segítségével.)

2. táblázat

Az aorta és szérum SSAO aktivitás, valamint a hsCRP-, a TAS-, és a fruktózamin-szintek páronkénti lineáris regressziójának eredményei. A felső számok az r értéket jelölik, míg az alsó, dőlt betűs számok a p értéket mutatják. NS: nem szignifikáns

	AOSSAO		SESSAO		HSCRP		TAS	
FrAm	-0,46	0,0067	0,73	0,0000	0,48	0,0223	-0,46	0,0158
TAS	NS		-0,56	0,0023	-0,71	0,0004		
hsCRP	-0,43	0,0411	0,63	0,0018				
seSSAO	-0,45	0,008						

Kifejezett oedemaképződés, romló látóélesség esetén cukorbetegekben lineáris összefüggést találtunk a foveoláris vastagsággal, illetve maculaterfogattal. Megfigyeltük, hogy az oedemához társuló serosus maculaleválásnak a cystoid oedema, valamint a diabetes fennállása lehetnek a rizikófaktora. Az angiográfiás képen nem ábrázolódó serosus maculaleválás klinikai jelentősége a dolgozat születésének pillanatáig vitatott, azonban eredményeinkből kitűnik, hogy jelenléte nem jár a látóélesség jelentős romlásával. Cystoid oedemában, illetve hosszú diabetes időtartam esetén nagyobb a valószínűsége, hogy a neurepithelium és a pigmenthám között folyadék szaporodik fel, azonban tanulmányunk ennek pontos vizsgálatára nem volt alkalmas.

Az OCT-képek elemzésekor a leletre tekintve a vizsgálónak önkéntelenül is figyelnie kell az egyes retinarétegek viselkedését: a vitreoretinalis határ épségét, a foveoláris kontúr megtartottságát, a pigmenthám szabályos lefutását vagy éppen a fotoreceptor-réteget is magába foglaló ONL-réteg vastagságát. Mindehhez képzeletben rétegeire kell bontani a kapott képet, a helyes végkövetkeztetéshez pedig elengedhetetlen a jó minőségű leképezés. Eredmé-

nyeink alapján az OCTRIMA szoftverrel számszerűen sikerült megmutatni, hogy a retinalis OCT-képek megbízható szegmentálásához kiemelten fontos az optimális leképezési beállításokat megtalálni, ezek nélkül a GCL+IPL komplex, illetve a fotoreceptorok belső szegmentumát is magába foglaló ONL-réteg mérése pontatlanná válik. Mindez nem meglepő a két plexiformis réteg külső határának általunk talált kijelölési hibáját tekintve. A legnagyobb hibát a kép pontatlan fókuszálása, illetve polarizációs beállítása együttesen okozta, azonban a két hiba külön, valamint a rossz centrálás is érezhetően rontott a rétegek kijelölési pontosságán.

Mindezek alapján ajánljuk a fokozott odafigyelést a fenti beállításokra, általános ajánlasként pedig a StratusOCT™ által felajánlott jelerősségi (SS) mutató legalább 6-os értékét tartjuk az elfogadható minőség alsó határának. Kiemelendő, hogy az OCTRIMA szoftver segítségével a retina belső és külső határainak tévesztés nélküli felismerése még a kombinált leképezési hiba esetén sem okozott gondot, ami a StratusOCT™ beépített szoftverének az irodalomban széles körben ismert komoly gyengéje (26, 27).

Vizsgálataink jelentősége a jövőre nézve, hogy az OCTRIMA szoftverrel tervezett klinikai vizsgálatok esetén külön gondot kell fordítani a lehető legoptimálisabb leképezések készítésére annak érdekében, hogy a retinaretégek vastagsági mérése minél pontosabb legyen.

Ismert tény, hogy diabeteses retinopathia esetén a retinopathia fokával korrelál a szolubilis SSAO-aktivitás (13, 17, 18), illetve ismert az is, hogy az oxidatív stressz, valamint a krónikus szubklinikai gyulladás diabetesben a kísérő-szövődmények kialakulásával szoros kapcsolatban állnak (28, 29).

Tanulmányunk eredményei arra mutatnak rá, hogy a diabetes rövid távú modelljében (1) összefüggés van a glükóz homeosztázis, az oxidatív stressz, a szubklinikai gyulladás, valamint a szolubilis és szöveti SSAO-aktivitás között, illetve (2) az aortában található szöveti kötött és a szolubilis SSAO-aktivitás fordított összefüggésben vannak egymással.

A szolubilis és az aortából nyert SSAO aktivitás közötti fordított összefüggés azt sugallja, hogy az érfal forrásául szolgálhat a megemelkedett szolubilis SSAO aktivitásnak a kezeletlen, illetve elégtelenül kezelt cukorbeteg állapotokban.

A hyperglykaemia hatására megnő különböző citokinek, így az IL1 β , IL6 és a tumor necrosis-factor (TNF)- α expressziója, ami a CRP elsődleges forrásában, a hepatocytákban és az endothel-sejtekben növeli a CRP termelést. A CRP-ről ismert, hogy humán szérumban jelenlétében az endothelsejtekre proinflammatorikus hatással bír, különböző adhéziós molekulák (a VCAM1, az ICAM1, és az E-szelektin) expresszióját szabályozva, míg az IL1 β ön-

magában is ilyen hatást fejt ki (30). Eredményeink ezt az elméletet támasztják alá, ugyanis az inzulindeficiens, cukorbeteg patkányokban magasabb CRP szinteket, és a hyperglykaemiával korreláló szolubilis SSAO-aktivitást találtunk.

Az SSAO aktivitása, az oxidatív stresszre utaló paraméterek, valamint a krónikus gyulladásra utaló CRP-koncentráció egyirányú mozgását figyeltük meg diabetesben, így feltehető, hogy azonos tényező (a hyperglykaemia) okozta változásukat. A megfelelő inzulinkezelés nemcsak a kóros szénhidrát-anyagcserét, hanem a kísérő biokémiai folyamatokat is megfelelő irányba rendezte, ami felhívja a figyelmet a szoros anyagcserekontroll szövödményeket megelőző szerepére.

Röviden összefoglalva, munkánkkal rámutattunk az OCT-vizsgálatok hasznosságára diabeteses betegek esetén, rámutattunk, hogy az OCT-képek helyes értelmezéséhez és elemzéséhez különösen fontos az optimális leképezési beállításokat megtalálni, és rámutattunk, hogy az SSAO enzim aktivitása és az anyagcsere-állapot szoros összefüggésben állnak egymással a cukorbetegség állapotmodelljében.

A fentiekben említett három, egymástól látszólag távol álló megállapítás úgy viszonyul egymáshoz, mint egy híd két pillére: a pillérek ugyan sosem érintkeznek egymással, szerepük azonban nélkülözhetetlen a felépítmény vezetésében. Egy nap talán sikerül feltárni az SSAO enzimnek a retinában, illetve a retina kóréletlanában betöltött szerepét, amiben az OCT, illetve a macula szöveti elváltozásainak in vivo kvantitatív vizsgálata is biztosan szerepet fog játszani.

Irodalom

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
- Schneider M, Süveges I. Retinopathia diabetica: magyarországi epidemiológiai adatok. *Szemészet (Ophthalmologia Hungarica)* 2005; 146: 441-444.
- Németh J, Frigyk A, Vastag O, Göcse P, Pető T, Elek I és mtsai. Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet (Ophthalmologia Hungarica)* 2005; 146:127-133.
- Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989; 96:1501-10.
- Stefánsson E. Prevention of diabetic blindness. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:2-3.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W és mtsai. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-81.
- Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS és mtsai. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; 102:217-29.
- Somfai GM, Salacz G. A retina optikai biopsziája in vivo: az optikai koherencia tomográfiáról és annak szemészeti alkalmazásáról. *Orv Hetil* 2005; 146:1157-63.
- Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27:45-88.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91:1464-74.
- Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:688-93.
- Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004; 36:241-9.
- Obata T. Diabetes and semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity: a review. *Life Sci* 2006; 79:417-22.
- Matyus P, Dajka-Halasz B, Foldi A, Haider N, Barlocco D, Magyar K. Semicarbazide-sensitive amine oxidase: current status and perspectives. *Curr Med Chem* 2004; 11:1285-98.
- Deng Y, Boomsma F, Yu PH. Deamination of methylamine and aminoacetone increases aldehydes and oxidative stress in rats. *Life Sci* 1998; 63:2049-58.
- Boomsma F. Semicarbazide-sensitive amine oxidases: widespread occurrence and many names and faces. *Neurobiology (Bp)* 2000; 8:1-16.
- Dura E, Meszaros Z, Salacz G, Magyar K, Romics L, Karadi I. [Determination of serum semicarbazide-sensitive amine oxidase activity in diabetic retinopathy in type-2 diabetes]. *Orv Hetil* 2002; 143:2637-44.
- Garpenstrand H, Ekblom J, Backlund LB, Oreland L, Rosenqvist U. Elevated plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity in Type 2 diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Diabet Med* 1999; 16:514-21.
- Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:816-23.

- 20 Smith DJ, Salmi M, Bono P, Hellman J, Leu T, Jalkanen S. Cloning of vascular adhesion protein 1 reveals a novel multifunctional adhesion molecule. *J Exp Med* 1998; 188:17-27.
- 21 Tohka S, Laukkanen M, Jalkanen S, Salmi M. Vascular adhesion protein 1 (VAP-1) functions as a molecular brake during granulocyte rolling and mediates recruitment in vivo. *Faseb J* 2001; 15:373-82.
- 22 Somfai GM, Knippel B, Ruzicska E, Stadler K, Toth M, Salacz G és mtsai. Soluble semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity is related to oxidative stress and subchronic inflammation. *Neurochemistry International* 2006; 48:746-752.
- 23 Somfai GM, Salinas HM, Puliafito CA, Fernandez DC. Evaluation of potential image acquisition pitfalls during optical coherence tomography and their influence on retinal image segmentation. *J Biomed Opt* 2007; 12:041209.
- 24 Somfai GM, Somogyi A, Nemes J. A macula morfológia és a macula funkció összefüggésének vizsgálata cukorbetegekben optikai koherencia tomográfia segítségével. *Szemészet* 2004; 141:45-54.
- 25 Cabrera Fernández D, Salinas HM, Puliafito CA. Automated detection of retinal layer structures on optical coherence tomography images. *Opt. Express* 2005; 13:10200-10216.
- 26 Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:156-69.
- 27 Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:18-29.
- 28 Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A és mtsai. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53:701-10.
- 29 Tan KC, Chow WS, Tam S, Bucala R, Betteridge J. Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:223-8.
- 30 Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-8.



ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

A folyóirat célja: Az 1911 óta megjelenő Orvostudomány legfontosabb célja a hazai orvostudomány folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bírálathoz eredmények függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések!)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

A kézirat: A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinus írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stílus javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

A kézirat felépítése a következő: (1) címlap, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaptól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) A *címlapon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2-3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalakon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglalók oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezető”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti

közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kéziratához csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. *Referáló közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10 000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

Irodalom: a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

Hivatkozás címre: sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai); cikk címe. folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve) év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN: Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56-60. *Hivatkozás könyvfejezetre,* sorrendben: a fejezet szerzői: a fejezet címe. In: szerkesztők (editors): a könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.

Ábrajegyzék: a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

Táblázatok: külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

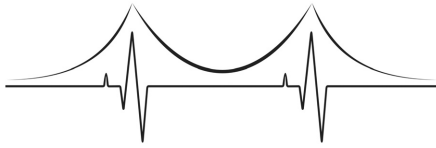
Ábrák: külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrekúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelenő kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Szelid Zsolt szerkesztőségi titkár
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ
1122 Budapest, Városmajor u. 68
Tel: (06-1) 458-6810
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu

H I R D E T É S



Semmelweis Egyetem – Debreceni Egyetem

**Kardiológiai Kötelező Szinten Tartó
Továbbképző Tanfolyam**

2009

A tavalyi évhez hasonlóan, 2009-ben a Semmelweis Egyetem és Debreceni Egyetem közös szervezésében kerül megrendezésre a kardiológiai kötelező szinten tartó tanfolyam valamennyi hazai orvos-egyetem előadójának részvételével.

A tanfolyam a neminvaszív és invazív szakemberek, valamint intenzív betegellátással foglalkozó kollégák számára is számos hasznos információt nyújthat és a résztvevők három napon keresztül a kardiológiai különféle szakterületeit érintő előadásokban ismerhetik meg a legújabb lehetőségeket és döntési stratégiákat.

A **kardiológusok** számára kötelező tanfolyam (OFTEX: SE-TK/2009.II/00382), idén a **belgyógyász és háziorvos** (OFTEX: SE-TK/2009.II/00474) kollégák számára **kötelezően választható akkreditált képzés** lett.

A képzésről bővebb információ, a beleértve a részletes programot is a klinika honlapján szerezhető be a **oktatás** menüpontja alatt.

A TANFOLYAM ELNÖKE: Dr. Merkely Béla, az MTA doktora
igazgató, egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ

A TANFOLYAM TÁRSELNÖKE: Dr. Édes István, az MTA doktora
igazgató, egyetemi tanár
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet

TUDOMÁNYOS INFORMÁCIÓ: Dr. Szelid Zsolt, Ph.D.
Egyetemi tanársegéd
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ
1122 Budapest, Városmajor u. 68.
Tel.: 458-6810, 458-6840, Fax.: 458-6842
E-mail: tovabbkepzes@kardio.sote.hu

TECHNIKAI INFORMÁCIÓ: Miklósi Ferenc
Convention Budapest Kft.
H-1461 Budapest, Pf.: 11.
Tel.: (061) 299-0184, (061) 299-0185, Fax: (061) 299-0187
e-mail: convention@convention.hu
web: www.convention.hu

A TANFOLYAM IDŐPONTJA: 2009. szeptember 10-12.

A TANFOLYAM HELYSZÍNE: Európa Kongresszusi Központ, Budapest
1021 Budapest, Pálos u.

H I R D E T É S

EKG elméletben és a betegség mellett

Kötelezően választható tanfolyamok a Városmajorban

A Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központja minden szemeszterben megrendezi háromnapos EKG-tanfolyamait, amelyre minden gyógyító tevékenységet végző kollégát tisztelettel várunk, a szakorvosoktól a rezidensekig.

A tanfolyamon a kollégák az előadások mellett gyakorlatias útmutatókat kapnak az EKG-görbék elemzéséhez, és alkalmuk lesz azokat kisebb csoportokban gyakorolni.

A tanfolyam a Semmelweis Egyetem akkreditált képzése. Azok számára, akik pontot szeretnének gyűjteni vagy a képzésükhöz kötelező EKG tanfolyam elvégzéséről igazolást kérnek, az OFTEX portálon történő jelentkezés szükséges. A képzést PhD-hallgatók számára is pontszerző.

Pontos információk, beleértve a részletes programot is, a klinika honlapján szerezhetők be, a

www.kardiologia.hu oktatás menüpontja alatt.

További részletek az Oktatási Titkárságon, telefonon:

(1) 458-6810

vagy a tovabbkepzes@kardio.sote.hu e-mailen.

Helyszín:

Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ előadóterme
(1122-Bp, Gaál J. u. 9-11 felőli bejárat)



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata

M E G R E N D E L Ő L A P

Az ORVOSKÉPZÉS folyóirat megjelenik évi négy alkalommal + különszámokkal

- ▶ az egyes számok ára **1470 Ft**
- ▶ az éves előfizetés ára 5880 Ft helyett, egyösszegű befizetés esetén **5200 Ft**
- ▶ A tervezett különszámokról mindig előre tájékoztatjuk az előfizetőket, amelyeket egyedileg megrendelhet.
A különszámok ára **3000 Ft**

Áraink az 5% áfát és a postaköltséget is tartalmazzák!

Az ORVOSKÉPZÉS folyóiratot megrendelheti *levélben, faxon az alábbi megrendelőlapon*, illetve az info@semmelweiskiado.hu, illetve az orvoskepzes@semmelweiskiado.hu e-mail címen

☞

M E G R E N D E L E M A Z O R V O S K É P Z É S C . F O L Y Ó I R A T O T

Kedvezményes éves előfizetés 2011-es évre

KÉZBESÍTÉSI ADATOK

Cég neve:

Irányítószáma

Település Utca, házszám

Telefonszám ; Fax:

E-mail cím @

SZÁMLÁZÁSI ADATOK (amennyiben eltér a kézbesítési adatoktól)

Cég neve:

Irányítószáma

Település Utca, házszám

KAPCSOLATTARTÓ SZEMÉLY ADATAI / HÍRLEVELET KÉREK

Neve:

Telefonszám ; Fax:

2011. év 1. negyedév 2011. év 2. negyedév 2011. év 3. negyedév 2011. év 4. negyedév

FIZETÉSI MÓD

Csekkel fizetek Átutalással fizetek Készpénzzel/Bankkártyával fizetek a kiadóban
(1089 NET, Nagyvárad tér 4., Legendus könyvesbolt)

Megrendelését a csekk, ill. a számla kiküldésével igazoljuk vissza. Amennyiben az előfizetési díj megjelenik a hónap 20-áig a számlánkon, Ön a következő negyedév, ill. teljes év elsejétől előfizetője az ORVOSKÉPZÉSnek. Ha kérdése vagy esetleg problémája van az előfizetéssel kapcsolatban, forduljon a terjesztésért felelős kollégánkhoz, telefonon: 06 1 215-1401, illetve e-mail-címen: kovver@net.sote.hu

Postai megrendelés címe: SEMMELWEIS KIADÓ / ORVOSKÉPZÉS, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefonon történő megrendelés: 215-1401

Faxon történő megrendelés: 210-1904, 459-1500/56471

On-line megrendelés: info@semmelweiskiado.hu, illetve orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Honlap: <http://www.semmelweiskiado.hu/orvoskepzes/>