

ORVOSTUDOMÁNYI TANULMÁNYOK

 SAPIENTIA KÖNYVEK



SAPIENTIA
ERDÉLYI MAGYAR
TUDOMÁNYEGYETEM



SAPIENTIA
ALAPÍTVÁNY



PARTIUMI
KERESZTÉNY
EGYETEM

ORVOSTUDOMÁNYI TANULMÁNYOK

Szerkesztette
BRASSAI ATTILA

| Scientia Kiadó |
| Kolozsvár · 2003 |

SAPIENTIA KÖNYVEK 17.

Orvostudomány

A kiadvány megjelenését a Sapiaentia Alapítvány és dr. Óváry Zoltán immunológos professzor munkásságának tisztelői támogatták.

Kiadja a

Sapiaentia Alapítvány – Kutatási Programok Intézete
400112 Kolozsvár (Cluj-Napoca), Mátyás király (Matei Corvin) u. 4.
Tel./fax: +40-264-593694, e-mail: kpi@kpi.sapiaentia.ro

Felelős kiadó:

Tánczos Vilmos

A kötet tanulmányait lektorálták:

Dr. Ferencz László
Dr. Feszt Gyögy
Dr. László József
Dr. Péter Mihály

Az orvostudományi sorozat szerkesztőbizottsága:

Brassai Attila
Brassai Zoltán
Péter Mihály
Szilágyi Tibor

Szerkesztőségi titkár:

Tókécs Gyöngyvér

Sorozatborító:

Miklósi Dénes



Első magyar nyelvű kiadás: 2003

© Sapiaentia, 2003

Minden jog fenntartva, beleértve a sokszorosítást, a nyilvános előadást, a rádió- és televízióadást, valamint a fordítás jogát, az egyes fejezeteket illetően is.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Orvostudományi tanulmányok / ed.: Brassai Attila. –

Cluj-Napoca: Scientia, 2003.

(Sapiaentia Könyvek; 17)

Bibliogr.

ISBN: 973-85985-7-5

I. Brassai Attila (ed.)

61

TARTALOM

Előszó	7
PUSKÁS ATTILA–KELEMEN PIROSKA–MAKÓ KATALIN–FÜLÖP JENŐ Hemodinamikai, reológiai, valamint mikrocirkulációs vizsgálatok Buerger-kórban és sclerodermiában	9
LŐRINCZI ZOLTÁN Az agyalapi verőeres rendszer felépítése és vérhozam-szabályozó szerepe normális és kóros körülmények között	35
BRASSAI ATTILA– DOMJÁNSCHITZ LÁSZLÓ ISTVÁN Vazoaktív gyógyszerek hatásának vizsgálata Buerger-kórban és sclerodermiában	51
NAGY ELŐD–KELEMEN PIROSKA–FÜLÖP JENŐ–TÖRÖK IMOLA Alsó végtagi érbántalmak előfordulási gyakorisága és biológiai sajátosságai Erdélyben	73
JUNG JÁNOS–HORVÁTH EMÓKE–PÁVAI ZOLTÁN– GERGELY ZSOLT–SEBE ATTILA A MDR1 (multidrug-rezisztencia protein) és c-erbB2 oncoprotein expressziója invazív emlőkarcinómákban	103
KUN IMRE–SZÁNTÓ ZSUZSANNA A pajzsmirigy-elégtelenség és szövődményeinek gyakorisága Maros megye területén (elsősorban a járóbetegek és a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikára beutalt betegek adatainak tükrében)	131
BRASSAI ATTILA–MAKÓ KATALIN–PUSKÁS ATTILA Dohányzás és érbetegségek Erdélyben. Mikrocirkulációs zavarok	207
A kötet szerzői	243
Abstracts	251
Rezumate	257

BEVEZETÉS, AVAGY AZ ORVOSTUDOMÁNYI KUTATÁSOK IDŐSZERŰ KÉRDÉSEI ERDÉLYBEN

Mottó: „*Senki sem választhatja el a hajóját attól a víztől, melyen az úszik.*”

Schiller

A hazánkban – és szűkebb pátriánkban Erdélyben – történő orvostudományi kutatások kérdésköre nem választható el azoktól az egyetemes érvényű kihívásoktól, amelyekkel az ezredfordulón ezen tudományág művelőinek szembe kell nézniük. Ezek közül megemlítendő a szemléletváltás nemcsak a patológiában (molekuláris medicina, genetika, szervátültetés), hanem az exponenciálisan növekvő új diagnosztikai módszerek, műszerek, gyógyszerek vonatkozásában is.

Talán az információrobbanás jelenti korunk orvosának az egyik legnagyobb problémát (ma az Index Medicus 2500 orvosi folyóiratot követve évente 250 000 cikkről számol be, csak e címek jegyzéke nyolc kötetet tesz ki). Hasonló kihívás a mindenáron közölni kell szemlélet térhódítása („publish or perish”), amely az új, objektívebbnek tekinthető értékelési szempontok és kritériumrendszerek megjelenése kapcsán alakult ki.

Fokozódott az orvostudományi ágakon belül is a továbbszakosodás, az un. szuperspecializálódás, ami ugyan lehetőséget teremt a naprakész ismeretekre egy szűkebb területen, de akadályozza az integratív orvosi szemlélet kialakulását.

Világszerte változik az orvosi nyelv szókincse és struktúrája, de ez az angolszász eredetű szakkifejezések dominanciáját vetíti előre, így a nemzeti nyelvet beszélő orvosok intellektuális alkalmazkodóképességét drámai módon próbára teszi (bár már Jenkins megállapította: „a régi orvosok latinul beszéltek, a modern orvosok angolul, de a jó orvosok a beteg nyelvén beszélnek”). A mai orvostudományi kutatásban az angol nyelv ismerete szinte kikerülhetetlen.

Természetesen az orvostudományi kutatásoknak vannak hazai sajátosságai is. Ilyen a Románát jellemző szerény brutto nemzeti jövedelem

és a költségvetés egészségügyre fordított részének – Európában páratlan – alacsony volta (sokkal kisebb, mint pl. Albániában). Nem meglepő, ha az igazán színvonalas orvosi kutatások (kevés kivételtől eltekintve) egyetemi központokban zajlanak, és ezen belül is magyar vonatkozásban a legfontosabb műhely a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem. Ennek intézetei és klinikai tanszékei adnak elsősorban otthont azon (többségükben 40 év alatti, jelentős magyarországi és nyugati egyetemet és kutatóközpontokat is megjárt) orvoskutatóknak (e kötet szerzőinek), akiknek eredményei nemcsak a hazai, hanem az egyetemes magyar tudományosság kincstárát is gazdagítják.

Az itt közölt tudományos munkák magyar nyelven jelentek meg, ami bizonyítja, hogy a megfelelő szintű magyar orvosi szaknyelv és szakzsargon elsajátítása (ha többlétfordítással is) lehetséges és szükséges.

Köszönet illeti a Sapientia Alapítvány–Kutatási Programok Intézetét e kutatások pénzügyi és erkölcsi támogatásáért, és hálásak vagyunk a Magyar Köztársaságnak, ahonnan e támogatás anyagi alapja származott.

Külön köszönettel tartozom Bán Erikának a szerkesztői munkában nyújtott segítségért.

A szerkesztő

Marosvásárhely, 2003 márciusában

HEMODINAMIKAI, REOLÓGIAI, VALAMINT MIKROCIRKULÁCIÓS VIZSGÁLATOK BUERGER-KÓRBAN ÉS SCLERODERMIÁBAN

1. Bevezetés

A *Buerger-kór* (thrombangitis obliterans) dohányzó fiatal férfiak megbetegedése, jellemzője a középnyag és kis artériák szegmentáris vasculitise, amely a vénákat és perifériás idegeket is érintheti (Abramson 1973. 650–658.). A betegség gyakoribb előfordulását a keleti és távolkeleti országokban (Diehm–Stammler 1996. 1543–1548.). A súlyos fájdalmak, gangrénás szövődmények, valamint a betegek fiatal kora miatt a betegség jelentős klinikai és közegészségügyi fontossággal bír. A betegség oka multifaktoriális, és még mai napig sem teljes mértékben tisztázott.

A Buerger-kór tehát a kis és közepesen nagy véredények megbetegedése. Újabb patomorfológiai megfigyelések azonban arra utalnak, hogy a mikrocirkuláció szintjén a kapillárisokban is megtalálhatóak a jellegzetes szövettani eltérések. A kórkép elsődlegesen a végtagok erein nyilvánul meg. Az alsó végtagokon való megjelenés gyakoribb, a felső végtagok érintettsége a szerzők többsége szerint 50% körüli. Ritkán egyéb lokalizációban és több szervet érintően is megjelenik.

Patofiziológia. A thrombangitis obliteransban a tünetek nagy részéért az érintett artériák vérátáramlásának a romlása felelős. Az ischaemia kialakulását a szegmentáris okklúzió kivül artériás spasmus is elősegíti. A vasospasmus igazolásául a társuló Raynaud-tünetegyüttes említhető, amely az alapfolyamatokhoz 40–60%-ban csatlakozik. A vénás elzáródás – amely gyakran csekély részértékű – tovább fokozza az ödémaképződést és elősegítő tényezője a kapillárisok malnutritiójának. A mikrocirkuláció zavara, a kapillárisok diszfunkciója már a betegség korai fázisában kimutatható. A dilatált, atóniás kapillárisok az ödéma kialakulásában szerepet játszanak (Meskó–Farsang–Pécsvárad [szerk.] 1999. 262–270).

Kóroki tényezők. A thrombangitis obliterans ismeretlen kórokú megbetegedés. Az életkor, a nem, etnikai tényezők, dohányzás, immunológiai

háttér és az öröklődés bizonyítottan szerepet játszanak a kialakulásában. *Életkor:* szerzők nagy része szerint a betegség első manifesztációja 17–45 éves kor közé esik. J. W. Olin és munkatársai anyagában (Olin et alii 1990. IV. 3–8.) a kezdeti tünetek az utóbbi évtizedben kb. 30%-ban az 50 év feletti életkorra tevődtek át. *Nem:* a század első felében a Buerger-kórt a fiatal férfiak megbetegedésének tartották, a nőknél való előfordulás 0,6–1,1%-osnak bizonyult. Az 1960-as évektől a felmérések a nők számának növekedéséről számolnak be. Ezen arányeltolódás valószínűleg a nők életvitelének és dohányzási szokásainak megváltozásával hozható összefüggésbe. *Dohányzás:* a megbetegedettek 83–99%-a dohányzik, gyakran észlelhető súlyos nikotindependencia. Ugyanakkor kétségtelen tény, hogy a dohányosok között igen kis előfordulású a thrombangitis obliterans.

Immunológia. Bollinger és munkatársai (Bollinger et alii 1979. 537–543.) elasztinellenes, Adar és munkatársai (Papa–Adar [eds.] 1993. 113–116.) kollagénellenes autoantitesteket és keringő immunkomplexeket mutattak ki, melyek felvetik az immunpatomechanizmus lehetőségét.

Öröklődés. A kórkép kialakulásában szerepet játszhatnak genetikusan predispozíciós tényezők, a Buerger-kórban szenvedőkben szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő a HLA-A9, HLA-B5, BW10 antigének és a HLA-B12 hiánya.

Vizsgálóeljárások. a Doppler-féle ultrahangtechnika alkalmazása lehetővé teszi a szisztolés nyomás szegmentáris mérését, és mód nyílik a folyamat lokalizációjának hozzávetőleges meghatározására. Amennyiben a felső végtag, illetve az arteria radialis is érintett, úgy az arteria brachialisson mért érték felel meg a szisztémás nyomásnak. Duplex-scannal a nagyobb artériák vizsgálata lehetséges, általa főleg az arteriosclerosis obliteranstól való elkülönítésében kapunk értékes adatokat. Thrombangitis obliteransban a mikrocirkuláció területén már a kezdeti időszakban is – nemcsak a kritikus ischaemia idején – kórossá válik a kapillárisoknak és az arterioláknak a lokális véráramlásért felelős kontrakciója és relaxációja. A mikrocirkuláció ezen funkciója lézer Doppler-technikával és izotóptechnikával egyaránt vizsgálható. Az angiográfia a részletes klinikai és nem invazív vizsgálóeljárásokat követi. Az angiogramokra jellegzetes, hogy a proximális artériák lefutása, lumene és az érfal normális, kalcifikációra utaló jel nincs. Jellegzetes a distalis artériák szegmentáris okklúziója, az ép és elzáródott szakaszok váltakozása. Az esetek nagyobb százalékában a cruralis artériák érintettek. Dugóhúzószerű kollaterálisok figyelhetők meg, többnyire az arteria tibialis posterior mentén.

Laboratóriumi vizsgálatok. Minden esetben a belszervi funkciókat (góckutatás), az anyagcsere állapotát, a vérképzés helyzetét felmérő vizsgálatokon túl a haemorrheologiai (fibrinogén, vérviszkozitás), immunológiai (immun-komplexek, antinukleáris aktivitás, kollagénellenes antitestek) vizsgálatok végzése javasolt.

A *sclerodermia* kóreredete szintén ismeretlen, az autoimmun betegségek közé sorolják. Lényege a bőr és különböző szervek (gyomor-bél traktus, tüdő, vese, szív) szintjén vizenyő, alapállomány-szaporulat, fibroblast és kollagén-felhalmozódás, valamint ezekhez társuló érfal-megvastagodás és hialinizáció. A betegek életkilátásait elsősorban a ve-seérintettség befolyásolja. Klinikailag két formát különítünk el: a limitált CREST-szindrómát, amely bőrmeszesedéssel, Raynaud-jelenséggel, nyelőcső-dysmotilitással, sclerodactyliával és teleangiectasiával jár, valamint a rosszabb prognózisú többszörös zsigeri érintettséggel jelentkező diffúz formát. Léteznek olyan modellek is amelyek a bőr és visceralis érintettségek sokszínűségét elsődleges érkárosodással próbálják magyarázni (Szegedi-Zeher-Bakó [szerk.] 1999. 190–195.).

Jóllehet két határozottan elkülönülő kórképről van szó, mindkettő esetében észlelhető tehát a végtagok acralis keringésének és a bőr mikrocirkulációjának zavara, melyek részben felelősek a betegség tüneteire és progressziójáért.

2. Célkitűzés

Vizsgálatunkban a fent tárgyalt, ismeretlen etiológiájú kórképekben – Buerger-kórban és sclerodermiában – szenvedő betegek komplex angiológiai státusának felmérését terveztük, mindezt három szintről közelítve. Elsőként a *macrovasculatura morfológiai és hemodinamikai* vizsgálata, azt követően a *haemorrheologiai állapotjelzők* meghatározása, majd a bőr *mikrocirkulációjának* tanulmányozása történt meg. Jóllehet két határozottan elkülönülő kórképről van szó, mindkettő esetében észlelhető a végtagok acralis keringésének és a bőr mikrocirkulációjának zavara, melyek részben felelősek a tünetek súlyosbodásáért, illetve a betegség progressziójáért. Az ilyen jellegű komplex angiológiai státusfelmérés segít prognosztizálni, valamint olyan patogenetikai kulcspontokat felfedni, melyek hatékony terápiás beavatkozási lehetőséget jelentenek.

3. Anyag és módszer

A vizsgálatban 25 Buerger-kóros, 12 sclerodermiás, illetve 15 egészséges egyénből álló kontrollcsoport adatait dolgoztuk fel. A besorolt betegek a marosvásárhelyi V. Belgyógyászati Klinikára voltak beutalva 2001. március–augusztus közötti időszakban.

A *Buerger-kór* diagnózisa klinikai és angiográfiás kritériumokon nyugszik, segítségül felhasználva a Papa és Adar által javasolt pontrendszert (Papa–Adar [eds.] 1993. 113–116.). A diagnózis döntő kritériuma a minden esetben elvégzett jellegzetesnek mondható angiográfiás lelet volt. Feljegyeztük a betegek életkorát, nemét, klinikai stádiumát (Fontaine II–IV), Papa–Adar pontszámát (a diagnózis mellett szól a 3-nál magasabb pontszám). A *macrovasculatura hemodinamikai* állapotjelzőjeként valamennyi végtag Doppler-index értéke szolgált. Ennek meghatározása céljából CW (continuous wave) Doppler segítségével vérnyomásmérés történt mindkét oldalon az arteria radialis, arteria ulnaris, arteria tibialis anterior és arteria tibialis posterior szintjén, és a mért alsó végtagi nyomásértékeket arányítottuk az egészséges felső végtagi értékhez. Egy végtag Doppler-indexénél mindig a két vizsgált artéria közül a kisebb nyomású értéket vettük figyelembe. A legsúlyosabban érintett végtag érrendszerének *morfológiai* jellemzése arteriográfia segítségével történt. A beavatkozás előtt minden esetben a beteg írásos beleegyezését adta. Az angiográfiákat helyi érzéstelenítésben, alsó végtag esetén az arteria femoralis, illetve felső végtag esetében az arteria axillaris szelektív punkciója útján végeztük el (Siemens Sirescop Serioangiograf). A betegeket előzetesen hidrokortizon hemisuccinattal, Romergannal illetve Mialginnal premedikáltuk, a használt kontrasztanyag Iopamiro 300 (Bracco–Italy) volt. Az angiográfia elemzésekor vizsgáltuk: az elváltozás típusát (stenosis, okklúzió), elhelyezkedését, a distalis érszakasz újratelődését, illetve az okklúzió előtti és utáni érszegmenseket áthidaló, 1mm-nél nagyobb kollaterálisok számát.

A betegek *haemorrheologiai* státusának jellemzésére meghatároztuk a vér viszkozitását (capillaris viscosimeter, Preciss–Hess–Martinet módszer segítségével), hematokrit, fibrinogen, trombocitaszám, fehérvérsejtszám, vérkép, vérlipidek szintjét (Hitachi 717.).

A *mikrocirkuláció* vizsgálata lézer-Doppler áramlásmérés útján történt (PowerLab 200, ADInstruments – *melynek beszerzését az Apáczai Közalapítvány tette lehetővé*). Meghatároztuk az alapáramlást (mV), a kétperces szupraszisztolés arteriás okklúzió után jelentkező poszt-

okkluzív reaktív hyperaemiát (peak flow %-ban kifejezve, illetve a time to peak flow másodpercben kifejezve), a vasomotion hullámok frekvenciáját, illetve elvégeztük a felső végtagok szintjén a hideg (Cold) tesztet. A capillaris endothel funkció megítélése céljából iontoforézis módszerrel (BTL 05 Electrotherapy Microprocessor Control – *melynek beszerzését az Apáczai Közalapítvány tette lehetővé*) a bőrbe juttatott acetylcholin és nitroprusszid-Na által kiváltott érreaktivitást követtük minden vizsgált egyén esetében bal alkar azonos régiójában, kontrollfiziológiás sóoldat által kiváltott reakcióval összevetve.

Minden betegcsoport esetében cardiovascularis rizikóstatus-felmérést végeztünk (dohányzás, dyslipidaemia, hipertonia, diabetes mellitus), egyéb társbetegségek előfordulását kerestük, illetve elemeztük az EKG-görbéket.

A *sclerodermiás* csoport esetében a diagnózis a klinikai tünetek mellett immunológiai módszerek segítségével történt (anti scl-70, anticitromer antitest meghatározás). A *macrovasculatura* hemodinamikai vizsgálata a fent említett Doppler-index meghatározásával történt. Tekintettel arra, hogy valamennyi esetünkben csak a digitális artériák érintettsége volt észlelhető, az angiográfiát megfelelő javallat hiányában nem végeztük el. A *haemorrhogiai* valamint *mikrocirkulációs* vizsgálatok az előzőekben leírt módon történtek. Ezen csoport esetében is elvégeztük a rizikóstatus-felmérést, EKG-görbe elemzését, és követtük a társbetegségek előfordulását is.

Kontrollként 15 önkéntesből álló egészséges egyén alkotta csoportot használtunk fel. Az egészséges csoport esetében a mikrocirkuláció vizsgálatát végeztük a fent említett lézer-Doppler módszer segítségével.

Az eredmények statisztikai feldolgozása Microsoft Excel program segítségével történt (átlagszámolás, standard deviáció), illetve a szignifikancia felmérésére a student t-tesztet végeztük el.

4. Eredmények

Thrombangitis obliterans

A csoportot képező betegek életkorát, a diagnózist, stádiumok szerinti megoszlást és a Papa–Adar-score-t az 1. számú táblázatban tüntettük fel.

A betegek átlagéletkora 42,8 év volt, nemek szerinti megoszlás 23 férfi (92%) és 2 nő (8%). Stádiumok szerinti megoszlásuk a következő:

1. táblázat. *A thromboangitis obliterans csoport betegeinek adatai.*

Nr.	Név	Élet-kor	Nem	Diagnózis	Stádium	Papa–Adar score
1.	Ba. J.	41	F	TAO bal alsó végtag	IIA	6
2.	B. D.	44	F	TAO+AS mko alsó + jobb felső végtag	IIB	4
3.	B. V.	46	F	TAO+ASO mko alsó	IIA	3
4.	B. T.	60	F	TAO mko alsó bal felső	IIA	5
5.	B. V. V.	43	F	TAO mko alsó	III	5
6.	B. S.	46	F	TAO+ASO mko alsó	IIA	4
7.	C. I.	45	F	TAO mko alsó + felső	II	7
8.	C. S.	46	F	TAO +ASO bal alsó	III	5
9.	C. C.	38	F	TAO mko alsó	II	5
10.	D. M.	45	F	TAO mko alsó + bal felső	II	6
11.	D. CS.	41	F	TAO+AS mko alsó	II	5
12.	Du. M.	40	F	TAO+AS mko alsó	III/IV	1
13.	G. L.	50	F	TAO mko alsó+mko felső	II	5
14.	GY. I.	39	F	TAO felső jobb	I	5
15.	I. V.	47	N	TAO mko alsó	II	3
16.	J. A.	29	F	TAO mko alsó	IV	6
17.	J. S.	36	F	TAO alsó jobb	III	4
18.	K. D.	32	F	TAO jobb alsó+jobb felső	IV	7
19.	L. F.	51	F	TAO mko alsó + jobb felső	IV	7
20.	M. I.	44	F	TAO mko alsó + felső	II	8
21.	M. J.	30	N	TAO mko alsó	IV	4
22.	S. I.	46	F	TAO + ASO alsó jobb	IV	1
23.	SZ. GY.	51	F	AS+TAO mko alsó	IV	3
24.	T. CS.	42	F	TAO jobb felső poszttraumás kezdet	II	5
25.	V. V.	39	F	TAO mko alsó + jobb felső	II	5

TAO: thromboangitis obliterans; ASO: atherosclerosis; mko: mindkét oldali

I. stádium – 1 beteg (4%), II. stádium 14 beteg (56%), III. stádium – 4 beteg (16%), IV. stádium 6 beteg (24%). A betegek közül 18 (72%) esetében a diagnózis „tisztá” Buerger-kór, míg 7 (28%) esetben kevert arteriopátia (Buerger-kór + atherosclerosis) fordult elő. A lokalizációt tekintve 13 betegnél (52%) csak alsó végtagi lokalizációjú volt a betegség, 2 betegnél (8%) csak a felső végtagok voltak érintettek, 10 esetben (40%) a betegség mind az alsó, mind a felső végtagot érintette; 7 betegnél (28%) a folyamat

csak egyoldali volt, 18 esetben (72%) pedig mindkét oldal érintve volt. A Papa–Adar pontszám átlagértéke $4,76 \pm 1,71$ volt, két betegnél volt kisebb mint 3, mindkettő atheroscleroticus érbetegségben is szenvedett.

A *macrovasculatura hemodinamikai* jellemzésére szolgáló Doppler-index értékeket, valamint az *angiográfias* leleteket a 2. számú táblázat foglalja össze.

2. táblázat. A *macrovasculatura hemodinamikai és arteriográfias jellemzői Buerger-kóros betegeknél.*

Nr.	Név	DI				Arteriográfia			
		FVJ	FVB	AVJ	AVB	Elváltozás típusa	Lokalizáció	Distalis újratelődés	Kollat. szám
1.	B. J.	1	1	1	0,8	Okklúzió (trombotikus)	ATP, AF orig, ADP orig	–	5
2.	B. D.	0,8	1	0,08	0,08	Stenosis trombotikus okklúzió	AFS (sten), ATP 1/3 sup, ATA 1/3 inf	+ADP	4
3.	B. V.	1	1	0,7	1	Okklúzió	Trifurcatio	+ATP, ATA, AF	7
4.	B. T.	1	1	1	0,9	Okklúzió	ATA, ATP orig	+ATP, ATA	8
5.	B. V. V.	1	1	0,3	1	Okklúzió	AFS 1/3 med, ATA 1/3 med	+ATP, ATA	>10
6.	B. S.	1	1	0,3	0,9	Okklúzió	AFS 1/3 inf, stenosis iliaca com, ATA ocl 1/3 med.	+ATP, ATA	>10
7.	C. I.	0,9	0,9	0,9	0,9	Okklúzió	AP	+ATA, AF	>10
8.	C. S.	1	1	1	0,3	Okklúzió	AP	+ATP, AF	>10
9.	C. C.	1	1	0,5	0,1	Okklúzió	ATP orig, ATA, AF 1/3 dist	+ATP	7
10.	D. M.	1	0,5	0,8	1	Okklúzió FV Okklúzió AV	AU, AInt orig, ATA 1/3 dist AF	+AI, AU-	4 3
11.	D. Cs.	1	1	0,4	0,1	Stenosis, Okklúzió	AFC, AFS, ATA, ATP	+ATP	5

12.	Du. M.	1	1	0,1	0,1	Okklúzió	AI bal, AFS jobb	+AFC, AFS, AFP bal +AP	3
13.	G. L.	1	0,6	0,8	1	Okklúzió FV Okklúzió AV	AU dist 1/3, Aa digit ATA, ATP dist 1/3	- + ATP, ADP	3 6
14.	Gy. I.	1	1	1	1	Okklúzió FV	Aa. digit II	-	2
15.	I. V.	1	1	0,9	0,6	Okklúzió	ATA, AF orig, ATP 1/3 med	+ATA, AF, ATP	> 10
16.	J. A.	1	1	0,9	0,1	Okklúzió	AP, ATP, ATA, AF 1/3 med	+ATP, AF	> 10
17.	J. S.	1	1	0,1	1	Okklúzió	AP dist	-	3
18.	K. D.	0,8	1	0,8	1	Okklúzió FV	AR, AU 1/3 med, Aa digit II, III	+AR	5
19.	L. F.*	0,8	1	0,4	0,1	Okklúzió FV Okklúzió AV	AU, AR dist, Aa digit ATA 1/3 med, ATP, AF orig	+arcus plam spf -	5 8
20.	M. I.	0,6	0,6	0,6	0,6	Okklúzió FV Okklúzió AV	AU dist AP, ATA, AF	+arcus palm spf +ADP	4 >10
21.	M. J.	1	1	0,5	0,6	Okklúzió	ATA, ATP	+ADP, ATP	>10
22.	S. I.	1	1	0,3	1	Okklúzió	AP	+AF	>10
23.	Sz. Gy.	1	1	0,5	0,7	Okklúzió	ATA 1/3 dist, ATP 1/3 dist	-	>10
24.	T. Cs.	1	1	1	1	Okklúzió FV	AU Guyon, Aa digit II, III, IV, V	-	3
25.	V. V.	1	1	0,5	1	Okklúzió	AP	+AF, ADP, ATP	>10

AV: alsó végtag; FV: felső végtag; AVJ: jobb AV; AVB: bal AV; FVJ: jobb FV; FVB: bal FV; ATA: arteria tibialis anterior; ATP: arteria tibialis posterior; AF: arteria fibularis; AFS: arteria femoralis superficialis; ADP: arteria dorsalis pedis; AI: arteria iliaca; AP: arteria poplitea; AR: arteria radialis; AU: arteria ulnaris; Aint: arteria interossea; Aa digit: arteriae digitales palmares propriae; arcus palm spf: arcus palmaris superficialis

A nagyerek hemodinamikai állapotát jelző Doppler-index átlagértéke felső végtag esetén $0,95 \pm 0,144$, alsó végtag esetén pedig $0,70 \pm 0,348$ volt. Csak a beteg végtagokat figyelembe véve a felső végtag esetén a DI átlagérték $0,72 \pm 0,14$, az alsó végtagonál pedig $0,49 \pm 0,30$ volt.

Az összbeteganyag (25) valamennyi végtagja közül (100) érintett volt összesen 44, ebből alsó végtagi érintettség 35 volt (79,5%). A morfológiai eltéréseket vizsgálva összesen 21 alsó végtagi érintettséget elemeztünk angiográfiával (az érintett alsó végtagok 60%-ánál). Ebből teljes elzáródás (okklúzió) 19 esetben (90%) volt jelen, 2 esetben (10%) pedig az okklúzióhoz stenosis társult, mindkét eset vegyes formájú érbántalom volt (TAO+ASO). Az angiográfiával vizsgált alsó végtagok (21) szintjén összesen 37 érszegmensen észleltünk elváltozást, ezek százalékos aránya a következő: AI: 5,4%; AFS: 10,8%; AP: 21,6%; ATA: 27%; ATP: 21,6%; AF: 13,5%. Az okklúziótól distalisan elhelyezkedő egy vagy több főérszakasz kollaterálisok útján történő újratelődését 16 esetben (76%) észleltük, az újratelt érszegmensek döntő hányadát a térdtől distalisan futó ATA (20%), ATP (30%), AF (23%) és ADP (13%) tették ki. Az elváltozást áthidaló 1mm-nél nagyobb kollaterálisokat megszámlálva $7,68 \pm 2,73$ átlagértéket kaptunk, 11 esetben (52%) a kollaterálisok száma meghaladta a 10-et („kollaterális seprű”). A 44 érintett végtagból összesen 9 esetben (20,4%) volt felső végtagi érbántalom, 6 esetben (az érintett felső végtagok 66%-nál) készült arteriográfia. Valamennyi esetben az érváltozás típusa okklúzió volt. Összesen 11 érszegmensen észleltünk elzáródást, ezek százalékos megoszlása az alábbi: AU 45%, AR 9%, Aa. dig. propr. 36%, A. interossea 9%. Újratelődés az esetek 50%-ban volt megfigyelhető, a kollaterálisok számának átlaga $4 \pm 0,89$, 10 fölötti kollaterálisszámot egyetlen esetben sem találtunk.

A fent leírt adatoknak a betegek klinikai stádiuma szerinti feldolgozását a 3. és 4. táblázatban tüntettük fel.

3. táblázat. *A hemodinamikai és morfológiai elváltozások stádiumok szerinti feldolgoása az érintett alsó végtagok szintjén.*

Alsó végtag stádium	Nr.	Doppler-index átlag	Elváltozás típusa	Lokalizáció	Distalis újratöltődés	Kollaterális szám
I.	–	–	–	–	–	–
II.	14	0,57±0,30	85,7% okklúzió	30,3% ATA 24,2%ATP 76,9% 2,3 érbetegség	92,8% +	7,3±2,5
III.	3	0,23±0,11	100% okklúzió	40% AP	66,6% +	7,6±4,04
IV.	6	0,26±0,19	100% okklúzió	26,6% ATA 26,6% ATP 83,3% 2,3 érbetegség	16,6% +	6±2,5

4. táblázat. *A hemodinamikai és morfológiai elváltozások stádiumok szerinti feldolgoása az érintett felső végtagok szintjén.*

Felső végtag stádium	Nr.	Doppler-index átlag	Elváltozás típusa	Lokalizáció	Distalis újratöltődés	Kollaterális szám
I.	1	1	–	aa. digit	100%	2
II.	8	0,8±0,19	100% okklúzió	57% AU	37,5% +	3,5±0,5
III.	–	–	–	–	–	–
IV.	2	0,8±0,19	100% okklúzió	33,3% AU 33,3% AR 33,3% aa.digit 100% 3 érbetegség	100% +	5

Haemorrhologiai paraméterek átlagértékei a Buerger-kóros betegcsoportban: vérviszkozitás 44,78 cp (normál érték: 25–30 cp), hematokrit 40,7% (N: 45%), fibrinogen 445 mg% (N: 350 mg%), trombocitaszám: 252 791 (N: 350 000), leukocitaszám 6720 (N: 10 000). 8 beteg esetében (32%) IIA típusú fordult elő, 1 esetben (4%) IIB típusú, míg 2 (8%) esetben IV-es típusú dyslipidaemia volt jelen. 5 beteg esetében (20%) microalbumiuriát találtunk.

A lézer-Doppler áramlásmérés átlagértékeit stádiumok és végtagok szerint lebontva az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat. A lézer-Doppler áramlásmérés eredményeinek átlagértékei.

St	Alapáramlás (mV)		RHE				Vasomotion		Cold (↓%)
			PF (↑%)		TPF (sec)		(nr/min)		
	FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV	
II.	134±95	83±81	138±35	127±33	7±3	32	7±1	2,5	49±15
IV.	109±28	31±16	130±9	178±158	3±1	60±26	5±1	4±1	63±30
I.	131		155		3		6		
III.		33±24		76±65		99±57		3	
Átlag össz beteg	127±72	52±38	137±27	127±101	7±5	54±40	6±1	4±2	50±17

RHE: reaktív hyperaemia; PF: peak flow; TPF: time to peak flow

A capillaris endothel funkció megítélése céljából iontoforézis módszerrel a bőrbe juttatott acetil-kolin és nitroprusszid-Na által kiváltott érreaktivitást követtük minden vizsgált egyén esetében bal alkar azonos régiójában, kontrollfiziológias sóoldat által kiváltott reakcióval összevetve. Ezen vizsgálatok eredményeit az alábbi táblázatban tüntettük fel, regisztrálva az alapáramlás százalékos növekedését az alkalmazott farmakonok hatására. A fiziológias sóoldatot kontrollként használtuk. A Buerger-kóros betegek (B) adatait összevetettük az egészséges (E) kontrollcsoport eredményeivel.

6. táblázat. Az iontoforézis módszerrel végzett vizsgálatok eredményei Buerger-kórban.

Alkalmazott anyag	1mA		2mA	
	E (%)	B(%)	E(%)	B(%)
Fiziológias sóoldat	2,9	4,3	5,4	7,0
Acetil-kolin	27,7	8,3	68,8	24,5
Nitroprusszid-Na	42,1	28,9	78,4	69,2

E: egészséges; B: beteg

A Buerger-kóros betegek *rizikótényezőit*, egyéb társbetegségeit, illetve az EKG-görbe értékelését a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat. *A Buerger-kóros betegek rizikóstatusának összefoglalása.*

Nr.	Név	Dohányzás	Dyslipidaemia	DM	HTA	Egyéb társbetegség	EKG
1.	B. J.	+	-	-	-	-	N
2.	B. D.	+	+	-	-	Kolecisztektómia	Subend. lat isch
3.	B. V.	+	-	-	-	-	N
4.	B. T.	+	-	-	-	Hepatitis HCV	N
5.	B. V. V.	+	-	-	-	-	Subepicard isch. lat
6.	B. S.	+	+	-	-	-	N
7.	C. I.	+	-	-	-	Ulcus duodeni	N
8.	C. S.	+	-	-	-	ISZB	
9.	C. C.	+	-	-	-	-	N
10.	D. M.						
11.	D. CS.	+	-	-	-	-	N
12.	D. M.	+	+	-	+	HTA, ISZB	Subepicard isch ant-lat, BKH
13.	G. L.	+	+	-	-	Obesitas, ulcus duodeni, hiperurikaemia	N
14.	GY. I.	+	-	-	-	-	N
15.	I. V.	+	+	-	-	Thalasemia minor, PVM	ESV izol.
16.	J. A.	+	-	-	-	-	-
17.	J. S.	+	+	-	-	Chr. Tox. Hepatopathia	N
18.	K. D.	+	+	-	-	-	N
19.	L. F.	+	-	-	-	-	N
20.	M. I.	+	+	-	-	-	N
21.	M. J.	+	+	-	-	-	N
22.	S. I.	+	+	-	-	-	N
23.	SZ. GY.	+	+	-	-	Osteomyelitis posztamputáció	N
24.	T. CS.	+	-	-	-	Hypothenar hammer	N
25.	V. V.	+	-	-	-	-	N
%		96	44	-	4		16 patológiás

Sclerodermia

A csoportot képező betegek életkorát, a diagnózist, a stádiumok szerinti megoszlást a 8. táblázatban tüntettük fel:

8. táblázat. *A sclerodermiás csoport betegeinek adatai.*

Nr.	Név	Év	Nem	Dg.
1.	C. C.	52	N	Sclerodermia
2.	C. M.	43	N	Sclerodermia
3.	L. E.	56	N	Sclerodermia
4.	P. I.	56	N	Sclerodermia
5.	P. E.	75	N	Sclerodermia
6.	S. M.	49	N	Sclerodermia
7.	SZ. M.	53	N	Sclerodermia
8.	T. D.	46	N	Sclerodermia
9.	T. L.	69	F	Sclerodermia
10.	P. A.	54	N	Sclerodermia
11.	K. M.	56	N	Sclerodermia
12.	P. K.	55	N	Sclerodermia

N: nő; F: férfi

A betegek átlagéletkora 55,33 év, a betegek nemek szerinti megoszlása 11 nő (91,6%) és 1 férfi.

A macrovasculatura jellemzői: a CW Dopplerrel meghatározott Doppler-index valamennyi esetben 1,0, jelezvén a distalis digitális artériák érintettségét.

Haemorrheologiai paraméterek átlagértékei a sclerodermiás betegcsoportban: vérviszkozitás 46 cp (normál érték: 25–35 cp), hematokrit 36% (N: 45%), fibrinogen 360 mg% (N: 350 mg%), trombocitaszám: 210 000 (N: 350 000), leukocitaszám 5480 (N: 10 000). 4 beteg esetében (33%) hipokróm anémia volt kimutatható.

A lézer-Doppler áramlásmérés átlagértékeit a sclerodermiás csoport esetében a 9. táblázat foglalja össze.

9. táblázat. Lézer-Doppler átlagértékek a sclerodermiás csoportban.

Nr.	Név	Alapáramlás (mV)		RHE				Vasomotion (nr/min)		Cold (↓%)
				PF (↑%)		TPF (sec)		FV	AV	
		FV	AV	FV	AV	FV	AV			
1.	C. C.	250	132	156	181	2	3	6	5	77
2.	C. M.	13	71	323	242	20	14	6	3	43
3.	L. E.	104	80	134	141	3	30	7	6	39
4.	P. I.	45	116	146	163	16	10	3	6	27
5.	P. E.	94	46	252	276	4	8	5	4	63
6.	S. M.	217	114	109	162	3	3	6	5	39
7.	SZ. M.	154	126	137	156	4	6	8	7	72
8.	T. D.	46	72	236	158	15	10	4	8	21
9.	T. L.	66	124	112	127	62	90	2	3	52
10.	P. A.	102	86	152	164	8	11	8	6	62
11.	K. M.	136	98	130	158	8	23	7	9	74
12.	P. K.	110	122	142	172	12	16	6	8	56
	átlag, sd.	111 ±69	98±27	169 ±65	166 ±30	9±7	13±8	5±1	5±1	54±17

A sclerodermiás betegek *rizikótényezőit*, egyéb társbetegégeit, illetve az EKG-görbe értékelését az alábbi táblázat foglalja össze:

10. táblázat. A sclerodermiás betegek rizikóstatusának összefoglalása.

Nr.	Név	Dohányzás	Dyslipidaemia	DM	HTA	Egyéb társbetegség	EKG
1.	C. C.	–	–	–	–	–	N
2.	C. M.	–	–	–	–	–	N
3.	L. E.	–	–	–	+	ISZB, conjunctivitis sicca	Lapos T inf
4.	P. I.						
5.	P. E.	–	–	–	–	Microolithiasis ren., Myosistis, Osteoporosis	N
6.	S. M.	–	–	–	–	–	N
7.	SZ. M.	–	–	–	–	Pulm fibrosis Chr hepatitis	Sin tachycardia, lapos T
8.	T. D.	–	–	–	–		

9.	T. L.	+	-	-	-	porfíria cutanea tarda	N
10.	P. A.	-	-	-	-	-	N
11.	K. M.	+	-	-	-	-	N
12.	P. K.	-	-	-	-	-	N
	%	16,6	-	-	-		16,6

Az alábbi táblázatokban összehasonlítjuk a Buerger-kóros, sclerodermiás betegek, valamint az egészséges kontrollcsoport mikrocirkulációra, életkorra, nemek szerinti megoszlásra és a rizikóstátusra vonatkozó adatait.

11. táblázat. A különböző csoportok adatainak összehasonlítása.

Beteg- csoport	Év	Nemek szerinti megoszlás		Rizikóstátus (%)				
		F	N	Dohány	HLP	HTA	ISZB	DM/IGT
TAO	42,8	92%	8%	96	44	4	16	-
Scleroder- mia	55,4	21,2%	88,8%	22	11	11	-	-
Egész- séges	26,2	62%	38%	-	-	-	-	-

12. táblázat. A lézer-Doppler vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása.

Csoport	Alapáramlás		RHE				Vasomotion		Cold-teszt	
			PF (%)		TPF (sec)					
	FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV	%	Pathol (%)
TAO	127	52	137	127	7,3	54	6,4	4	50,13	92
Scleroderm.	109	97	178	167	14	19	5,2	5,2	51	77
Egészséges	211	139	204	178	4,2	5,7	8,2	7,1	27	4

5. Megbeszélés

A *Buerger-kór* a férfiak betegsége. Vizsgálatunkban, más felmérésekkel összhangban a betegek életkora a 40-es évek felé tolódott, több mint fele a II-es klinikai stádiumba volt besorolható. 6 beteg (24%) esetében észleltünk üszkösödést (IV-es stádium), 2 betegnél a felső végtag szintjén (1. ábra).

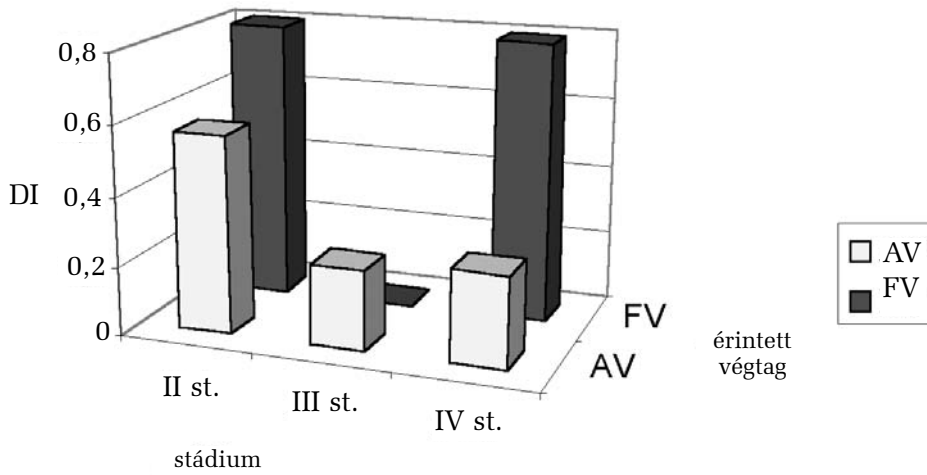


1. ábra. Digitális gangrénák Buerger-kórban

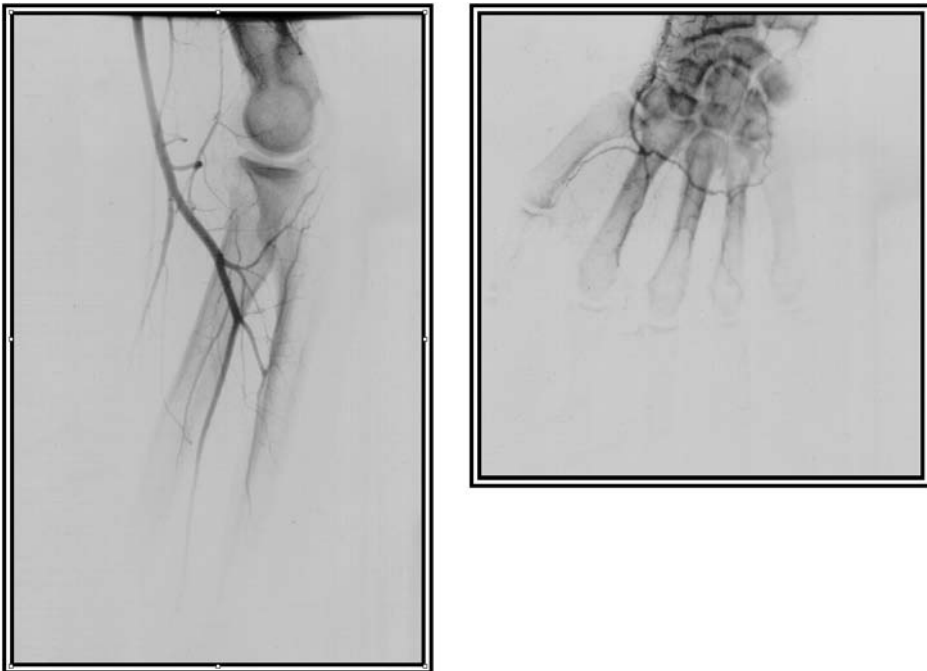
Az esetek majdnem egyharmadában a Buerger-kór atherosclerosisral társult, ezek az egyének valamennyien 40 év fölöttiek voltak. Ez a megfigyelés felveti a Buerger-kórban esetlegesen jelen lévő endothel diszfunkció inductív hatását az atherogenezis folyamatokban, amely az atherosclerosis primær prevencióját tenné szükségessé a thrombangitiszes betegeknél. Ami az érbántalom végtagi lokalizációját illeti, leggyakrabban az alsó végtag önmagában, illetve a felső végtaggal társulva érintett (52% + 40%), a csak felső végtagi lokalizáció ritka, ugyanakkor jóval gyakoribb a kétoldali érintettség (72%). A Papa–Adar-score klinikai értékét vizsgálva azt hasznosnak találtuk (átlagérték 4,7), azzal a kitételrel, hogy az alacsony (3-nál kisebb) pontszám nem zárja ki a Buerger-kórt, ha ez atherosclerosisral társul.

A nagyerek hemodinamikai állapotát jelző Doppler-index átlagértéke csak a beteg végtagokat figyelembe véve a felső végtag esetén szignifikánsan nagyobbak mutatkoztak, mint az alsó végtagon, és ez klinikai stádiumokra lebontva is érvényes (1. grafikon). Ily módon a Doppler-index inkább az alsó végtagok esetén prognosztikai értékű.

Az érintett végtagok angiográfiás jellemzőit vizsgálva, az esetek döntő többségénél mind a felső, mind az alsó végtagok esetében a trombotikus okklúzió volt az elváltozás típusa (2., 3. ábra).



1. grafikon. A Doppler-index átlagértékei stádiumok szerint.



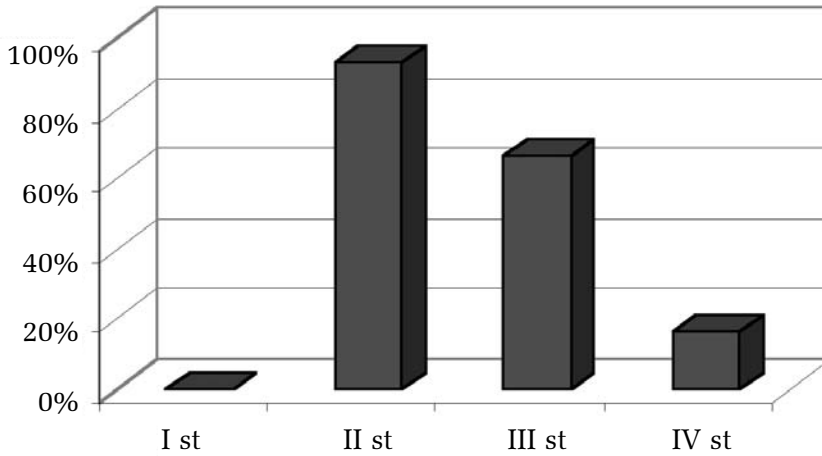
2. ábra. Felső végtagi angiográfia: az A. radialis és az A. ulnaris thromboticus elzáródása.



3. ábra. Alsó végtagi angiográfia: A. poplitea okklúzió.

Ahol stenosiszt észleltünk, azt atheromas plaque okozta a kevert kórfarmákban. Ami az érintett különböző érszegmensek megoszlását illeti, alsó végtag esetén döntően a lábszári erek betegedtek meg (A. tibialis anterior, A. tibialis posterior, A. fibularis), felső végtagnál pedig elsősorban az A. ulnaris és az Aa. digitales palmares propriék. Mindezeket stádiumok szerint vizsgálva azt találtuk, hogy az alsó végtag esetében a III-as és IV-es stádiumban levő betegeknél nagy arányban az A. politea és/vagy a lábszár 2., illetve 3. érének bántalma volt tapasztalható. Ugyanígy a felső végtagnál a IV-es stádiumban minden esetben három érbetegséget észleltünk. Az okklúziótól distalisán elhelyezkedő egy vagy több főérszakasz kollaterálisok útján történő újratelődését elemezve, és mind ezt stádiumokra lebontva jelentős különbséget észleltünk az alsó végtag esetén: minél súlyosabb klinikai stádiumban van a beteg, annál ritkább a distalis újratelődés (2. grafikon).

Az elzáródásokat áthidaló 1 mm-nél nagyobb kollaterálisokat megszámlálva és összevetve a beteg stádiumával, az alsó végtag esetében a II-es Fontaine-stádiumban gyakori volt a 10-nél nagyobb kollaterális szám, létrehozva az általunk kollaterális „seprű”-nek elnevezett jellegzetes



2. grafikon. Alsó végtagi distalis újratelődés stádiumok szerint.



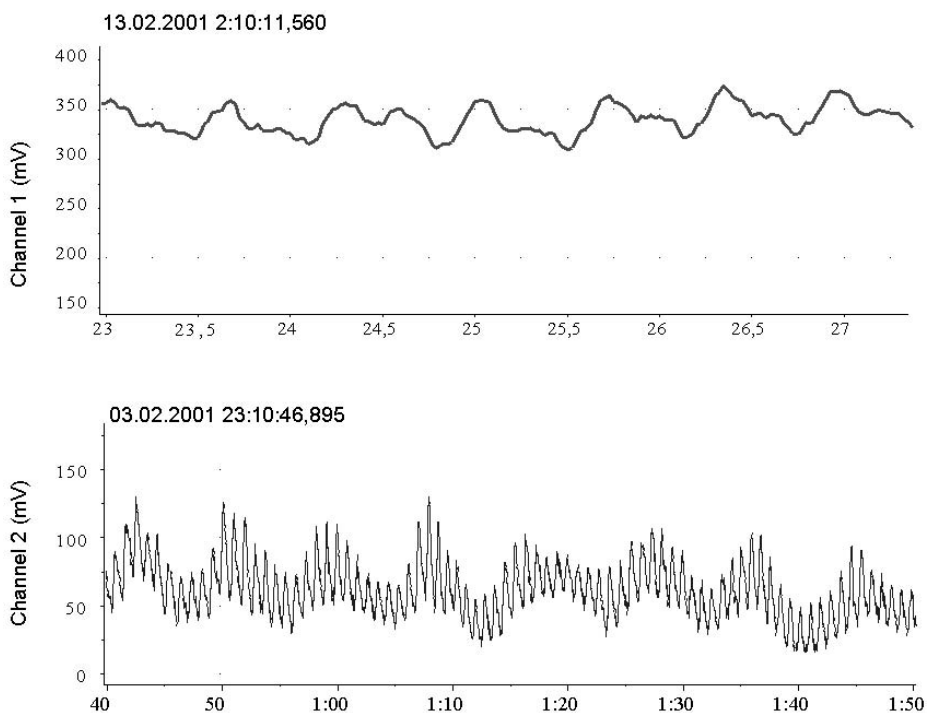
4. ábra. Alsó végtagi angiográfia, A. poplitea okklúzió és a jellegzetes kollaterális „seprű”.

képet (4. ábra). A súlyosabb stádiumokban arányosan csökkent a kollaterális szám. A felső végtagok esetében ilyen összefüggést nem találtunk.

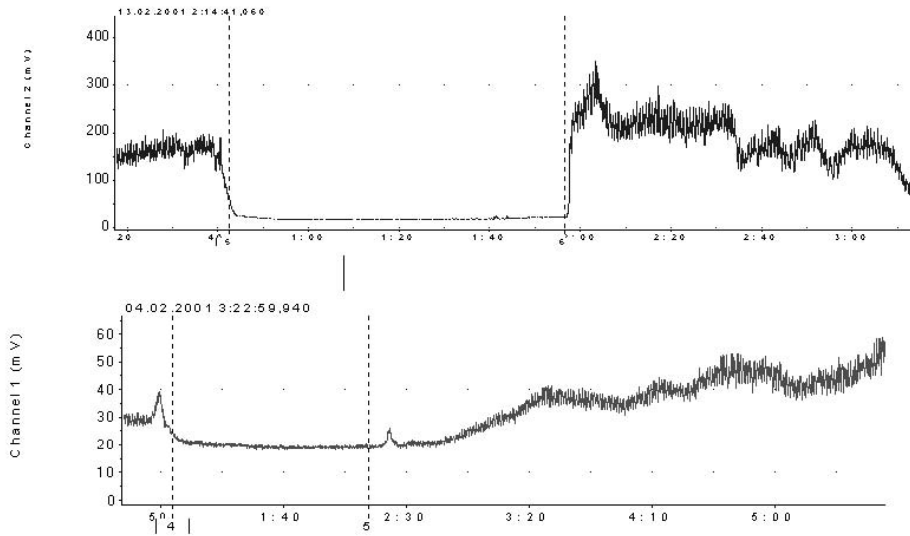
A leírtak alapján elmondható, hogy az angiográfia invazivitása ellenére haszonnal alkalmazható a Buerger-kór a diagnózisának felállításában, valamint a betegség prognosztizálásában egyaránt. A perkután artéria punkció minimál invazív eljárás, a kontrasztanyag allergia pedig jó anamnéziszfelvétellel, illetve megfelelő előkezeléssel biztonságosan kiküszöbölhető. A fájdalmat, amely nem több tíz másodpercnél, előzetes pszihés és gyógyszeres befolyásolással a betegek jól viselték.

A haemorrheologiai paramétereket elemezve a vérvizkozitás és fibrinogénszint átlagértéke meghaladta a normális felső határát, amely hipervizkozitás-szindróma és fokozott trombotikus állapot jelenlétére utal a Buerger-kóros betegeknél.

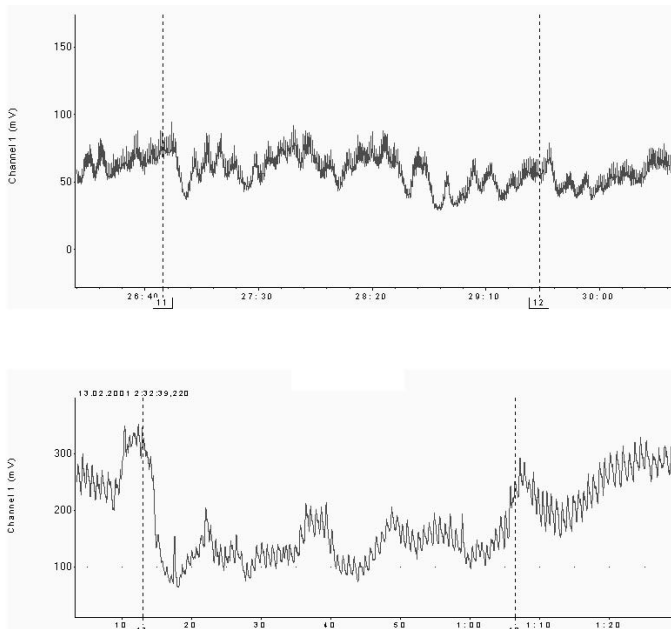
A lézer-Doppler áramlásmérés és a különböző provokációs tesztek adatai szerint az alsó végtagi mikrocirkuláció a klinikai stádium súlyosbodásával arányosan romlik (5–7. ábra).



5. ábra. Lézer-Doppler áramlásmérés – alapáramlás-görbe: pulzushullám (felső görbe); „vasomotion” hullámok (alsó görbe) egészséges egyénnél.

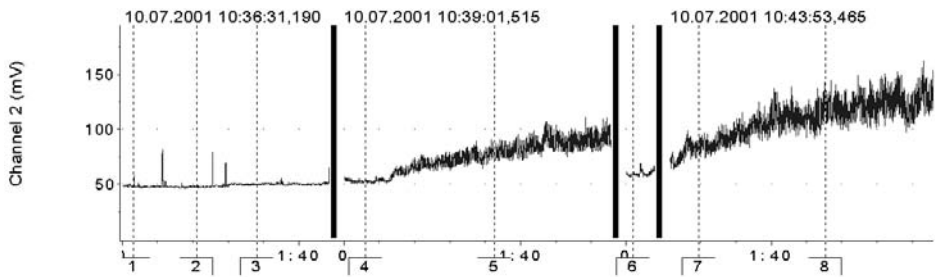


6. ábra. *Reaktív hiperémiateszt egészséges végtagon (felső görbe); csökkent alapáramlás és kóros reaktív hiperémiateszt beteg alsó végtagon (alsó görbe).*

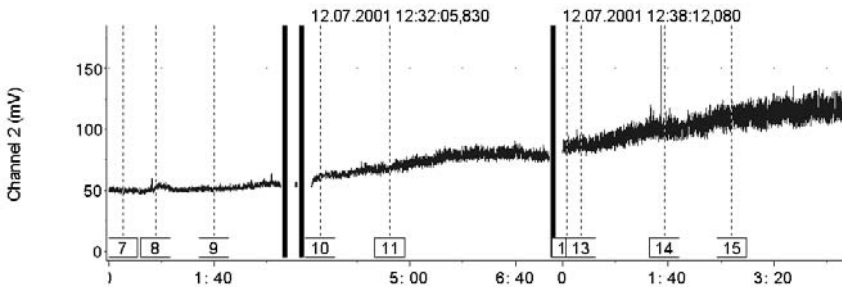


7. ábra. *Cold-teszt – egészséges egyén (felső görbe), illetve beteg (alsó görbe) esetében.*

Ugyanez nem tapasztalható a felső végtag esetében, amely jobb áramlási rezerv jelenlétét jelzi ezen a szinten. A Cold-tesztet elvégezve azt tapasztaltuk, hogy a betegek 92%-ánál a válasz pathológiás, ami fokozott hidegérzékenységet és vasospasmusra való hajlamot bizonyít a Bueger-kóros betegeknél. A kapilláris endothelfunkció iontoforézis módszerrel történő vizsgálata azt mutatta, hogy az acetil-kolin által kiváltott endothelfüggő vazodiláció a betegcsoportban szignifikánsan ($p=0,01$) kisebb mértékű, mint az egészséges kontrollcsoportban, ugyanakkor az endotheltől független, közvetlen vazodilációt okozó nitroprusszid-Na hasonló hatású volt mindkét csoportban. Mindez a thrombangitises betegek endothel diszfunkcióját bizonyítja (8. 9. ábra és 3. grafikon).



8. ábra. Lézer-Doppler áramlásváltozás iontoforézissel bejuttatott farmakonok hatására (első rész fiziológias sóoldat, második rész acetil-kolin, harmadik rész nitroprusszid-Na esetében) egészséges egyénnél.

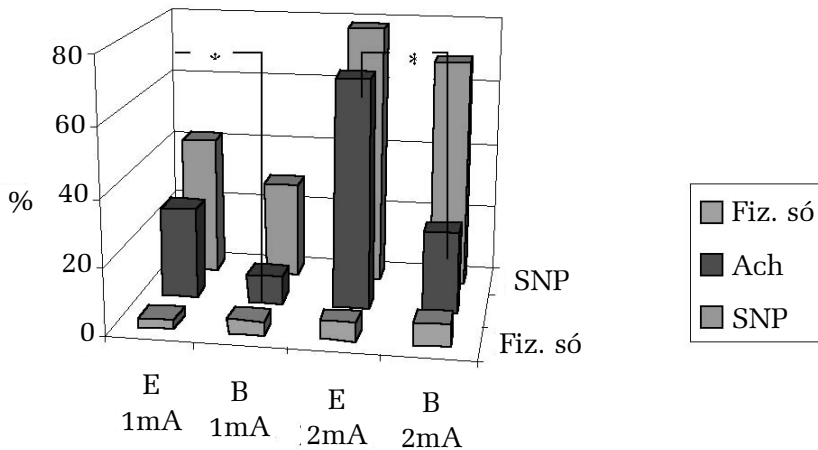


9. ábra. Lézer-Doppler áramlásváltozás iontoforézissel bejuttatott farmakonok hatására (első rész fiziológias sóoldat, második rész acetil-kolin, harmadik rész nitroprusszid-Na esetében) thromboangitises betegnél.

A rizikótényezőket vizsgálva megállapítható, hogy a betegek 96%-a dohányos, 44%-a dyslipoidaemiás (elsősorban a kevert formában: TAO+ASO). Az esetek 16%-ban találtunk kóros EKG-elváltozást.

A *sclerodermia* elsősorban a középkorú nők betegsége. Az összes vizsgált esetben a Doppler-index 1 volt, mivel a macrovasculatura szintjén csak az ujjak erei érintettek (*Aa. digitales palmares propriae*), amely magyarázza a 77%-ban jelen levő Raynaud-szindróma előfordulását és az ennek megfelelő Cold-teszt pozitivitást (10. ábra).

Ennél a betegcsoportnál is jelen volt a hiperviszkozitás-szindróma (magas vérvizkozitás átlagérték), a fibrinogenszintet viszont normálisnak találtuk.



* $p < 0,01$

3. grafikon. Az endothel diszfunkció vizsgálata. Fiz. só: fiziológias sóoldat; Ach: acetil-kolin; SNP: nitroprussid-Na.



10. ábra. Cold-teszt pozitívitás sclerodermiában.

A mikrocirkulációt vizsgálva megfigyelhető, hogy a sclerodermiás csoportban az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva mind a felső, mind az alsó végtagokban csökkent az alapáramlás, illetve a provokációs próbákra adott válasz kóros, azt jelezve, hogy ebben a betegségben generalizált mikrocirkulációs zavar van jelen. Összehasonlítva ezeket az adatokat a Buerger-kóros csoporttal, megfigyelhető, hogy ez utóbbi esetében az alsó végtagi hajszáleres keringési bántalom kifejezettebb, jóllehet az endothel diszfunkció – amint már említettük – itt is fellelhető. A sclerodermiás betegek esetében nem találtuk a cardiovascularis rizikófaktorok magas arányú előfordulását.

6. Összefoglaló

Vizsgálatunkban Buerger-kórban és sclerodermiában szenvedő betegek angiológiai státusának komplex felmérését végeztük el. Elsőként a macrovasculaturát elemeztük Doppler-készülékkel, illetve angiográfiával. Ezt követően a haemorrheologiai paramétereket, valamint az atherogen rizikófaktorok előfordulását vizsgáltuk. Végezetül a bőr mikrocirkulációjának és a kapilláris endothelfunkciónak lézer-Doppleres és iontoforézises tanulmányozása történt meg. A két kórképben talált eredményeket összehasonlítottuk egymással. Az általunk alkalmazott lépcsőzetes diagnosztika hasznos volt e két betegségben egyaránt fellelhető érbántalom jellemzésére, a klinikai súlyossági fokozatok felmérésére, a betegség prognosztizálására és a potenciális terápiás lehetőségeket lehetővé tevő patogenetikai kulcspontok felfedésére.

SZAKIRODALOM

- ABRAMSON, D. I. (ed.)
1973 *Vascular disorders of the extremities*. London, Medical Department
- BOLLINGER, A. et alii
Thromboangiitis obliterans diagnosis and therapy in light of new immunological findings. *Schweiz Med. Wochenschr.* 59. 109. 537–543
- DIEHM, C.–STAMMLER, F.
1996 Thromboangiitis obliterans (Buerger-syndroma). Klinik, diagnostik und therapie. *Dtsch Med Wschr* 121. 1543–1548.
- MESKÓ Éva–FARSANG Csaba–PÉCSVÁRADY Zsolt (szerk.)
1999 *Belgyógyászati angiológia*. Budapest, Medintel Könyvkiadó
- OLIN, J. W. et alii
1990 The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 82. (suppl. IV.) IV. 3–IV. 8
- PAPA, M. Z.–ADAR, R. (eds.)
1993 *Vascular Medicine*. Israel, Elsevier Science
- SZEGEDI GYULA–ZEHER MARGIT–BAKÓ GYULA (szerk.)
1999 *Klinikai immunológia*. Budapest, Springer Orvosi Kiadó

AZ AGYALAPI VERŐERES RENDSZER FELEPÍTÉSE ÉS VÉRHOZAM-SZABÁLYOZÓ SZEREPE NORMÁLIS ÉS KÓROS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

1. Bevezetés

A központi idegrendszer a legélnkebb anyagforgalmú szerv, tömegéhez képest a legmagasabb oxigén- és tápanyagigénnyel. Az agy anyagcserejének alapvető jellegzetessége az, hogy az idegsejtek nem képesek sem oxigént, sem tápanyagokat tartalékolni. Ugyanakkor az anyagcsere során képződő bomlástermékek mennyisége tetemes, és ezeknek gyors eltávolítása létfontosságú mérgező hatásuk kiküszöbölése érdekében. Lévén hogy az agy anyagforgalma kizárólag a vér útján valósul meg, ezen jellegzetességek tükröződnek az agy vérellátásában is. A központi idegrendszer megbetegedéseinek mintegy fele a vérellátás csökkenése miatt lép fel, amikor is a keringési elégtelenség az elsődleges, az oki tényező. Ezt kiegészíti azon szervi idegbetegségek sora, amelyeknél a vérellátás károsodása másodlagos, következményes.

A központi idegrendszer vérellátása a koponyaüregbe behatoló verőerek, az agy belsejében található vérérhálózat és a kilépő gyűjtőerek alakja és működési épségétől függ. Ugyanakkor nem elhanyagolható az agyban székelő és annak saját vérellátását szabályozó mechanizmusok, valamint az egész szervezetet érintő általános farmakológiai belső környezet hatása sem. Az agy verőeres rendszerének alakja alapvetően meghatározza a benne átfolyó vér mennyiségét, eloszlását és irányát. Ezen belül is kiemelt szerep jut az agyalapi verőeres körnek, amely a különböző forrásokból származó befolyó vért először összesíti, majd valósággal elosztja az egyes előagyi és köztiagyi képletek között. Ezzel szemben az agytörzs és a kisagy vérellátása a verőeres kört megelőző érszakaszokból valósul meg, értelemszerűen más helyi szabályozómechanizmusok hatása alatt.

2. A koponyaúri verőeres rendszer általános alaktani vonásai

Az anatómiában ismert az a tény, hogy az agyalap verőerei roppant alaktani változatosságot mutatnak az összetevők jelenlétét, számát, hosszát, elágazási és egyesülési szögeit és vastagságát illetően. Örök kérdés marad, hogy az egyes változatok közül melyek tekinthetők normálisaknak, fiziológiasoknak és melyek kórosak. Az egyes kategóriák között a határ rendszerint nem éles. Mi több, olyan morfológiai lehetőségek vannak, amelyek önmagukban még jó vérátáramlást biztosítanak az egész szervezetre értett normális körülmények között, de elégtelenek, ha akár a beáramlási körülmények, akár az agyi vérellátási igények megváltoznak. Ugyanakkor előfordulnak olyan változatok is, amelyek alakjukban nem térnek el kirívóan az ideálistól, de mégis elégtelenül, hibásan vagy kórosan válaszolnak a külső vagy a helyi szabályozófolyamatokra. A morfológiai alkalmazkodás hiánya vagy csökkent volta azt eredményezi, hogy az átáramlás nem követi az anyagcsereigények változását, és ez óhatatlanul kóros folyamatként fog megnyilvánulni.

A magasabb rendű élő szervezetek formájukban sohasem szimmetrikusak. Ez vonatkozik mind a központi idegrendszerre, mind az érhálózatra is. Az aszimmetriát rendszerint működési viszonyok és követelmények hozzák létre, de ugyanilyen lényeges az öröklött meghatározottság is. Az agyi vérellátás kifejlődésének során a legkomolyabb konfliktust az eredményezi, ha bizonyos működési igényhez nem a hozzá funkcionálisan illeszkedő, hanem egy másik alaki megjelenés társul. Ez az összefüggés, nyilvánvaló módon, csak az agyi keringési elégtelenség kialakulása után mutatható ki. Ennél gyakoribb az a helyzet, amikor az agyállomány egy genetikailag előre meghatározott vascularis minta által megszabott lehetőségeknek megfelelően alakul ki.

Az egyedüli idegsejtektől eltérően az idegszövet neuronális összetevője nem rendelkezik globális értelemben vett plaszticitási képességekkel, lévén hogy az idegsejtek nem képesek osztódni. Ezzel szemben a kisebb agyi erek bizonyos körülmények között fejlődni, burjánzani vagy visszafejlődni képesek. Nem vonatkozik ez a típusú morfológiai plaszticitás a nagyobb verőerekre. Az agyi parenchymába ágyazott kisebb artériák megszaporodása nagyobb vértérfogat elvezetését teszi lehetővé, és ez már befolyásolja az agyalapi verőeres körben levő nyomási és áramlási viszonyokat.

A központi idegrendszer verőerei végág típusúak, azaz nem anasztomotálnak funkcionálisan számottevő mértékben egymással. Jelentős artériás közlekedések csupán az agyalapi verőeres körben és az azt megelőző szakaszon alakulnak ki. Éppen ezen közlekedések alaki és mennyiségi jellemzői azok, amelyek meghatározzák a verőeres kör szelep jellegű működését.

3. A koponyaűri verőeres rendszer fő összetevői

A kérdés tanulmányozása igazolható módon már az ókorban elkezdődött. Többé-kevésbé pontos leírások után Leonardo da Vinci anatómiai tábláin helyes viszonyaikban ábrázolja az agyi ereket. A modern anatómia atyja, Andreas Vesalius leíró anatómiai munkáiban kitér a koponyaűrben található erekre is. Ő volt az, aki megsejtette az anasztomotikus kör szelep jellegét és *rete mirabile* névvel jelölte. A téma első, valóban rendszeres tárgyalását Thomas Willis adta 1664-ben, a *Cerebri Anatome* című monográfiájában. Az ő neve után említik az általa *circulus arteriosus cerebri*nek nevezett agyalapi verőeres kört Willis-féle sokszögeként. A verőeres kör parenchymába hatoló ágainak tanulmányozása napjainkban is folyik.

Általában, leíró anatómiai szempontból az agyi verőeres rendszer három szintre osztható. Kezdeti, vertikális részét a koponyaüregbe behatoló négy nagy artéria képezi. A második szintet a szóban forgó négy verőér között vízszintes síkban létrejövő anasztomózisok hozzák létre. A harmadik szinten az anasztomotikus kör függőleges irányú elfolyása található.

Lényeges leszögezni, hogy noha a szerveződési elvek minden esetben alapvetően azonosak, az anasztomotikus szinten az összeköttetések igen változatos módon jönnek létre. Ugyanakkor a rendszert képző elemek hosszát és vastagságát tekintve is jelentősek az eltérések.

A koponyaűrbe négy magisztrális verőér hatol be: a jobb és a bal A. carotis interna, valamint a jobb és a bal A. vertebralis. A két A. vertebralis a híd alsó határa közelében egymás felé tart, és egyesülnek az A. basilarisban. Ez egy kb. 35 mm-es szakaszon felhág a híd ventrális felszínén, majd az agykocsányok között szétválik a jobb és a bal A. cerebri posteriorra. Ezek mindegyike kibocsát egy A. communicans posterior (jobb és bal), melyek a maguk rendjén oldalról elhaladnak a hypothalamus mellett, és oldalról beleszájadznak a megfelelő oldali A. carotis interna

koponyaüregi szabad szakaszába. Ezen anasztomotikus pont fölött mindkét A. carotis interna végágaira oszlik: az oldalirányba és felfelé tartó A. cerebri mediára és az előreirányuló A. cerebri anteriorra. A Fissura longitudinalis cerebri mélyén, a Genu corporis callosi alatt a két A. cerebri anterior párhuzamosan halad előre, egymástól mintegy 4 mm-re. Középen, a látóideg-kereszteződés fölött, a két verőér között egy viszonylag fejlett haránt összeköttetés, a páratlan A. communicans anterior zárja a verőeres gyűrűt. Ily módon a Willis-féle poligon kilenc szöglettel rendelkezik (nonagon). Ebben az A. carotis internának elsődlegesen, azaz saját törzsükkel és elsődleges ágaikkal, de az A. vertebralisok csak másodlagosan, azaz másodlagos és harmadlagos ágaikkal vesznek részt.

Tehát az agyalapi verőerek két, jól elkülönülő anasztomotikus rendszert képeznek: a vertebralis törzset és a verőeres gyűrűt. Ez a két anasztomotikus rendszer másodlagosan egymással is anasztomozál. A vertebralis törzs két, egy jobb és egy bal oldali oszlopra támaszkodik. Normális működésű anatómiai változat feltételezi legalább egyik oszlop jelenlétét. A circulus arteriosus három oszlopon nyugszik: egy bal elülső, jobb elülső és a hátulsó. E három oszlopból kettőnek, a két A. carotis internának kötelező módon jelen kell lennie. Összegezve, az agyalapi verőeres rendszer élettelenül összeegyeztethető anatómiai változatai feltételezik legalább három magisztrális artéria jelenlétét a lehetséges négyből, amelyek közül csak egyik A. vertebralis hiányozhat.

Az előagy verőeres vére nem halad át teljes mennyiségében a verőeres gyűrűn. A kisagyhoz haladó A. cerebellaris posterior inferior közvetlenül az azonos oldali A. vertebralisból ered. Ez a két verőér látja el a nyúltagyat is. A híd artériái az A. basilarisból származnak. Ugyanez a páratlan ér adja a jobb és a bal A. cerebellaris posterior inferiort és az A. cerebellaris superiort. A középagy vérellátása igen változatos, részben a vertebralis törzsből, részben pedig az anasztomotikus gyűrűből, az A. cerebri posteriorból és az A. communicans posteriorból ered.

A verőeres anasztomotikus rendszer morfológiai szerepe az, hogy kapcsolatot létesítsen a jobb és a bal, illetve az elülső és a hátulsó magisztrális artériák között. A funkcionális jelentősége viszont abban áll, hogy elossa a vért a kifolyást biztosító verőerek között.

Az intra- és extracranialis verőerek közti anasztomózisok általában nem kifejtettek, funkcionális jelentőségük is kicsi. Az A. lacrimalis, A. otica, az A. trigeminalis, A. hypoglossica, valamint más kisebb verőerek képezik ezt a rendszert, amely nem is mindig szimmetrikus.

4. A koponyaűri verőeres rendszer fejlődése

Noha az emlősök agyi erei között nagy a hasonlóság, az ember, és főleg a felnőtt ember agyi artériáinak szerveződése egy magasabb fejlődési állapotot képvisel. A verőeres rendszer konformációja szoros összefüggést mutat az egyes agyvelői képletek fejlettségi fokával. A Haeckel-féle elv, miszerint az egyedfejlődés felgyorsítva megismételi a törzsfjlődést, ebben az esetben is érvényes.

A Subprimatesek legfejlettebb tagjainak, a ragadozóknak, de a növényevők többségének is közös jellemvonása az, hogy az A. carotis internák sokkal vékonyabbak az A. vertebralisokénál. Ez azt eredményezi, hogy az anasztomotikus rendszer súlypontja caudalis irányba tolódik el. Ilyen esetben az A. communicans posteriorok fejlettsége megközelíti az A. carotis internákét. Ezen felül az A. communicans anterior gyakran hiányzik, vagy az A. cerebralis anteriorok egyesülnek egyetlen közös törzsbe. Ez a felállás nyilvánvaló módon tükrözi azt a tényt, hogy ezen állatok központi idegrendszerében az agytörzs és a köztiagy fejlettsége meghaladja az előagyét, és ezen belül is különösen a palliumét. Ezek a viszonyok megfelelnek a négy hónapos emberi magzatban találhatóaknak. A méhen belüli élet e periódusában elkezdődik a fej és a végtagok mozgása, így ezután a verőeres rendszer további fejlődésében ezek is szerepet játszanak.

A Primatesek, és ezen belül is az emberszabású majmok agyának a vérellátása összetevőiben és azok egymáshoz viszonyított arányaiban is nagyon hasonlít az emberére, különösen az újszülöttére. A felnőtt emberhez képest az a szembeszökő különbség, hogy mind a Primatesek, mind az újszülött esetében az A. communicans posteriorok erősebbek, és a megfelelő A. cerebri posteriorok főleg ezekből táplálkoznak. Ennek megfelelően ebben a fejlődési stádiumban az A. cerebri posteriorok az anasztomotikus gyűrűből erednek. Ilyenkor egy viszonylag jól fejlett, páros A. mesencephalica látja el oldalágaival a középagyat, és beletorkoll a kezdetleges A. cerebri posteriorba, mintegy helyettesítve a későbbi A. cerebri posterior kezdeti szakaszát. Ebben az anasztomózisban a vér folyásának iránya rostro-caudalis. Megfigyelhető tehát, hogy a törzsfjlődés során előbbre lépve, illetve az egyedfejlődés egy magasabb szakaszában az anasztomotikus rendszer súlypontja rostralis irányba tevődik át. Ez érthetővé válik annak a ténynek a tükrében, hogy a főemlősök központi idegrendszerében mennyiségileg is, de minőségileg is az előagy és főleg az agykéreg uralkodik.

Emberben az agy verőérhálózata születés után is tovább fejlődik, de ez inkább csak mennyiségi alakulásban nyilvánul meg. Szembetűnő változás az, hogy az A. mesencephalica kezdeti része kitér és az A. communicans posterior elvékonyodik. Ennek a folyamatnak a során az A. cerebri posterior eredése a *rete mirabilé*ből áthelyeződik a vertebrobasilaris törzsbe. Ez a jelenség azzal magyarázható, hogy emberben az előagyon belül a homloklebeny kiemelt gyarapodási és fejlődési folyamaton megy keresztül, és ennek megfelelően a carotisrendszer közvetítésével érkező vér nagyobb arányban terelődik rostralis irányba.

A koponyaűri artériák kései, felnőttkori módosulásai már nem a törzsfejlődési irányzatok értelmében mennek végbe, hanem a rendszernek a szükségleteknek megfelelő alkalmazkodását képezik. Az adaptáció mértéke különböző lehet, és nem fedezi feltétlenül az igényeket. Továbbá, a kései módosulások egyaránt lehetnek közvetlenül, elsődlegesen patológiás jellegűek vagy másodlagosak, azaz válaszjelenségek valamilyen, az agyállományt elsődlegesen érintő kóros jelenségre. Elsődlegesek az erek specifikus betegségei, mint az érlemezés, gyulladások stb. A működésében sérült eret az agyalapi anasztomotikus kör egy másik összetevője a tágulása folytán helyettesíteni képes. Ugyanakkor az adaptív változások megjelennek, ha kisebb mértékben is, a koponyaűri magisztrális artériáinak a *rete mirabilé*t megelőző szakaszában is. Az agyi parenchima valamely részének hosszas tápanyagigény-csökkenése vagy -növekedése másodlagosan okozza az azt ellátó artéria kitérülését vagy visszafejlődését. Ugyanakkor a működések szabályozása során is kialakulhatnak az erek morfológiájában rögzült állapotok. Nyilvánvalóan a gyakorlatban ezen lehetőségek között igen nehéz különbséget tenni.

5. Az agyalapi verőeres rendszer minőségi és mennyiségi változatai

Anatómiai változatok már a magisztrális erek esetében sem ritkák. Előfordul, hogy az A. carotis interna a nyaki szakaszán hurkokat vet (kincking), akár vadászkiált alakját is felölthetve, ami tetemesen megnöveli az ér hosszát. Az A. basilaris csak ritkán egyenes felfutású, az esetek 25%-ában (Popovicu et alii 1980). Általában S alakú, de ismert fonatszerű, fenesztrált, többszörösen fenesztrált és hosszában sövény által kettéosztott változata is.

A gyakorlatban, a Willis-féle poligonnak az előbbieken vázolt, ideálisnak vagy geometriainak nevezhető felállását viszonylag ritkán lehet tapasztalni. Statisztikai felmérések azt mutatják, hogy már a születéstől a 14 éves életkorig terjedő időszakban is a verőeres gyűrűk csupán 24,11 %-ban szimmetrikusak. Mindegyre megjelennek olyan statisztikák, amelyek felnőttek esetében előforduló eloszlásokat vizsgálnak. Ezeknél a geometriai változat előfordulása 25%-tól 52%-ig terjed, de értékelésük fokozott óvatosságot igényel, mivel ki nem szűrt kóros esetek is szennyeznek az adatokat. Összefoglalóan, Riggs és Rupp (1963), valamint Pascu és Popoviciu (1984) a Willis-féle körnek összesen 24 minőségi változatát írták le. Az esetek 10%-ában a verőeres gyűrű nem zárt (Berkowitz–Moxham 1988). A. Zolog (1994) felhívta a figyelmet arra, hogy az *A. communicans*ok közül egyszerre legtöbb kettő hiányozhat vagy lehet fejletlen.

Meghatározó fontosságú az a tény, hogy nem írtak le olyan esetet, ahol az *A. carotis internának* a *circulus arteriosus*ban részt vevő szakasza hypoplasiás lett volna, akár egyetlen oldalon is. Ehhez hasonlóan nem ismert olyan helyzet sem, ahol az *A. basilaris* morfológiailag fejletlen lenne. Ez azt jelenti, hogy az agyi verőeres rendszer normális és életképes voltának feltétele a normális *A. carotis interna* jelenléte mindkét oldalon az *A. basilarissal* együtt. Ez a változat még abban az esetben is működőképes, ha a vertebrobasilaris rendszer és a *circulus arteriosus* között az anasztomotikus kapcsolat nem számottevő.

Mennyiségileg az egyes összetevők méretei hasonlóképpen nagy szórást mutatnak. Az *A. carotis interna* hossza mintegy 13 cm, kalibere 1,5 és 5 mm között változik. Ez az ér a végső, mintegy 5 mm-es szakaszával vesz részt az artériás sokszögben. A két *A. cerebri media* a kezdeti, mintegy 6 mm-es szakaszával képezi a sokszög egyik oldalát. Az *A. communicans anterior* belvilága 0,1 és 2 mm között van. Igen lényeges, hogy a hossza csupán 2-3 mm, így a vastagsága és a hossza összemérhető nagyságrendű. A lefutása viszont változatos: előfordul többszörös vagy akár fonatszerű változata is. MacCormick és Schochet (1976) szerint a geometriai formától való eltérés az esetek 50%-ában megfigyelhető. Az *A. communicans posterior* hasonlóan vékony, 0,1–3 mm, de hossza kb. 10 mm. Ez az ér mutat a legnagyobb variabilitást mind a jelenlétét, mind a hosszát és a kaliberét tekintve. Az *A. vertebralisok* átlag 25 cm hosszúak, üregük átmérője 6 mm. Immár klasszikus anatómiai adat (Stopford 1916), hogy 14,7 %-ban a bal *A. vertebralis* fejlettebb, mint a jobb oldali, sőt, ez utóbbi mintegy 3%-ban teljesen hiányzik is (Kaplan–Ford 1966). Krayenbühl és Yasargil (1965) az *A. vertebralisok* egyenlőtlenségének arányát még

magasabbnak, 74%-nak találta. Az A. basilaris átlagos hossza 35 mm, belvilága az elágazásánál mintegy 4,5 mm. Ez a verőér a kezdetén sokkal vastagabb, de amint számos oldalágát kibocsátja, folyamatosan vékonyodik. Alapvető jelenség, hogy az A. basilaris mindig jelen van, még abban az esetben is, ha részvétele a verőeres kör alkotásához nem járul hozzá funkcionális szempontból számottevő mértékben. Ez utóbbi eset gyakoriságát Lippert (1985) 5%-ra becsüli. Az A. cerebri posterior mintegy 8 mm-es hosszúságú szakaszával vesz részt a verőeres gyűrű alkotásában.

Az agyalapi verőeres gyűrű szimmetriájának kérdésköre összesíti a minőségi és a mennyiségi változékonyságot. Baniás-Palaghiță (1998) vizsgálatai szerint az aszimmetria 33%-ban az A. communicans posterior, 27%-ban az A. cerebri posterior, 21%-ban az A. cerebri anterior és 18%-ban az A. carotis interna számlájára írható. Nyilvánvalóan, a páratlan A. communicans anterior nem jön számításba a szimmetria kérdésében. Nőknél a Willis-féle kör számottevően hosszabb, mint férfiaknál, de sokkal nagyobb változékonyságot mutat. Ugyanakkor a gyűrű jobb oldalát alkotó artériás szakaszok hosszainak összege nagyobb, mint bal oldalon. A minőségi, azaz jelenléti változatok viszont jobb oldalon gyakoribbak. Nőknél a verőeres gyűrű gyakrabban aszimmetrikus, mint a férfiaknál.

Kiszámolható, hogy férfiaknál az artériás kört alkotó elemek kalibrének összege szignifikánsan nagyobb, mint a nőknél. Ennek az aszimmetriája a bal oldal számlájára írható, ugyanis ennek a félnek nagyobb a változékonysága.

6. A morfometria hibaforrásai

Azok a hibák, melyek ehhez a valós állapothoz képest kisebb-nagyobb eltéréseket, torzulásokat okozhatnak, a vizsgált populáció inhomogén voltából, a preparálási módszerből és a mérések kivitelezéséből származnak. A mért számadatok értékelésekor óvatosságra int az a tény, hogy a normális egészséges, az egészséges adaptált és a patológiás állapot között morfológiailag alig lehet éles határokat húzni. Az erek örökölhetőségének ismeretében nem zárható ki az sem, hogy valamely vidéken egy populációban domináns egy bizonyos érmintázat. Az anatómiai preparálási módszerek elkerülhetelen módon elváltozásokat okoznak a vizsgált anyagban. Markáns példa erre az a jól ismert tény, hogy szinte minden rögzítőszer, így a formaldehides oldat is összezsugorítja a szerveket és

szöveteket. Mi több, a halál utáni állapot nem feltétlenül egyezik az élő, élettani szerepét aktív összeszűküléssel vagy kitágulással betöltő szervvel. A mérések kivitelezését tekintve lényeges, hogy azok nagyító segítségével történjenek az érszakaszok hossza esetében, míg az erek belső átmérőjét kizárólag csak mikroszkóp alatt lehet megítélni. Ezek a megfontolások oda vezetnek, hogy különböző statisztikai felmérések adatait nem lehet kritika nélkül összevetni, sőt egyazon tanulmány esetében is ésszerűen kell kezelni.

7. Az agyalapi verőeres rendszer alakjának működési vonatkozásai

Alapvető jelentőségű az a tény, hogy az agyi verőeres rendszer működését annak alaki sajátosságai szabják meg azáltal, hogy szigorú határok közé szorítják a vérátáramlást és szabályozási lehetőségeket.

Az agytörzs és a kisagy az artériás vérét tipikusan a vertebrobasilaris törzsből kapja. A vér keringésének iránya fiziológiás esetben lentről felfelé mutat, és a véráram az A. cerebri posteriorban végződik.

Az agyféltekék elülső részét a megfelelő A. carotis interna látja el, így a verőeres körben a véráram előre és felfelé irányul.

Az előbbiekből következően a geometriai (ideális) esetben az A. communicansok végpontjai között nincs hidrosztatikus nyomáskülönbség, ezért számottevő véráramlás ezekben nem alakul ki.

Az agyalapi rendszer összetevőiben akkor fordul meg a véráramlás iránya, ha egy, valamelyik magisztrális artériát kibocsátó verőeren (pl. Truncus brachiocephalicus, A. subclavia stb.) érelzáródás áll be. Ez a klinikumban megfigyelt tény.

Az A. communicansokban akkor indul vérkeringés, ha valamelyik, addig jól átjárható magisztrális artéria elzáródik. Ezt a körbonctan igazolja.

A vertebrobasilaris törzs működésének minimális fiabilitási feltétele az, hogy legalább egy A. vertebralisnak és egy A. communicans posteriornak kompetenseknek kell lenniük. Ez azt jelenti, hogy a működőképes anatómiai változatok száma:

$$C_4^1 + C_4^2 - 1 = 9$$

A verőeres kör alkatából következik, hogy működésének minimális fiabilitási feltétele, hogy a három A. communicans közül legalább kettő

jó vérhozamot biztosítson. Más szóval csak egy *A. communicans* lehet morfofunkcionálisan elégtelen. Az elégségesen megbízható működésű verőeres anasztomotikus kör lehetséges változatainak száma:

$$C_6^1 + C_6^2 = 21.$$

Ez az érték teljes mértékben megegyezik a tapasztalattal.

Az előbbiekből következően az agyalapi verőeres anasztomotikus rendszer lehetséges fiziológiás működésű minőségi (jelenléti) változatainak száma 24. A geometriai (ideális) változat élettani szempontból túlbiztosított.

Az a tény, hogy az esetek többségében a verőeres rendszer bal oldali összetevőinek összesített kalibere nagyobb, egyértelműen a bal agyfél domináns voltát tükrözi.

A verőeres rendszer felépítéséből adódik az, hogy annak kompenzáló működése hatékonyabb az elülső felében, mint a vertebrobasilaris területen. Ezt a klinikai adatok igazolják.

8. A központi idegrendszer vérigénye

Összehasonlítva az aorta keresztmetszetét a négy magisztrális koponyaűri verőérével látható, hogy a bal kamra artériás vérének mintegy 20%-a a koponyaüregbe jut. Ezzel szemben az agy tömege a testtömegnek mindössze 2-3%-át teszi ki. Ez kiemelten magas vérátáramlást jelent, még akkor is, ha levonjuk az orbiták tartalma és a belső fül felé terelt vért. Az agyszövet átlagos mért vérátáramlása 52 ml/100 g percnként, azaz egy 1350 g tömegű agyvelőnél 700 ml percnként. Ez a szám jól egyezik a perctérfogatból számított részesedéssel. Az agyi vérágy űrtartalma 80 ml (Lazorthes et alii 1978), azaz az agyvelő tömegének csupán 6%-át teszi ki a benne levő vér. Ehhez képest az agyalapi verőeres rendszer alkotóinak összesített űrtartalma jelentékeny, körülbelül 20 ml. Mint azt a mindennapi arteriográfiai adatok mutatják, a transzcerebrális vérátfolyás igen gyors, körülbelül 7 másodperc. Ez azt jelenti, hogy egyetlen perc alatt az agy vére közel kilencszer cserélődik ki. Egyenesen következik ezekből az adatokból, hogy az agyban levő vérnek 13%-a cserélődik ki egy szívciklus során.

Mindezekből az következik, hogy az agyi érággy gyakorlatilag nem képes vért tartalékolni.

9. Az agyalapi verőeres rendszer hemodinamikája

Az agy artériás rendszerét erek szétágazásából és egyesüléséből lehet felépíteni. Bármely elágazási pontban érvényes Kirchhoff első törvénye, a csomóponttörvény, azaz a befolyó vér mennyisége azonos a kilépő vér mennyiségével. Lévéen hogy az agy egy zárt tokban, a koponya üregében helyezkedik el, komplianciája a vérnyomással szemben minimális. Ezért általánosítva a csomóponttörvény érvényes az agyalapi verőeres rendszer egészére is.

A fluidumok áramlása nagyon hasonlít az elektromos áraméhoz, és infinitezimálisan rövid cső esetében Ohm törvénye szerint történik. Eszerint az átvitt folyadék mennyisége arányos a rá ható tolónyomással és fordítottan arányos a közegellenállással. A közegellenállás azonban nem lineáris mennyiség, hanem függvénye az áramlási sebességnek és az anyagspecifikus viszkozitásnak. Ilyen esetben jobb közelítést ad Hagen és Poiseuille törvénye, amely szerint az átvitt folyadék térfogata arányos az átáramlás időtartamával, a nyomáseséssel a cső hossza mentén, a cső sugarának negyedik hatványával, és fordítottan arányos a viszkozitással, valamint a rugalmatlan falú cső hosszával:

$$\Delta V = \frac{\pi}{8} r^4 \eta \frac{p_1 - p_2}{l} \Delta t .$$

Ez a képlet hatékony az állandó viszkozitású, newtoni folyadékoknál. A vér viszont nem-newtoni folyadék, amely változó nyomás hatása alatt lamináris áramlással halad tova egy rugalmas falú csőben. A viszkozitása a nagy artériákban 4,5 mPa s, a kis artériákban pedig 2 mPa s. A vérfolyamban az alakos elemek a véroszlop széle felé húzódnak, és ez egyenletesebbé teszi az áramlást.

Lényeges viszont, hogy az áramlásnak stacionáriusnak kell lennie, mert a turbulenciák hirtelen hatalmas mértékben megnövelik a viszkozitást, rontva ezzel a hozamot. Ehhez arra van szükség, hogy az áramlás egy kritikus sebességérték alatt maradjon. A kritikus sebességet empirikus képlettel, a Reynolds-féle összefüggéssel lehet kiszámolni:

$$v_k = R_k \frac{\eta}{\rho r} .$$

A Reynolds-féle szám dimenzió nélküli és csak sima falú cső esetén értelmezhető. A vér kritikus sebessége az 1 cm vastag artériában 50 cm/s. A Reynolds-féle szám értéke a vér turbulens áramlása esetében 2000.

A vér áramlása két nyomásérték között (a szisztolés és a diasztolés) zajlik, és ezért állandóan változik. A mindennapi Doppler-echográfiai gyakorlat viszont azt mutatja, hogy a Reynolds-féle állapotjező a diasztolés 200 és a szisztolés 700 között változik normális esetben. Összevetve ezt a fenti összefüggéssel látható, hogy szisztolé során a vér áramlása még newtoni jellegű, és a Hagen- és Poiseuille-féle törvény szerint zajlik le. Ugyanakkor az is kitűnik, hogy az áramlási körülmények kismértékű romlása már turbulenciákat hoz létre, annak minden ismert következményével együtt.

A Windkessel-féle hatás az erek rugalmasságának köszönhető, ami által belsejünkben a nyomásemelkedés és -csökkenés dinamikája lassul szisztolé és diasztolé során. A vérerek rugalmasságát a komplianciájukban lehet kifejezni, amely térfogatuk változását jelenti a nyomásváltozás hatása alatt. Ez nyilvánvaló módon pillanatnyi állapotjelző, és pozitív, illetve ugyanolyan negatív értéket vesz fel szisztolében, illetve diasztolében.

Normális esetben az A. communicansok végpontjainál az áramlás lehetőségeit Bernoulli törvénye adja meg, összekapcsolva az itt ható hidrosztatikus és dinamikus nyomásokat:

$$p + \frac{1}{2} \rho v^2 = \text{állandó} .$$

Ebből következik, hogy a belefolyási pontjain nyomásviszonyaiban kiegyensúlyozott Willis-féle körben az A. communicansokban nincs átáramlás.

A vér áramlásának állapotjelzői közül csupán az áramlási sebesség mérése lehetséges klinikai, nem-invazív körülmények között. Ez viszont rendszerint elég ahhoz, hogy képet lehessen alkotni az agyi vérkeringés feltételeiről.

10. Az agyalapi verőeres rendszer dinamikus morfológiája

Továbbfejlesztve az előbbieket olyan, a normálistól eltérő esetre, amikor érelzáródás miatt megváltoznak a nyomásviszonyok és emiatt a vér áramlási sebessége és iránya is bizonyos szakaszokon, kijelenthető, hogy konformációjától függetlenül az agyalapi verőeres rendszer nem adaptív tetszőleges helyen végbemenő, hirtelen változások esetén. A klinikai gyakorlat és a kísérletek ezt nagyon jól alátámasztják.

Élettani körülmények között a központi idegrendszer verőeres hálózata nagyon jól reagál a terhelésre. Mint azt a funkcionális képalkotó eljárások tanúsítják, szellemi erőfeszítés esetén az agyi vérátáramlás 16%-kal is növekedhet. Ez elsősorban a homloklebenynél szembetűnő.

Átmeneti jellegű változásokat hozhatnak létre az agyalapi verőeres rendszerben reflexek is, amelyek kóros állapotban segítenek fenntartani az agy vérátáramlását. Markáns példa erre a Cushing-féle reflex. A koponyaűri nyomás emelkedése kiváltja az agytörzsi vasomotor reflexogén zóna izgalmát, ami vérnyomásemelkedést okoz. Ez a maga rendjén javítja az agyszövet perfúzióját.

Klinikai angiográfiai, Doppler-echográfiai és kórbonctani leletek nagyon jól megegyeznek abban, hogy a 65 évnél idősebb személyek 10%-a tünetmentes az A. carotis szűkülettel, és erről esetlegesen szerez csak tudomást. 75%-ig a szűkületet jól kompenzálja a verőeres rendszer, és ennek hatásaként az agyi vaszkuláris történések gyakorisága ebben a populációban 3% évente. Ezzel szemben a 75%-ot meghaladó szűkület látszólag az alkalmazkodási tartalékot is kimeríti. Ilyen esetben az agyi vaszkuláris történések aránya évi 15%-ra emelkedik.

11. Következtetések

1. Az agyalapi verőeres rendszer morfológiája meghatározza annak működését és alkalmazkodási képességét.

2. A verőeres rendszer modellezése csak a reális keringési viszonyok figyelembevételével, a kísérleti adatok felhasználásával adhat megbízható eredményeket.

3. A morfológiai, hemodinamikai és a patológiai adatok jól egyeznek az egyes morfofunkcionális minták esetében.

4. Természetéből adódóan, nem lehetséges éles különbséget tenni a normális és az alkalmazkodott, illetve az alkalmazkodott és a kóros agyalapi verőeres rendszer között.

12. Összefoglaló

Az agy verőeres rendszerének alakja alapvetően meghatározza a benne átfolyó vér mennyiségét, eloszlását és irányát. Kezdeti, vertikális részét a koponyaüregbe behatoló négy nagy artéria képezi. A második szintet a szóban forgó négy verőér között vízszintes síkban létrejövő anasztomózisok hozzák létre. A harmadik szinten az anasztomotikus kör függőleges irányú elfolyása található. A rendszer összetevői kirívóan nagymértékű minőségi és mennyiségi változatosságot mutatnak. A verőeres rendszer modellezése csak a reális keringési viszonyok figyelembevételével, a kísérleti adatok felhasználásával adhat megbízható eredményeket. A vér áramlása newtoni jellegű, és a Hagen- és Poiseuille-féle törvény szerint zajlik le, de az áramlási körülmények kismértékű romlása már turbulenciákat hoz létre. Élettani körülmények között a központi idegrendszer verőeres hálózata nagyon jól reagál a terhelésre. Amikor ér-elzáródás miatt megváltoznak a nyomásviszonyok és emiatt a vér áramlási sebessége és iránya is bizonyos szakaszokon, az agyalapi verőeres rendszer nem adaptív tetszőleges mértékben. A morfológiai, hemodinamikai és a patológiai adatok jól egyeznek az egyes morfofunkcionális minták esetében. Természetéből adódóan, nem lehetséges éles különbséget tenni a normális és az alkalmazkodott, illetve az alkalmazkodott és a kóros agyalapi verőeres rendszer között.

SZAKIRODALOM

BANIAS-PALAGHIȚĂ, Letiția

1998 *Morfologia normală și aspecte particulare ale poligonului Willis la om*. Doktorátusi tézis, Marosvásárhely. 45–60.

BERKOWITZ, B. K. B.–MOXHAM, B. J.

1988 *A Textbook of Head and Neck Anatomy*. Year Book Medical Publishers Inc.

KAPLAN, H. A.–FORD, D. H.

1966 *The Brain Vascular System*. Elsevier–Amsterdam–London–New York. 39–77.

KRAYENBÜHL, H.–YASARGIL, G. M.

1965 *Die cerebrale Angiographie*. G. Thieme Verlag, Stuttgart. 12–18.

1978 *Vascularization et circulation de l'encéphale*. II. Masson S. A., Paris. 9–19.

LIPPERT, F.

1985 *Anatomische Tafeln*. Urban und Schwarzenberg, München. 2.

MACCORMICK, W. F.–SCHOCHET, S. S.

1976 *Atlas of Cerebrovascular Disease*. W. B. Saunders Company, Philadelphia–London–Toronto. 6–22.

PASCU, I.–POPOVICIU, L.

1984 Circulația arterială cerebrală. In: Arseni, C.–Popoviciu, L. (ed.): *Bolile vasculare ale creierului și măduvei spinării*. Editura Academiei Republicii Socialiste România, București. 55–65.

POPOVICIU, L.–PENDEFUNDA, Gh.–PASCU, I.

1980 *Bolile vasculare din sistemul vertebrobazilar*. Junimea, Iași. 67–73.

RIGGS, H. E.–RUPP, C.

1963 Variation in form of circle of Willis. *Arch Neurol*, 8–14.

STOPFORD, J. S. B.

1916 The arteries of the pons and medulla oblongata. *J. Anat Physiol*, 50. 131–164.

ZOLOG, A.

1994 *Anomalii congenitale neurochirurgicale ale arterelor encefalice – implicații clinice neurologice*. Ed. Mirton, Timișoara. 28–40.

VAZOAKTÍV GYÓGYSZEREK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA BUERGER-KÓRBAN ÉS SCLERODERMIÁBAN

Bevezetés

A *Buerger-kór* (*Winiwarter–Buerger-kór*, *thrombangitis obliterans*) a cardiovascularis patológia egyik nagy gyakorlati jelentőséggel bíró kórképe. Főleg fiatal és középkorú dohányos férfiaknál jelentkezik, morfológiailag pedig a végtagok (gyakrabban az alsók) distalisabb artériáinak a gyulladásos beszűkülése és elzáródása jellemzi. Gyakran társul alsó végtagi vénás gyulladással és a perifériás idegek érintettségével. Ez utóbbi gyakran hozzájárul a nehezen elviselhető fájdalom kialakulásához, illetve a végtag funkciójának jelentős csökkenéséhez.

Klinikai fontosságát jelzi a páciensek (relatív fiatal kora miatt is jelentős) munkaképesség-csökkenése, valamint a nem teljesen tisztázott kóroki tényezők és a kezelés nem teljesen kikristályosodott módja.

Morfológiailag a kis és közepes erek érintettségéről beszélhetünk, melyek azonban a kapillárisokat is érintik (negatív irányba befolyásolva a mikrocirkulációs folyamatokat), és hozzájárulnak a jellegzetes szövettani kép kialakulásához. Mindez elsősorban az alsó végtagokon észlelhető, de a felső végtagok érintettsége sem ritka. Angiográfia esetén nincs érfal-elmeszesedésre utaló jel (mint az atherosclerózisban). Jellemző kép viszont a distalis artériák szegmentáris elzáródása, az ép és elzáródott szakaszok váltakozása. Gyakran dugóhúzószerű kollaterálisok figyelhetők meg.

Kórélettani (fiziopatológiai) szempontból az érintett artériák vérátáramlásának a romlása észlelhető. Ezen ischaemia kialakulásához (a szegmentáris elzáródáson kívül) jelentős mértékben járul hozzá az említett artériák spasticus összehúzódása is. Ez utóbbi manifesztációs jeleként társul a páciensek kb. 50%-ánál a Raynaud-tünetegyüttes. A vénás érintettség (a phlebitis) mellett nagy jelentősége van a mikrocirkuláció zavarának, amelyhez a lokális ödémaképződés és az ezzel szorosan összefüggő kapillárisok malnutriciója társul. Ezen kis ereket és kapillárisokat

érintő diszfunkció (legfőképpen az atóniás dilatáció), a mikrocirkuláció zavara már a betegség korai stádiumában is kimutatható (amikor még nincsenek jelen más – főleg szubjektív – tünetek).

Kóroki szempontból a Buerger-kór ismeretlen eredetű, valószínűsíthetően multifaktoriális betegség. *Földrajzi eloszlás* szempontjából a keleti és a távolkeleti országokban gyakoribb. Az *életkor* és a *nem* szempontjából egyértelmű, hogy a fiatal és középkorú férfiakat érinti elsősorban ez a kórkép. J. W. Olin és munkatársai szerint viszont az utóbbi időben fokozódott a relatíven idősebb korosztály érintettsége is (szerintük ma már az esetek 30%-a 50 év felett van). Hasonlóképpen növekedett az utóbbi időben a női esetek száma is, mely számos szerző szerint szorosan összefügg a dohányzásnak a női nem körében tapasztalható fokozott elterjedésével. Az életvitellel kapcsolatos rizikó tényezők közül kiemelkedő jelentőséggel bír a *dohányzás*. Az e kórban megbetegedettek kb. 90%-a (83–99% a különböző statisztikákban) erős dohányos, és gyakran a betegség (esetenként klinikai tüneteiben is megjelenő) javulása figyelhető meg kezelés nélkül, csupán a dohányzás abbahagyása révén. *Immunológiai* és *genetikai* szempontból kimutatható elasztinellenes (Bollinger és munkatársai) és kollagénellenes (Adar és munkatársai) autoantitestek jelenléte, amely valamely immunpatomechanizmusra utal. Hasonlóképpen immunológiai és örökléstan jel az a tény, hogy e kórban szenvedők (az átlagpopulációhoz viszonyítva) szignifikánsan gyakrabban tartoznak a HLA-A9, HLA-B5 és BW10 alcsoportokba, viszont csak szignifikánsan ritkábban a HLA-B12 alcsoportba.

A *sclerodermia* az előbbinél ritkább előfordulású, szintén nem teljesen tisztázott eredetű kórkép. Az orvostudomány mai álláspontja szerint az autoimmun betegségek közé sorolandó. Multivisceralis jellegű, több szervben (bőr, tüdő, vese, szív, gyomor-bél rendszer) kötőszöveti alapállomány-felhalmozódás, vizenyő, fibroblast- és kollagénszaporulat jellemzi. Az erek szintjén morfológiailag főleg érfal-megvastagodást és hialinizációt észlelünk. Prognosztikai szempontból leglényegesebbnek a veselaesiót tartják. Klinikailag két forma különíthető el: a negatívabb prognózisú multivisceralis változat (több szerv érintettségével) és a jobb indulatú forma Raynaud-jelenséggel, sclerodactyliával, teleangiectasiával, bőrmeszesedéssel, acralis ulceratióval, a disztális ujjpercek rövidülésével, nyelőcső diszfunkcióval (un. limitált CREST-szindróma). A betegség alapja valószínűsíthetően az érkárosodás, mely multifokálisan (különböző zsigerek, bőr stb.) nyilvánulhat meg. Erre utal az a tény is,

hogy bár a két megjelenési forma klinikailag jól elkülöníthető, az acralis keringés és a distalis mikrocirkuláció zavara mindjelen van.

A Pentoxifillin szerkezetileg metilxantin-származék, mely javítja a szövetek vérellátását, de elsősorban nem értágító hatással, hanem a vérokóros folyadékáramlási (hemorrheológiai) tulajdonságainak az előnyös irányba történő befolyásolásával. Javítja a vörösvértestek rugalmasságának kóros csökkenését, gátolja a thrombocyta aggregációt és csökkenti a vér viszkozitását. Így a makro- és mikrocirkuláció javításával növeli az ischaemiás szövetek oxigén- és tápanyagellátását. Orálisan jól felszívódik, eliminációs felezési ideje 4–6 óra. A vörösvértestekhez kötődve alakul ki az első metabolitja, majd a májban tovább metabolizálódik, és a vesén keresztül ürül. Szem és fül, valamint agyi keringési zavarok (szédülés, fülzúgás, koncentrációs problémák), postapoplexiás státus esetén is alkalmazzák. Drázséban 800–1200 mg a napi dózisa 2-3 részre elosztva, akut esetekben intravénás injekció formájában is lehet adni. Mellékhatásként (ritkán) gyomor-bélpanaszok, kipirulás, forróságérzés, esetleg allergiás reakciók jelentkezhettek. Óvatosan adható orális anti-dibetikumokkal és vérnyomáscsökkentőkkel.

A *Dextran 70* poliszaharida jellegű, nagyszámú glukózmolekulából álló vegyület. Bioszintetikus úton nyerek szaharózból, baktériumok segítségével. A készítmény átlagos molekulatömege 70 000, és 6%-os oldatban intravénásan szokás adni (ahol az oldószer ozmotikus nyomása a vérplazmáéhoz hasonló). Gátolja a thrombocyták működését, a thrombocyta aggregációt, a vérlemezkék összecsapódását (anti sludge hatás). Van hipervolemizáló (a keringő vérmennyiséget növelő) hatása is, ugyanakkor csökkenti az egyik legfontosabb haemorrheológiai paramétert, a vérviszkozitást. Van fibrinogénszint-csökkentő hatása is. Kisebb része a vesén keresztül ürül, de a molekulák nagy többsége a szövetekbe difundál, ahol hosszabb idő (hetek) múltán oxidálódik. Az arteriális keringési zavarokon kívül leggyakrabban a hipovolaemiás sokk kezelésére használják. Mivel megterheli a keringést, ellenjavalt szívelégtelenségben és anuriás állapotokban (ritkán maguk is előidézhetik az anuriát a tubuláris vizelet viszkozitásának növelése révén). Az allergiás mellékhatások elég gyakoriak (kb. a páciensek 10%-ánál jelentkeznek), leggyakrabban enyhe bőrtünetek (viszketés, kiütések) formájában, de előfordulhatnak súlyos anafilaxiás reakciók is.

Az *Alprostadil* vagy *PGE1* a prosztaglandinok csoportjába tartozó, a humán terápiába csak nemrég bevezetett új gyógyszer (a vele szerkezetileg rokon Prostaglicint vagy más néven PGI2-t 1970-től alkalmazzák

a verőérbetegségek kezelésében). Különböző sejtek membránjában képződik, a keringésben fiziológiásan is megtalálható, az ép endothelium termeli. Intravénásan adagolva értágító (és ez a hatás szelektívebben érvényesül az ischaemiás érterületeken). Gátolja a thrombocita aggregációt, javítja a vörösvértestek deformabilitását és flexibilitását, rendelkezik vérzsírszint-csökkentő és cytoprotectiv hatással is. Tágítja a veseereket is, fokozva ezen szerv vérátáramlását. Javítja a mikrocirkulációt (főleg a prekapilláris arteriolák tágítása révén). Felhasználását korlátozza a készítmények igen magas ára.

A *lézer-Doppler flowmeter (áramlásmérő)* ma a szakirodalomban a legmodernebbnek tartott módszer a mikrocirkuláció vizsgálatára (golden standard for microcirculation), és így a prognózis szempontjából döntő a keringési tartalék felbecsülésére. Mint új in vivo technikát 1975-ben Stern közölte, de csak napjainkban beszélhetünk széles körű elterjedéséről. A készülék a Doppler-elven működik. Az általa kibocsátott monokromatikus lézer fénynyaláb a vizsgált szövet nagy többségében visszaverődik (és igen kis része elnyelődik); a mozgó vörösvértestekről visszaverődő fényhullám frekvenciája megváltozik, és ez a változás arányos a vizsgált szövetrészletben mozgó vörösvértestek számával és átlagos mozgási sebességével. A visszaverődő fényt detektor érzékeli, és a készülék a frekvenciaváltozással arányosan kiszámítja a vizsgált szövettérfogat kapillárisáramlását. A lézerfény penetrációjának mértéke a fényhullám frekvenciájától függ. A leggyakrabban alkalmazott frekvencia 633 és 810 nm között van, ez kb. 1 mm²-es területen 1–1,5 mm mélyre hatol, így a tanulmányozott szerv (leggyakrabban a bőr) keringését vizsgálja. Ebben a mélységben a nutritív kapillárisok, illetve a termoregulátor shuntök áramlása vizsgálható.

A mért áramlás nem fejezi ki a szövet átáramlását, ezért nem beszélünk valódi flow értékekről, hanem a szakirodalom által elfogadott fluxról, mely a mikrokeringés relatív mérőszáma, ugyanis standardhoz történő viszonyítással az egyes mérési eredmények összehasonlíthatók. A bőr nyugalmi áramlását (az ún. *alapáramlást*) számos tényező befolyásolja. Alapvető az adott bőrterület kapillárisűrűsége és ezen belül is a nutritív, illetve a termoregulátor kapillárisok aránya. A legnagyobb nyugalmi áramlási értéket az ujjbegyeken és a tenyéren mutatták ki. A külső hőmérséklet hatására a termoregulátor shuntök nyílnak, illetve záródnak, ennek következtében jelentős különbség lehet ugyanazon bőrterület nyugalmi áramlásában kóros elváltozás nélkül is. A vizsgálatok során ezért fontos a külső hőmérséklet standardizálása, illetve az, hogy az adott körülmények

között akkor és ott mért értékeket viszonyítsunk egy ugyanakkor, ugyanott (tehát hasonló külső tényezők alatt) mért standardhoz (pl. egy egészséges keringésű régióhoz). Az alapáramlást más élettani tényezők is befolyásolhatják. Jelentős az ilyen jellegű befolyása a fizikai vagy szellemi aktivitásnak, az étkezésnek, az esetleges láznak, a testhelyzetnek vagy az anatómiai tájéknak. Elenyésző viszont az életkor, a menstruációs ciklus vagy a bőrszín befolyása, akárcsak a napszaki és évszaki változások.

A nyugalmi áramlási görbén látható az artériás pulzációval szinkron változás, illetve a mély belégzés hatása is. Ezen két ciklikus változás mellett a normális nyugalmi áramlási görbén látható egy nagy amplitúdójú, 10/perc alatti frekvenciájú hullámmás, mely *vasomotion* néven szerepel a szakirodalomban. Ez az áramlásváltozás az arteriolák, illetve a prekapilláris sphincterek ritmikus kontrakciójával függ össze, amely a kutatások szerint a szöveti oxigén parciális nyomásával mutatott korrelációt. A *vasomotion* frekvenciájának vagy amplitúdójának változása szerepet játszhat a lokális folyadék- és fehérjetranszport szabályozásában. Egyértelmű az is, hogy a *vasomotion* összefüggést mutat az endothelfunkcióval, ugyanis az arteriolák és venulák ritmikus kontrakciója megszűnik endothel hiánya esetén. Az érbetegségek jelentős részében kimutatható az endothelium károsodása (így a thrombangitis obliterans és részben a sclerodermiás érelváltozások esetében is).

Mivel a nyugalmi áramlás variabilitása esetenként túl nagynek bizonyulhat, a bőrkeringés vizsgálatára különböző tesztvizsgálatok is elterjedtek. Ezek segítségével a lézer-Doppler-vizsgálat variabilitása csökken és specificitása nő. Ilyen speciális manőver a szelektív *postocclusiv hyperaemia teszt*. Ilyenkor a vizsgálat során szupraszisztolés nyomással, mandzsetta segítségével artériás okklúziót hozunk létre 3-4 percig a vizsgált végtagon, a leszorítás hirtelen felengedésekor egészséges egyénben az áramlás azonnal meredeken emelkedik, és néhány másodperc alatt éri el a csúcspontot. Különböző arteriopátiákban az áramlás lassan növekszik, így a csúcspontot szignifikánsan hosszabb idő alatt éri el. Ez az idő a *time to peak flow*. A lassan elért csúcspont az ún. *peak flow* is kisebb lesz, mint normális keringési viszonyok esetén.

A felső végtagon elvégezhető a *Cold-teszt* is. Ilyenkor a beteg kezét 30 másodpercig négyfokos hideg vízbe helyezzük, és a másik kéz harmadik ujjbegyén mérjük a kapilláriskeringést. A szimpatikus rostok által közvetített reflexes vasoconstrictio mértékéből következtethetünk a szimpatikus aktivitás mértékére. Kórosan fokozott vasospasmusra való hajlam esetén a bőr kapilláriskeringése a nyugalmi áramlás 30%-a alá csökken.

2. Célkitűzés

Közismert tény, hogy a fejlett országokban (az össz- és a felnőtt populációra vonatkoztatva egyaránt érvényes módon) a cardiovascularis betegségek vezetnek az elhalálozási statisztikákban, és ezen megállapítás még hangsúlyosabban igaz Magyarországra és Romániára. Mi két ilyen cardiovascularis jellegű kórképet választottunk ki (a Buerger-kórt és a sclerodermiát), melyeknek gyakorisága növekvő tendenciát mutat. Mindkettő ismeretlen eredetű betegség, ezen okból kifolyólag nem lehetséges az oki (etiológiai) kezelés, a jelenleg alkalmazott konzervatív kezelési módok (a vasodilatator és a haemorrhheológiai kezelés, illetve ezek kombinációi) mindegyike tüneti jellegű. Nem teljesen kikristályosodott a rendelkezésünkre álló gyógyszerek használatának módja és a különböző gyógyszerkombinációk optimalizálása sem.

Mindkét kórképre jellemző a végtagok acralis keringésének és a bőr mikrocirkulációjának a zavara. Ezen megnyilvánulások tükrözik mindkét betegség súlyossági fokát, a betegségek progresszióját, és döntő szerepük van prognosztikai szempontból is.

A fentebbi információkból látható, hogy a szakirodalom szerint jelenleg a legmodernebbnek tartott mikrocirkulációt vizsgáló módszer, a lézer-Doppler-áramlásmérés, fontos eljárás ezen betegségek kezelésében ma leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek hatékonyságának ellenőrzésére. Célunk az obliteratív arteriopátiákban ma leggyakrabban használt gyógyszerek mikrocirkulációt javító hatásának az elemzése volt, ezen eredményekből ugyanis következtetni lehet az ischaemiás végtag keringési tartatlékára, amely döntő prognosztikai paraméternek tekinthető.

3. Anyag és módszer

Prospektív vizsgálatunkban 36 Buerger-kóros és 12 sclerodermiás beteg szerepelt, akik 2001 márciusa és agusztusa között voltak beutalva a marosvásárhelyi V. számú Belgyógyászati Klinikára.

A *Buerger-kór* diagnózisa minden egyes esetben klinikai és angiográfiás módszerrel történt. Ez általában fiatal vagy középkorú férfiak (a 36 páciensből 3 volt nő) betegsége. Mindig lejegyeztük a betegek nemét, életkorát, evolutív stádiumát (mindnyájan a Fontaine szerinti felosztás II., III. vagy IV. csoportjába tartoztak) és a Papa–Adar pontszámot is. Mindegyikük

anamnézisében szerepelt a dohányzás, és claudicatio panaszokkal jelentkeztek az orvosnál. A CW (continous wawe) Doppler segítségével vérnyomásmérés történt az alsó és felső végtagok nagyerein (arteria radialis, arteria tibialis posterior, arteria tibialis anterior), ami patológiás értéket mutatott minden ischaemiás végtagon. A nyomásértékekből Doppler-indexet is számoltunk. Minden egyes esetben arteriográfiával is igazoltuk a diagnózist. Itt láthatóak voltak a sima falú, erősen spasticus, néhány helyen elzáródott erek (ezen kép döntő jelentőségű differenciáldiagnosztikai jel az atherosclerosis obliteranstól való elkülönítésben).

A betegek (randomizáltan) három csoportra voltak felosztva: 12 Pentoxifillint (Pentoxifillin – 200 mg-os fiola), 12 Dextran 70-et (Dextran 70 60 g/500 ml), 12 pedig Alprostadilt (Alprostadin, $2 \times 0,02$ mg-os fiola) kapott reggel 500 ml-es intravénás infúzió formájában, fiziológiás oldatban feloldva (a Dextran 70 már gyárilag ilyen oldatban volt, az Alprostadilból pedig két 0,02 mg-os fiola tartalmát oldottuk fel minden esetben). Ez utóbbi a budapesti Wipharma cég terméke volt, a másik két gyógyszer Sicomed gyártmány. A reggeli infúzió bevitele két órát tartott.

A betegek átlagéletkora 39,6 év volt, a nemek szerinti megoszlás: 33 férfi (91,7%) és 3 nő (8,3%). Fontaine stadializálása alapján a megoszlás: I. stádium: 1 beteg (2,8%), II. stádium: 19 beteg (52,8%), III. stádium: 6 beteg (16,6%), IV. stádium: 10 beteg (27,8%). A páciensek közül „csak” Buerger-kóros volt 27 (75%), míg 9 (25%) esetben kevert arteriopátia (Buerger-kór + atherosclerosis) fordult elő. A betegség 20 páciensnél (55,5%) csak alsó végtagi lokalizációjú volt, 3 betegnél (8,3%) csak a felső végtagok voltak érintettek, 13 esetben (36,1%) a betegség mind az alsó mind a felső végtagot érintette. Ritkábban, 10 betegnél (27,8%) a folyamat csak egyoldali volt, többségében, 26 esetben (72,2%) pedig bilaterális. A Papa–Adar pontszám átlagértéke 4,71-et adott, és csak két atherosclerosisban is szenvedőnél volt 3 alatt. Ezen adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A *sclerodermiás* csoportba 12 beteg tartozott (ezen betegség incidenciája jóval kisebb, mint a Buerger-kóré). Itt a diagnózist a klinikai tünetek és az immunológiai módszerek (anti scl-70, anticentromer antitest-meghatározás) biztosították. Itt is mértünk Doppler-indexet a nagyobb felső végtagi artériák (arteria radialis, arteria ulnaris) keringésére vonatkoztatva, de ez mindig normális (1,0) volt (lévén a betegség acralis jellegű, nem érintette a nagy artériákat). A végtagi CW Doppler csökkenést jelzett az ujjak végének a keringésében. Angiográfiás vizsgálat ezen esetekben nem történt, mivel a betegség jellegéből adódóan nem javallt.

1. táblázat. *A thrombangitis obliterans betegcsoport adatai.*

Nr.	Név	Életkor	Nem	Diagnózis	Stádium	Papa-Adar score
1.	B. J.	41	F	TAO bal alsó végtag	II	6
2.	B. D.	44	F	TAO+AS mko alsó + jobb felső végtag	II	4
3.	B. V.	46	F	TAO+AS mko alsó	II	3
4.	B. T.	60	F	TAO mko alsó + bal felső	II	5
5.	B. V. V.	43	F	TAO mko alsó	III	5
6.	B. S.	46	F	TAO+AS mko alsó	II	4
7.	C. I.	45	F	TAO mko alsó + felső	II	7
8.	C. S.	46	F	TAO + AS bal alsó	III	5
9.	C. C.	38	F	TAO mko alsó	II	5
10.	D. M.	45	F	TAO mko alsó + bal felső	II	6
11.	D. CS.	41	F	TAO+AS mko alsó	II	5
12.	D. M.	40	F	TAO+AS mko alsó	III/IV	1
13.	G. L.	50	F	TAO mko alsó + mko felső	II	5
14.	GY. I.	39	F	TAO felső jobb	I	5
15.	I. V.	47	N	TAO mko alsó	II	3
16.	J. A.	29	F	TAO mko alsó	IV	6
17.	J. S.	36	F	TAO alsó jobb	III	4
18.	K. D.	32	F	TAO jobb alsó + jobb felső	IV	7
19.	L. F.	51	F	TAO mko alsó + jobb felső	IV	7
20.	M. I.	44	F	TAO mko alsó + felső	II	8
21.	M. J.	30	N	TAO mko alsó	IV	4
22.	S. I.	46	F	TAO + AS alsó jobb	IV	1
23.	SZ. GY.	51	F	TAO+AS mko alsó	IV	3
24.	T. CS.	42	F	TAO jobb felső poszttraumás kezdet	II	5
25.	V. V.	39	F	TAO mko alsó + jobb felső	II	5
26.	K. H.	39	N	TAO mko alsó	II	3

27	J. D.	42	F	TAO mko alsó	IV	6
28	F. K.	41	F	TAO alsó jobb	III	4
29	T. L.	46	F	TAO jobb alsó + jobb felső	IV	7
30.	C. F.	30	F	TAO mko alsó + jobb felső	IV	6
31	CS. G.	44	F	TAO mko alsó + felső	II	8
32	Z. C.	40	F	TAO mko alsó	IV	4
33	T. H.	32	F	TAO mko alsó	II	4
34	F. K.	36	F	TAO+AS mko alsó	III	3
35.	P. V.	29	F	TAO jobb felső	II	5
36.	S. A.	47	F	TAO mko alsó + jobb felső	II	5

TAO: thromboangitis obliterans; AS: atherosclerosis; mko: mindkét oldali; F: férfi; N: nő

Figyelemmel követtük viszont ezen pácienseknél a társbetegségek jelenlétét, mivel a kórkép plurivisceralis jellegű, legtöbbször több szervet érint. Ilyenek voltak (egy-egy esetben) a microlithiasis renalis, a myositis, az osteoporosis, a pulmonalis fibrosis, a krónikus hepatitis vagy a porfiria cutanea tarda. Két betegnél az EKG repolarizációs zavarokat mutatott a szíven, négy páciens pedig hipokróm anémiában (vérszegénységben) szenvedett. Mindegyiküknél megnövekedett a vérviszkozitás: az átlag érték 46 cp volt (a normál értékek 25 és 35 cp között vannak).

A 12 beteg itt is véletlenszerűen két csoportra osztatott: az első hat kapott Pentoxifillint, a második hat Dextran 70-et. Az adagolási mód megegyezett a Buerger-kóros eseteknél már leírttal. Alprostadil adására itt nem került sor (amputációval akut módon fenyegető súlyos eset nem volt, és ez a gyógyszer igen drága importkészítmény).

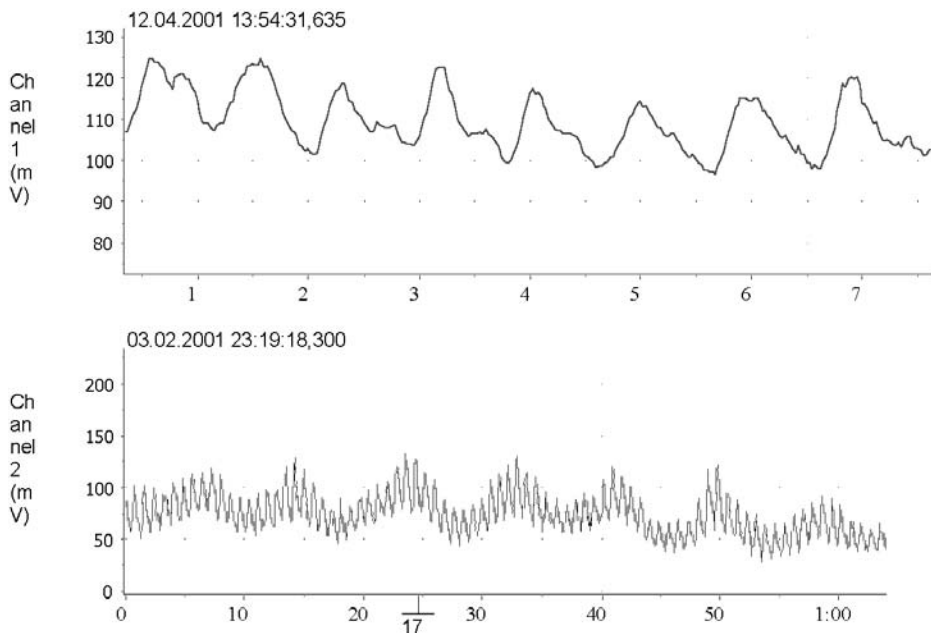
A betegség (jellegéből adódóan) csak a felső végtagokat érintette, és a páciensek egy kivételével mind nők voltak. A betegek adatait a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A *lézer-Doppler áramlásmérést* az ADInstruments Powerlab 200 típusú készülékén végeztük (ennek beszerzését az Apáczai Közalapítvány tette lehetővé, amelyért ez úton is köszönetet mondunk). Rubin lézert tartalmaz, a frekvenciatartománya 10 és 22 Hz között van, működési hullámhossza 780 nm.

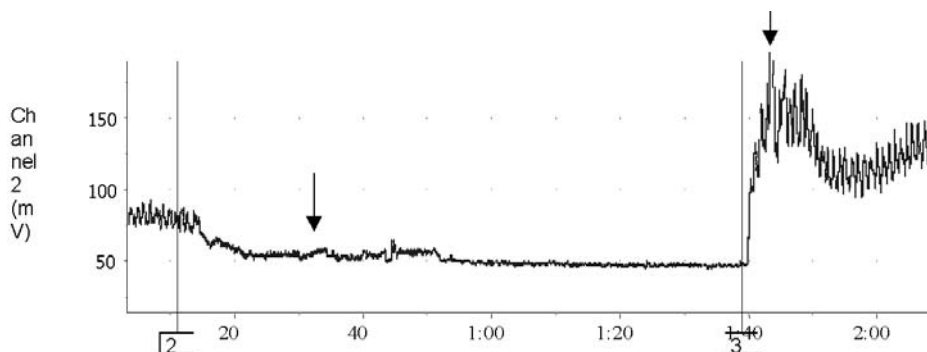
2. táblázat. *A sclerodermiás betegcsoport adatai.*

Nr.	Név	Év	Nem	Diagnózis
1.	K. M.	56	N	Sclerodermia
2.	P. A.	54	N	Sclerodermia
3.	C. C.	52	N	Sclerodermia
4.	C. M.	43	N	Sclerodermia
5.	L. E.	56	N	Sclerodermia
6.	P. I.	56	N	Sclerodermia
7.	P. E.	75	N	Sclerodermia
8.	S. M.	49	N	Sclerodermia
9.	SZ. M.	53	N	Sclerodermia
10.	T. D.	46	N	Sclerodermia
11.	T. L.	69	F	Sclerodermia
12.	K. P.	55	N	Sclerodermia

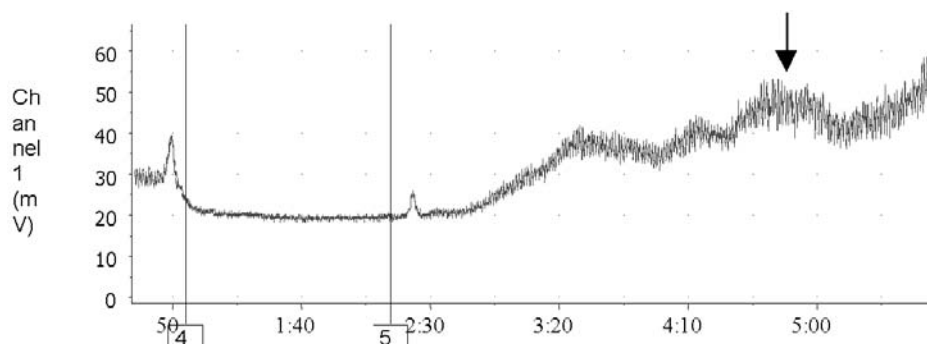
N=nő, F=férfi

**1-2. ábra.** *A fiziológias p, illetve a V-hullámok figyelhetőek meg.*

Akut és krónikus hatást vizsgáltunk. Az akut hatás mérése úgy történt, hogy az első infúzió két órája alatt 15 percenként mértük az *alapáramlást*, illetve az abban beállt változásokat. A fő vizsgált hatás azonban a kúraszerű, ún. krónikus adagolásé volt, lévén szó két krónikus betegségről, és mivel a gyógyszergyártók is így ajánlották termékeiket. Ezen hatás mérése úgy történt, hogy a 10 napos kezelés előtt elvégeztük az *alapáramlásmérést* (mV a mértékegysége), a *reaktív (postocclusiv) hyperaemia-teszt* során követtük a *peak flow* és a *time to peak flow* (szekundumban megadva) változásait. A sclerodermiás betegeknél emellett *Cold-tesztet* is végeztünk, majd ezeket a méréseket a 10 napos kezelés után megismételtük.



3. ábra. Reaktív hyperaemia-teszt: normális görbe. A görbe első, nyílig terjedő szakasza a leszorítás alatti értéket mutatja (biológiai nulla). A leszorítás megszűnte után az áramlás hirtelen emelkedik, a második nyíl a csúcserőket mutatja. A csúcserőig eltelt idő 5 másodperc.



4. ábra. Reaktív hyperaemia-teszt – Buerger-kóros beteg vizsgálatakor tapasztalt görbe. A nyíl a csúcserőket mutatja, a görbe jellegzetesen „többpúpú”, a csúcserőig eltelt idő jelentősen megnőtt.

Az 1–3. ábrán néhány normális és patológiás görbe látható.

A mérések során az elektródokat a felső végtagon mindig a kéz harmadik ujjának a végére tettük, míg az alsó végtagon a lábfej öregujján mértünk. A méréseket általában azonos oldalon végeztük (kivétel, ha például trombangitises betegnél az ischaemiás alsó végtagot akartuk az azonos oldali felső végtaghoz hasonlítani, de az is érintett volt, akkor az egészséges ellenoldali felső végtag lett a viszonyítási alap). Ha mindkét alsó vagy felső végtag érintett volt, a mérésre mindig a súlyosabb állapotban levőt választottuk.

Gyógyszer-mellékhatásokat egy esetben sem észleltünk.

Az eredmények statisztikai feldolgozását (átlagszámolás, standard deviáció) a Microsoft Excel program segítségével végeztük, míg a szignifikancia értékelésére Student t tesztet használtunk ($p < 0,005$ értéket tekintettünk szignifikanciaküszöbnek).

4. Eredmények

A vizsgált gyógyszerhatások eredményeit a 3–17. táblázatban tüntettük fel. A 3–7. táblázat a szerek egyszeri adagjának az ún. akut hatását vizsgáltuk a végtag-vérátáramlásra.

3. táblázat. *Az alapáramlás növekedése Pentoxifillin-infúzió alatt thromboangitis obliteransban szenvedő betegeknél (a 12 eset átlagértékei).*

Idő	AV	FV
Alap	82,5536	138,7024
15 min	69,1771	122,0998
30 min	67,2002	120,6795
45 min	78,8492	108,7828
60 min	125,2741	140,2
75 min	123,9875	160,6446
90 min	133,8327	144,8642
105 min	131,2363	154,1295
120 min	135,9338	141,9388

AV: alsó végtag; FV: felső végtag

4. táblázat. Az alapáramlás növekedése Dextran 70 infúzió alatt thromb-angitis obliteransban szenvedő betegeknél (a 12 eset átlagértékei).

Idő	AV	FV
Alap	91,5651	271,265
15 min	117,1272	239,9906
30 min	126,91	270,0932
45 min	82,4399	313,9901
60 min	207,3348	384,7402
75 min	164,5175	303,2898
90 min	186,7695	300,7266
105 min	167,5713	312,688
120 min	186,6617	288,54

5. táblázat. Az alapáramlás növekedése Alprostadil-infúzió alatt thromb-angitis obliteransban szenvedő betegeknél (a 12 eset átlagértékei).

Idő	AV	FV
Alap	58,6123	171,8889
15 min	89,1358	103,6421
30 min	68,8424	110,4955
45 min	100,3241	111,7266
60 min	106,3505	114,2456
75 min	153,6118	109,5144
90 min	179,8522	96,7114
105 min	171,3754	113,0682
120 min	198,85	108,6895

6. táblázat. Az alapáramlás növekedése Pentoxifilin-infúzió alatt scleroder-miában szenvedő betegeknél (a 6 eset átlagértékei).

Idő	AV	FV
Alap	85,3169	101,3437
15 min	83,9727	182,3433
30 min	132,381	156,6173
45 min	116,9653	147,4745
60 min	124,2561	142,6736
75 min	112,8521	160,7854
90 min	124,9173	139,3158
105 min	131,2776	154,7454
120 min	151,5028	146,9024

AV: alsó végtag; FV: felső végtag

7. táblázat. Az alapáramlás növekedése Dextran 70 infúzió alatt sclerodermiában szenvedő betegeknél (a 6 eset átlagértékei).

Idő	AV	FV
Alap	86,9626	83,5826
15 min	85,6878	219,2307
30 min	85,2471	143,5704
45 min	93,9944	183,8095
60 min	110,8541	134,0394
75 min	127,4159	126,3999
90 min	145,5392	167,0111
105 min	146,8382	160,8651
120 min	159	211,5

AV: alsó végtag; FV: felső végtag

A 10 napos, kúraszerű, ún. krónikus gyógyszeres kezelés eredményeit a 8–17. táblázat foglalja össze.

8. táblázat. Pentoxifillin-kezelés előtt Buerger-kórban regisztrált értékek.

No.	Név	Alapáramlás		RHE – PF (%)		RHE – TPF (s)		Vasomotion	
		FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV
1.	B. J.	90	6	177	20	2	130	6	0
2.	B. D.	307	27	89	29	5	90	5	1
3.	B. V.	88	82	124	42	15	20	6	3
4.	B. T.	80	63	121	52	6	7	7	5
5.	B. V. V*	115	55	124	67	6	92	8	4
6.	B. S.	92	51	138	50	40	40	8	6
7.	C. I.	27	26	203	119	6	55	8	8
8.	C. S.	37	6	87	16	2	180	5	0
9.	C. C.	144	18	134	222	3	30	5	5
10.	D. M.	94	50	173	170	6	20	6	5
11.	D. CS.	75	32	128	181	3	36	5	2
12.	D. M.	186	62	148	148	6	60	6	4
	átlag	111,08	39,83	137,16	93,00	8,33	63,33	6,25	3,583

RHE: reaktív hyperaemia-teszt; PF: peak flow; TPF: time to peak flow; FV: felső végtag; AV: alsó végtag

9. táblázat. *Pentoxifillin-kezelés után Buerger-kórban regisztrált értékek.*

Nr	Név	Alapáramlás (mV)		RHE – PF (%)		RHE – TPF (s)		Vasomotion	
		FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV
1.	B. J.	97	11	145	26	2	104	6	1
2.	B. D.	321	37	104	35	5	80	5	2
3.	B. V.	98	98	145	46	14	16	8	3
4.	B. T.	89	95	143	59	5	6	7	5
5.	B. V. V*	125	58	130	74	6	85	8	4
6.	B. S.	99	75	140	58	36	36	8	6
7.	C. I.	46	45	198	131	6	51	9	8
8.	C. S.	57	9	99	19	2	164	5	0
9.	C. C.	131	23	154	228	3	25	6	5
10.	D. M.	99	61	186	190	6	18	6	5
11.	D. CS.	95	39	133	199	4	35	5	3
12.	D. M.	171	74	139	160	6	51	6	4
	átlag	119,00	51,25	143,00	102,08	7,91	55,91	6,5	3,83

RHE: reaktív hyperaemia-teszt; PF: peak flow; TPF: time to peak flow; FV: felső végtag; AV: alsó végtag

10. táblázat. *Dextran 70 kezelés előtt Buerger-kórban regisztrált értékek.*

Nr.	Név	Alapáramlás (mV)		RHE – PF (%)		RHE – TPF (s)		Vasomotion	
		FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV
13.	G. L.	76	55	126	40	9	20	5	4
14.	GY. I.	99	98 (BFV)	98	88(BFV)	7	12(BFV)	6	9(BFV)
15.	I. V.	198	82	167	54	11	29	7	4
16.	J. A.	55	19	186	30	9	94	7	1
17.	J. S.	115	34	120	41	4	84	7	2
18.	K. D.	95	14	144	25	6	106	6	2
19.	L. F.	76	8	189	19	12	176	9	0
20.	M. I.	84	65	89	34	3	44	8	3
21.	M. J.	129	19	150	41	6	89	9	1
22.	S. I.	122	23	184	33	7	122	8	0
23.	SZ. GY.	76	28	136	28	5	87	6	1
24.	T. CS.	166	97(BFV)	169	97(BFV)	10	11(BFV)	6	9(BFV)
	átlag	107,58	45,16	146,6	44,16	7,41	72,83	7,00	3,00

RHE: reaktív hyperaemia-teszt; PF: peak flow; TPF: time to peak flow; FV: felső végtag; AV: alsó végtag; BFV: beteg felső végtag

11. táblázat. *Dextran 70 kezelés után Buerger-kórban regisztrált értékek.*

Nr.	Név	Alapáramlás (mV)		RHE – PF (%)		RHE – TPF (s)		Vasomotion	
		FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV
13.	G. L.	88	59	139	51	8	16	5	4
14.	GY. I.	85	99 (BFV)	105	99(BFV)	8	10(BFV)	6	9(BFV)
15.	I. V.	123	108	163	88	12	22	8	4
16.	J. A.	60	35	188	44	9	81	8	2
17.	J. S.	122	49	109	49	3	72	7	2
18.	K. D.	106	28	155	36	6	85	6	2
19.	L. F.	89	25	191	41	9	134	9	1
20.	M. I.	105	79	101	39	4	38	9	3
21.	M. J.	144	34	156	48	6	78	9	2
22.	S. I.	154	38	187	39	7	98	8	1
23.	SZ. GY.	99	56	141	39	5	61	6	1
24.	T. CS.	149	99(BFV)	168	95(BFV)	9	11(BFV)	6	9(BFV)
	átlag	110,33	59,08	150,25	55,66	7,16	58,83	7,25	3,33

RHE: reaktív hyperaemia-teszt; PF: peak flow; TPF: time to peak flow; FV: felső végtag; AV: alsó végtag

12. táblázat. *Alprostadil-kezelés előtt Buerger-kórban regisztrált értékek.*

Nr.	Név	Alapáramlás (mV)		RHE – PF (%)		RHE – TPF (s)		Vasomotion	
		FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV
25.	V. V.	117	64	137	112	5	13	5	3
26.	K. H.	211	46	98	77	6	25	6	3
27.	J. D.	118	23	135	42	9	112	6	0
28.	F. K.	99	39	112	58	11	65	7	2
29.	T. L.*	125	25	129	47	7	92	9	1
30.	C. F.	104	11	113	51	12	66	8	1
31.	CS. G.	76	66	188	129	5	35	9	8
32.	Z. C.	45	6	86	19	6	121	5	0
33.	T. H.	112	38	124	115	7	30	6	5
34.	F. K.	98	48	166	97	8	88	5	2
35.	P. V.	70	34	133	111	7	37	5	5
36.	S. A.	188	98(BFV)	151	122(BFV)	9	33(BFV)	5	4(BFV)
	átlag	113,58	44,83	131,00	82,50	7,66	63,33	6,33	2,83

RHE: reaktív hyperaemia-teszt; PF: peak flow; TPF: time to peak flow; FV: felső végtag; AV: alsó végtag; BFV: beteg felső végtag

13. táblázat. *Alprostadil-kezelés után Buerger-kórban regisztrált értékek.*

Nr	Név	Alapáramlás (mV)		RHE – PF (%)		RHE – TPF (s)		Vasomotion	
		FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV
25.	V. V.	122	99	141	112	5	11	5	4
26.	K. H.	198	104	103	101	6	21	6	5
27.	J. D.	136	66	154	88	8	78	7	2
28.	F. K.	132	54	99	96	11	44	7	4
29.	T. L.*	121	44	138	86	8	65	8	3
30.	C. F.	109	36	118	77	12	50	8	3
31.	CS. G.	88	88	152	141	5	31	9	9
32.	Z. C.	91	43	95	58	5	88	5	2
33.	T. H.	89	87	111	126	7	22	6	7
34.	F. K.	99	111	143	144	8	60	6	4
35.	P. V.	113	54	112	166	8	21	5	6
36.	S. A.	176	130(BFV)	125,33	140(BFV)	6	19(BFV)	6	6(BFV)
	átlag	114,5	76,33	131	111,25	7,41	42,5	6,5	4,58

RHE: reaktív hyperaemia-teszt; PF: peak flow; TPF: time to peak flow; FV: felső végtag; AV: alsó végtag; BFV: beteg felső végtag

14. táblázat. *Pentoxifillin-kezelés előtt sclerodermiában regisztrált értékek.*

Nr	Név	Alapáramlás (mV)		RHE – PF (%)		RHE – TPF (s)		Vasomotion		Cold-teszt (cs%-ra)
		FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV	
1.	K. M.	136	98	130	158	23	8	7	9	62
2.	P. A.	102	86	152	164	11	8	8	6	74
3.	C. C.	250	132	156	181	3	2	6	5	77
4.	C. M.	13	71	223	186	14	20	6	3	51
5.	L. E.	104	80	134	141	30	3	7	6	42
6.	P. I.	45	116	146	163	10	16	3	6	27
	átlag	108,33	97,16	156,83	165,50	16,75	9,50	6,16	5,83	55,5

RHE: reaktív hyperaemia-teszt; PF: peak flow; TPF: time to peak flow; FV: felső végtag; AV: alsó végtag

15. táblázat. *Pentoxifillin-kezelés után sclerodermiában regisztrált értékek.*

Nr	Név	Alapáramlás (mV)		RHE – PF (%)		RHE – TPF (s)		Vaso- motion		Cold- teszt
		FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV	
1.	K. M.	165	91	160	178	18	7	7	9	75
2.	P. A.	118	89	184	144	9	8	8	6	76
3.	C. C.	289	144	191	190	3	2	7	5	91
4.	C. M.	65	77	276	199	10	18	6	4	6
5.	L. E.	154	96	158	136	22	3	7	6	46
6.	P. I.	77	113	194	178	8	13	5	6	39
	átlag	144,66	101,66	193,83	170,83	11,66	8,33	6,66	6	65,83

16. táblázat. *Dextran 70 kezelés előtt sclerodermiában regisztrált értékek.*

Nr.	Név	Alapáramlás (mV)		RHE – PF (%)		RHE – TPF (s)		Vaso- motion		Cold- teszt
		FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV	
7.	P. E.	122	81	167	156	18	8	6	7	45
8.	S. M.	178	104	143	264	22	5	5	5	51
9.	SZ. M.	56	88	201	115	31	10	5	9	81
10.	T. D.	83	115	98	159	14	6	7	6	34
11.	T. L.	71	132	188	134	21	11	9	5	46
12.	K. P.	111	106	160	156	16	13	8	6	50
	átlag	103,5	104,33	159,5	164	20,33	8,83	6,66	6,33	51,16

17. táblázat. *Dextran 70 kezelés után sclerodermiában regisztrált értékek.*

Nr.	Név	Alapáramlás (mV)		RHE – PF (%)		RHE – TPF (s)		Vaso- motion		Cold- teszt
		FV	AV	FV	AV	FV	AV	FV	AV	
7.	P. E.	131	110	268	224	15	7	8	7	70
8.	S. M.	231	65	191	190	13	11	6	5	59
9.	SZ. M.	146	134	144	134	14	6	8	9	98
10.	T. D.	81	92	222	155	10	9	7	8	44
11.	T. L.	99	115	143	180	24	11	10	5	63
12.	K. P.	145	108	196	188	9	11	7	7	86
	átlag	139	104	194	178,16	14,16	9,16	7,66	6,83	70

RHE: reaktív hyperaemia-teszt; PF: peak flow; TPF: time to peak flow; FV: felső végtag;
AV: alsó végtag

5. Megbeszélés, következtetések

Kutatási témánkat a nagy aktualitással bíró szív- és érrendszeri patológiából választottuk. Két növekvő előfordulást mutató angiológiai kórkép, a Buerger-kór (thrombangitis obliterans) és a sclerodermia esetében vizsgáltuk a modern haemorrhéológiai kezelés három legfontosabbnak tartott gyógyszerét, illetve ezen szerek hatását a normális vérellátottságú és az ischaemiás végtagok mikrocirkulációjára. Vizsgálatainkban 36 (3x12) Buerger-kóros, a Fontaine-féle felosztás különböző stádiumaiban levő beteg, és 12 (2x6) sclerodermiás páciens szerepelt.

Az *akut hatás* eredményeinek kiértékelésekor megállapítható volt, hogy mind a három szer már egyszeri adagban (reggeli intravénás infúzió formájában) javulást idéz elő a bőr mikrocirkulációjában. Mind a Buerger-kóros (3-as, 4-es és 5-ös táblázat), mind pedig a sclerodermiás (6-os és 7-es táblázat) csoportban hatásosak voltak a fent említett szerek az egészséges végtagon is, de ez a hatás kismértékű volt. Szignifikánsan növekedett viszont az alapáramlás mind az öt vizsgált betegcsoportban az ischaemiás végtagon az infúzió bevitele alatt.

Ami a tíznapos *krónikus kezelés* eredményeit illeti, a *thrombangitise-seknél* (ahol a betegség jellegéből adódóan legtöbbször az alsó végtag érintett) a vizsgált négy paraméter mindegyike javulást mutatott. *Pentoxifillin*-kezelés után (8-as és 9-es táblázat) az alapáramlás növekedése átlagosan 28,6% volt (39,83 mV-ról 51,25 mV-ra), a peak flow-é 9,7% (93-ról 102,08-ra), a time to peak flow pedig 18%-kal csökkent (átlagosan 63,33 másodpercről 55,91-re). Ugyanezek a paraméterek a felső (egészséges) végtagokon hasonló irányban változtak, de ez a változás igen kismértékű volt (3-4%, csak az alapáramlás növekedése érte el a 7,12%-ot). A vasomotont viszont sem a felső (egészséges), sem az alsó (ischaemiás) végtagokon nem befolyásolta jelentősen ez a gyógyszer. A hatás így is egyértelműen pozitív a beteg végtag mikrocirkulációjára. A *Dextran 70*-nel végzett tíznapos kezelés (10-es és 11-es táblázat) eredményeként a beteg végtagokon az alapáramlás átlagosan 30,8%-kal nőtt (45,16 mV-ról 59,8 mV-ra), a peak flow 44,16-ről 55,66-ra emelkedett (26%-os növekedés), a time to peak flow pedig (ugyancsak átlagosan) 19,2%-kal csökkent (72,83 szekundumról 58,83 s-ra). A vasomoton ezen kezelés hatására sem változott jelentősen, és ez érvényes az összes felsorolt paraméterre (ezen szer után is) az egészséges felső végtagra vonatkoztatva. A tíznapos *Alprostadil*-adagolás (12-es és 13-as táblázat) szintén kevés hatást mutatott az egészséges végtagokon, de igen hatékonynak bizonyult az

ischaemiásokon. Az alapáramlást átlagosan 70,33%-kal növelte (44,83 mV-ról 76,33 mV-ra), a peak flow-t 82,5 mV-ról 111,25 mV-ra (35%-os emelkedés), a time to peak flow-t pedig 33%-kal csökkentette (átlagosan 63,33 másodpercről 42,5 másodpercre). A vasomotiónt pedig igen jelentős mértékben (93%) javította (átlagértékekben 2,83-ról 4,58-ra).

Eredményeinkből megállapítható, hogy mind a három gyógyszer fokozza az acralis keringést a thrombangitis obliteransban szenvedő végtagokon, de leghatékonyabbnak minden szempontól az Alprostadil bizonyult, ezt követte sorrendben a Dextran 70 és a Pentoxifillin. Az irodalmi adatok fényében ezen hatások komplex mechanizmusok útján valósulnak meg. Az Alprostadil vasomotiónt jelentősen növelő hatása valamilyen formában az endotheliummal összefüggő hatásmechanizmust is feltételez (pl. lehetséges az endotheliumban az NO-szintézis vagy felszabadulás fokozódása e gyógyszer hatására).

A *sclerodermiás* csoportban az un. *krónikus* kezelés során ugyanazokat a paramétereket követtük, mint a Buerger-kóros betegeknél, de ezekhez itt még hozzáadódott a Cold-teszt is. A *Pentoxifillines* pácienseknél (14-es és 15-ös táblázat) az alapáramlás átlagosan 33%-kal (108,33 mV-ról 144,66 mV-ra) javult a beteg felső végtagon (a betegség jellegéből adódóan bilaterális, mi mindig a súlyosabb szubjektív és objektív tüneteket mutató végtag 3. ujján mértünk), a peak flow is fokozódott átlagosan 23,6%-kal (156,83 mV-ról 193,83 mV-ra nőtt), a time to peak flow átlaga 16,75 s-ről 11,66-ra csökkent (30%-os változás). A vasomotiónt nem mutatott növekedést vagy csökkenést, emelkedett viszont a Cold-tesztben az alapáramláshoz viszonyított (és e betegségnél mindig csökkent) érték 18,6%-kal (55,3-ről 65,83%-ra). Az egészséges alsó végtagokon e paraméterek nem változtak jelentősen. A *Dextranos* csoport eredményei (16-os és 17-es táblázat) hasonlóak voltak az előbbiekhöz, vagyis kevés változás az alsó végtagokon és javulás a felsőkön. Ennek mértéke az alapáramlást illetően 34,3% volt (átlagosan 103,5 mV-ról 139 mV-ra), a peak flow 21,6%-kal emelkedett (159,5-ről 194-re), 30,3%-kal csökkent átlagosan a time to peak flow (20,33 s-ről 14,16 s-ra), nem változott a vasomotiónt, viszont a Pentoxifillines csoportnál jelentősebben növekedett a Cold-teszt eredménye: a kezelés után az alapáramlás 70%-a volt, amely 36,8%-os emelkedésnek felel meg (51,16%-ról).

Mindezen eredményekből egyértelműen megállapítható, hogy az általunk használt szerek (már egyszeri adagban adva is) értágító és keringés-fokozó hatásúak, ami sokkal jobban érvényesül az ischaemiás területeken, és csak kismértékű az ép zónákban. Ez a hatásmechanizmus

részleteiben még nem tisztázott, de egyértelművé teszi mindhárom gyógyszer indikációját e két betegcsoportban (a leghatásosabbnak bizonyult Alprostadil elterjedését nagymértékben korlátozza igen magas ára). Érdekesnek tűnik ezen gyógyszerek egyidejű adása is (ugyanabban az infúzióban is adhatók, mert közöttük vegyi inkompatibilitás nem áll fenn), és reményeink szerint ezen társítások még jobb klinikai eredményeket fognak produkálni.

A lézer-Doppler áramlásmérésről újra bebizonyosodott, hogy nem invazív, megismételhető, és objektív módszer a különböző vazoaktív farmakonok mikrocirkulációra kifejtett hatásának a vizsgálatában.

6. Összefoglaló

Vizsgálatainkban Buerger-kóros (főleg az alsó végtagokat érintő) és sclerodermiás (a felső végtagokon manifesztálódó) betegeken tanulmányoztuk három, a verőérbetegségek kezelésében használt gyógyszer (Pentoxifillin, Dextran 70 és Alprostadil) hatását a mikrocirkulációra lézer-Doppler áramlásmérő segítségével.

Akut hatásként vizsgáltuk az alapáramlás változását az első infúzió alatt (és már így is hatásosnak bizonyultak). Ún. krónikus hatásként a 10 napos kezelés (mindig napi egy infúzió) előtt és után. Több paraméter változását követtük: az alapáramlás, a reaktív hyperaemiás-tesztek (peak flow, time to peak flow) és a vasomotion változásait (a sclerodermiás csoportban Cold-tesztet is néztünk). Eredményeink azt mutatták, hogy mindhárom gyógyszer hatékonyan (statisztikailag szignifikáns mértékben) javította a bőrkeringést, még hozzá szelektív módon (döntően az ischaemiás végtagokon). A leghatékonyabbnak az Alprostadil bizonyult (amelyet csak a Buerger-kórosoknál alkalmaztuk), ezt követte sorrendben a Dextran és a Pentoxifillin.

Következtetesként megállapítható, hogy a lézer-Doppler áramlásmérés igen jó és objektív módszer a bizonyos arteriopátiákban nagy klinikai fontossággal bíró acralis keringés meghatározására, a három említett farmakon pedig minden vizsgált paraméterben igazolta nagyfokú hatékonyságát.

SZAKIRODALOM

- ALEXANDER, M. A.–SCHABAUER, M. D.–THOM, W.
1994 Cutaneous Laser Doppler flowmetry: Applications and Findings. *Mayo Clin Proc* 69. 564–574.
- BERQVIST, D.–BERGENTZ, S. E.
1993 The role of dextran in severe ischemic extremity disease and arterial reconstructive surgery. *Vasa* 12. 213–218.
- BIRCHER, A.–DE BOER, E. M.–AGNER T.
1994 Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. *Contact Dermatitis* 30. 65–72.
- BRASSAI Zoltán
1999 *Kardiológia és angiológia*. Budapest, Springer 230–232., 254–256.
- FARKAS Katalin
1998 Lézer-Doppler áramlásmérés: új módszer a mikrocirkuláció vizsgálatára. *Lege Artis Medicinae* 8. 1. 4–12.
- FÜRST Zsuzsánna
1998 *Gyógyszertan*. Medicina, Budapest 500. 824.
- KOLOSSVÁRY E.–FARKAS K.–JÁRAI Z.
1996 Vasoconstrictor reflex vizsgálata diabetes mellitusban lézer-Dopplerrel. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.* 2. 168.
- SCHROR, K.–WEBER A. A.
1995 Roles of vasodilatory prostaglandins in mitogenesis of vascular smooth muscle cells In: Schror K.–Ney P. (eds.): *Prostaglandins and control of Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation Agents Actions* 48. 63–91.
- SINSINGER, H. et alii
1996 Prostaglandin E1 decreases circulating endothelial cells. *Prostaglandins* 51. 61–63.
- STROESCU, Valentin
1998 *Bazele farmacologice ale practicii medicale*. Ed. Medicală, București 416–427., 848.

ALSÓ VÉGTAGI ÉRBÁNTALMAK ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA ÉS BIOLÓGIAI SAJÁTOSÁGAI ERDÉLYBEN

1. Bevezetés

Tanulmányunkban olyan különböző perifériás (alsó és felső végtagi) érbántalmak vizsgálatát tűztük ki célul, melyek előfordulási gyakoriságuk miatt valódi népbetegségnek tekinthetők: arteriosclerosis obliterans és diabetes angiopathiák, emellett ritkább kórképekben thrombangitis obliteransban és szisztémás vasculitisekben szenvedő betegeket is vizsgáltunk. A perifériás érbántalmak tünetei általában lassan és fokozatosan alakulnak ki: a fizikai terhelésre jelentkező claudicatio intermittenstől az alsó végtagokban jelentkező nyugalmi fájdalomig hosszú az út; a progressziót az életmóddal kapcsolatos ismert tényezők mellett (szedentarizmus, dohányzás, zsírgazdag étrend) más, kevésbé jól jellemzett faktorok is befolyásolják. Ez a tünetegyüttes nemcsak a végtagokban jelentkező fájdalom miatt súlyos; jelentős társadalmi vetületei is vannak, mivel a betegek egy része a betegség súlyosságának fokozódásával amputációra kerül.

Az atherosclerosisos kóreredetű érbántalmak közül leginkább a koszorúér-érintettséget, valamint a carotis és más agyi nagyerek érintettségét vizsgálták, a perifériás ereket érintő betegségek ezek mellett kissé háttérbe szorultak. Az atherosclerosisos és a diabéteszes etiológiájú perifériás érszűkület kórfolyamata nagyon hasonló és sok szempontból összefonódik. Mégis a két kórkép szétválasztását indokolja, hogy különböző a metabolikus háttér: cukorbetegségben az elektrolit és savbázis egyensúlyzavarai, a csökkent inzulinhatás és egy sor más tényező is befolyásolhatja az érfalet ható oxidatív stresszet és ezáltal a betegség progresszióját.

Az érlemeszedésben eddig vizsgált biokémiai mutatók egy része az úgynevezett akut fázis reakcióval kapcsolatos molekula: C-reaktív fehérje, szérum amiloid-A, interleukin-1 és interleukin-6 (Zee–Ridker 2002; Järvisalo et alii 2002). Az akut fázisreakció jellegzetes humorális jelenség gyulladásokban: a kiváltó sérülés, agresszió hatására a májban

megváltozik egy sor fehérje termelődésének ritmusa, egyeseké csökken, másoké kevésbé (pl. fibrinogen, cöruoplazmin, haptoglobin) vagy kifejezetten (CRP, SAA) megnő. Heveny gyulladásokban a C-reaktív fehérje a normális szint 100–1000-szeresére emelkedhet, azonban az atherosclerosisra jellemző mikrogyulladásban csak enyhe emelkedést mutat: több széles körű tanulmány is bizonyítja, hogy a szívinfarktus gyakorisága 2-3-szor nagyobb azoknál a betegeknél, akiknél a C-reaktív fehérje szintje eléri a 3 mg/l-t (Majewsky et alii 1993; Cleland et alii 2000). Mivel a CRP egészségeseknél leggyakrabban 1 mg/l-nél kisebb koncentrációt mutat, klasszikus immunkémiai módszerekkel ez nem mérhető, új, ún. szuperszenzitív metodikák (lézer-nefelometria, latexerősített immunturbidimetria) kidolgozására volt szükség. Ezek a módszerek ma már bevonultak a laboratóriumi rutin arzenáljába, megbízható és jól reprodukálható eredményekkel segítik a kardiológiai rizikófelmerést. Mégis agyi érbántalmakban ellentmondásosabb eredmények születtek: a carotis-stenosis előrejelzésében a CRP hasznossága vitatható (SHAH). Alsó végtagi érszűkületekben sem egyértelmű a CRP prediktív szerepe.

Az Il-6 olyan pleiotrop citokin, amely az akutfázis reakciót és ezen belül a CRP szintézisét modulálja. Nem véletlen tehát, hogy mennyisége korrelálható a CRP koncentrációjával, és ahhoz hasonlóan prediktív értékkel bír. Egyes közlemények szerint az Il-6 az aterotrombózis kórfolyamataiban is szerepel mint simaizomsejt-proliferációt serkentő és makrofágokat aktiváló faktor.

Az érdeklődés központjában áll néhány olyan molekula is, amelyek vagy kórokozók alkotórészei, vagy saját védekező mechanizmusuk szolgálatában álló fehérjék. Ilyenek a mycobacterium és Chlamydia hősokk (stressz-) fehérjék, valamint a humán hsp 60, hsp 70 és hsp 90 stresszférjecsaládok képviselői (XU). Az endothelsérülést kiváltó mikrobiális tényezők között ma már nyilvánvaló a Chlamydia pneumoniae szerepe, de szóba jönnek bizonyos herpeszvírusok, így a Cytomegalovírus vagy a HSV1 is. Chlamydia antigéneket számos esetben sikerült kimutatni direkt immunfluoreszcenciával az érfalból készült metszeteken, anti-Chlamydia Iipopoliszacharid-ellenes IgA és IgG pedig a Helsinki Heart Study eredményei szerint jelentős arányban fordul elő ischaemiás szív-betegeknél. Az endothelfertőzés, a következményes makrofág és neutrofil sejtbevándorlás és aktiváció alatt a mieloperoxidáz és más szabad oxigéngyököket termelő enzimek aktivitása fokozódik. Ez a folyamat az érbelhártya szintjén folytonos oxidatív stresszet hoz létre, amelynek a

hatásai részben rövid távon citolízissel, másrészt az LDL, zsírsavak és más molekulák oxidálásával jellemezhető (Omura et alii 1999).

A stresszfehérjék fent említett típusai intracellulárisan kulcsfontosságú fehérjék csomagolását, védelmét szolgálják, a hsp 60 extracellulárisan azonban egyúttal erős immunológiai vészjelzőszignál is: sejttényezetekben makrofágokat intenzív sejtosztódásra készítet. Nem tisztázott, hogy ezek a védőfehérjék milyen körülmények közt juthatnak ki a keringésbe egészséges vagy beteg endothelsejtekből, de G. Wick és csoportja kimutatják, hogy a hsp 60 molekula egészségeseknél is kimutatható a vérplazmában. Valószínű, hogy a Chlamydiával fertőzött sejtekben a stresszfehérjék expressziója megnő, bizonyos körülmények között ezek kijuthatnak a sejtfelületre, a sejt közötti térbe és a véráramba is. Kísérletes körülmények között az aorta endothelsejtekből a fenilefrin, kokain, dopamin, endothelin fokozza a hsp 70 termelődését a HSF1 nevű transzkripciósfaktoron keresztül; az oxidált LDL pedig atherosclerosis állatmodellben jelentős hsp 60 és hsp 70 szintézist indukál (Schett et alii 1995).

Tioltartalmú aminosavak, mint például a cisztein és a homocisztein az LDL-részecskék oxidatív károsodását tovább fokozzák (Blom 2000). A homociszteintről ismert, hogy közvetlen endothelsejt-károsodást is okoz (CHAO), fokozza a simaizom-osztódást és a trombóziskészséget. A cisztein részben hasonló reaktivitással bír, fémionok jelenlétében autooxidációra képes, szabadgyököket és hidrogén-peroxidot hozva létre (Jacob et alii 1999). A két aminosav mennyisége a közös anyagcsereutak miatt jól korrelál; a homociszteinszint enyhe emelkedése sok szerző egybehangzó véleménye szerint független cardiovascularis rizikótényezőnek számít. Az endothelsejt jellemzően magas homocisztein-kiválasztással bír, az intracelluláris homocisztein nagyobb mennyisége redukált, az extracelluláris pool zömében oxidált frakció (Chambers 2001; Blom 2000; Saw 1999). Ezeket az altípusokat ma már külön-külön is meghatározzák, mert nem egyértelmű, hogy melyik forma tekinthető endothelt károsító tényezőnek. Az bizonyos viszont, hogy a homocisztein anyagcsere nagy mértékben folátfüggő.

A lipid-peroxidáció nemcsak az LDL-lipoproteineket, hanem a HDL-frakciókat is érinti, amely az endothel közvetített artériare relaxáció gátlásán keresztül ugyanúgy hozzájárulhat a krónikus érszűkület kialakulásához (Omura et alii 1999; Tazi 1996). Az oxidált lipoprotein-frakciók immunológiai jelenségeket indukálnak: oxidált LDL-ellenes antitestek jelenhetnek meg nemcsak atherosclerosisban, hanem diabéteszes angiopathiában, sőt autoimmun vasculitisekben (lupus erythematosus) is.

A stresszfehérjék közül a hsp 60 termelődésének a fokozódása szintén autoantitestek képződéséhez vezethet; erre vonatkozó bizonyítékokat szolgáltatott G. Schett insbrucki csoportja, akik endothelsejt-tenyészeteken kimutatták, hogy az anti-hsp 60 IgG típusú ellenanyagok citotoxikusak (Schett 1995).

Más csoportoknak ezeket az eredményeket nem sikerült megismételniük, emiatt az anti-hsp 60 ellenanyagok patogenetikai szerepe az atherosclerosis kórfejlődésében egyelőre vitatott.

Egy másik, eddig szintén tisztázatlan szerepű autoantitest-típus az antikoleszterin IgG ellentest. Koleszterindús étrendben részesített állatmodellekben ezeknek védő szerepet tulajdonítanak. Horváth Anna és munkatársai 600, coronaria, carotis és perifériás érintettséggel jelentkező beteg szérumát vizsgálva mindegyikben kimutatták az antikoleszterin IgG antitesteket. Míg a koszorúérbeteg populációnál az ACHA lényegesen magasabb értékeket mutatott, mint a kontrollcsoportnál, a perifériás arteriopátiákban és carotisszűkületben jelentősen csökkent volt (Horváth 2000). Az antikoleszterin antitestek ugyanúgy kötnek szabad koleszterint (in vitro), mint LDL és VLDL lipoproteineket. Kimutatták azt is, hogy a koleszterinmolekula 3-OH csoportja az epitóp: hasonló szerkezetű, 3-OH csoporttal nem rendelkező szteránvázis vegyületek nem keresztreagáltak az antikoleszterin antitestekkel (Dijkstra 1996).

Több vizsgálat is bizonyítja, hogy az endogén antioxidánsok közt a szérum húgysavmennyisége kiemelt szereppel bír: az *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (1987–92) egyértelműen alátámasztja, hogy hosszú távon a húgysavszint a carotisstenosis mértékével korrelálható (Nieto 2000). A magas húgysavszint ezenkívül szignifikánsan gyakran társul esszenciális magas vérnyomáshoz, mégsem világos ezeknek az asszociációknak a patológiai szerepe, mert átlagosan mindössze 10–20%-os emelkedésről van szó.

2. Anyag és módszer

2.1. A vizsgált betegkeret összetétele

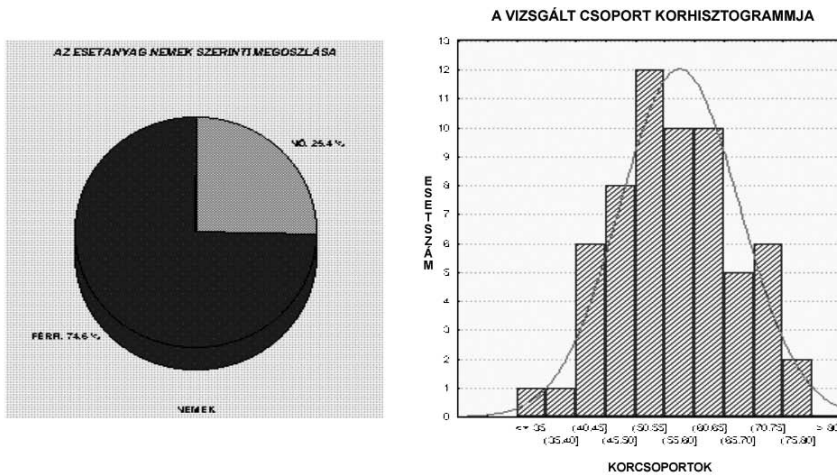
61 perifériás verőérbetegségben szenvedő betegnél, valamint 10 egészséges kontroll véradónál vizsgáltuk a következő biokémiai paramétereket: *össz- és HDL-koleszterin, triglicerid, apo A-I, apo B fehérjék, plazma-homocisztein, CRP, reggeli vércukor, fibrinogén, akut fázis fehérjék jelenléte a proteinogrammon, kreatinin, urea és húgysavszint, antikolesztérin IgG antitestek*. Felmértük a betegek és a kontrollcsoport dohányzási és étrendi szokásait; egyes esetekben meghatároztuk a *C3c és C4 komplementfehérjéket* is. A betegeket a következő szempontok szerint osztályoztuk: klinikai diagnózis, Fontaine-stádium (a perifériás obstruktív atherosclerosis és a diabéteszes angiopathia csoportoknál), társbetegségek jelenléte (ischemiás szívbetegség és magas vérnyomás), Doppler-index, az érszűkület/érelzáródás sajátosságai az érfestés (angiográfia) felvételein. A 61 beteg klinikai diagnózis szerint a következőképpen csoportosult:

1. táblázat. *A betegkeret összetétele – diagnosztikai csoportok.*

Diagnózis	Esetszám
Szisztémás vasculitis	5
Perifériás obstruktív atherosclerosis	27
Diabéteszes angiopathia	21
Thrombangitis obliterans	8
Összesen	61

2. táblázat. *Betegek eloszlása Fontaine-stádiumok szerint.*

Diagnózis	Fontaine I	Fontaine II	Fontaine III
Perifériás obstruktív atherosclerosis	15	5	7
Diabéteszes angiopathia	13	2	5
Összesen	28	7	12



1. ábra. A beteganyag kor és nemek szerint megoszlása.

3. táblázat. Dohányzás és társbetegségek előfordulása a két legnagyobb betegcsoportban.

Diagnózis	Dohányzás			Magas vérnyomás		Koszorúér-betegség	
	erős	közepes	Nem d.	van	nincs	van	nincs
Perifériás obstruktív atherosclerosis	11	5	11	17	9	22	5
Diabéteszes angiopathia	6	5	9	15	4	15	4
Összesen a 4 csoportban	24	10	27	34	22	42	17

2.2. Diagnosztikai módszerek

Összkoleszterinszint-meghatározás

A szérumban lévő összkoleszterin mennyiségét COBAS INTEGRA 400 biokémiai automatán határoztuk meg, COBAS INTEGRA Cholesterol-teszt segítségével. Ez kettős enzimikus-kolorimetriás meghatározás, koleszterin-észterázt és koleszterin-oxidázt szerepeltet, a reakció szubsztrátuma a 4-amino-antipirin. Mind az észterezett, mind pedig a szabad koleszterin mennyiségét méri. A fenti anyagok a COBAS INTEGRA Cholesterol kazettában találhatók kétkomponensű reagens formájában. A vonalkódos kazettát az automata felismeri, és saját specifikus reakcióprogramja sze-

rint kezeli. A National Cholesterol Education Program eredményei szerint normálisnak tekinthetők a 200 mg/dl alatti, határértéknek a 200–240 mg/dl közötti és magasnak a 240 mg/dl fölötti koleszterinkoncentrációk.

HDL-koleszterin: a koleszterin HDL-frakcióját a COBAS INTEGRA 400 biokémiai automata HDL-Cholesterol-Direct tesztjével határoztuk meg. A módszer alapelve ugyanaz, mint az összkoleszterin-meghatározásé, de tartalmaz egy előzetes lépést, amely a lipoprotein-részecskék polianionokkal való előkezeléséből áll. A lipoprotein-polianion komplexek közül a HDL-frakció detergens kezelésre felszabadítja koleszterintartalmát, míg az LDL- és VLDL frakció nem, ezután a reakció útja ugyanaz, mint az összkoleszterin esetében.

A HDL-koleszterinkoncentráció értékelése a következő: nőknél 45 mg%, férfiaknál 35 mg% alatti értékek jelentenek fokozott szív-érrendszeri rizikót, a 45–65 mg%, illetve 35–55 mg% közti értékek standard rizikófaktornak minősülnek, míg nőknél 65 mg%, illetve férfiaknál 55 mg% feletti HDL-koleszterinkoncentráció jó cardiovascularis prognózissal társul.

Trigliceridek

A szérum trigliceridek meghatározását COBAS INTEGRA Triglycerides tesztrel végeztük, ugyanaz a biokémiai automatán. A teszt nagy pontosságú enzimatikus-kolorimetriás módszer, amely a trigliceridek hasításából keletkező glicerint glicerín-3 foszfáttá és peroxiddá alakítja, a tulajdonképpeni színreakciót pedig a peroxid és az aminofenazon szubsztrát hozza létre, a fenti vegyületek és enzimek egyetlen komponensű reagensként alkalmazhatók a COBAS INTEGRA 400 triglicerid-programja szerint. Standardként Roche human Calibratort használtunk, a minőségellenőrzést pedig Control Serum N (egészséges) és Control Serum P (beteg), Roche savókkal végeztük mindhárom meghatározás esetében.

Apo A-I és apo B lipoprotein-koncentrációk mérése

Az apo A-I és apo B lipoproteineket végpontos nefelometriás méréssel határoztuk meg TURBOX ORION készüléken. A reakció folyadékfázisban zajló gyors (30 perc) immunprecipitáción alapul, a mintában levő apo A és apo B fehérjék koncentrációja egyenesen arányos a specifikus antitest–antigén reakció által keltett fényszórás mértékével.

A reakció komponenseit az apolipoprotein B és apolipoprotein A-I TUORBOX kit tartalmazza, a mérés manuálisan történik, de a specifikus fehérjekoncentrációt a mágneskártyán tárolt standardgörbe egy pontos ellenőrzése után a félautomata számolja ki.

Finnországi egészséges populáción meghatározott normálértékek férfiaknál 0,44–1,7 g/l, nőknél 0,55–1,3 g/l az apo B esetében, míg az apo A-I-nél átlagosan 1,0–2,0 g/l koncentrációtartományba estek.

C-reaktív protein

A szérum CRP koncentrációját COBAS INTEGRA 400 biokémiai automatán, C-reactive protein (latex) immunturbidimetriás teszt segítségével határoztuk meg. A teszt igen érzékeny, anti-CRP monoklonális antitesteket használ és igen széles koncentrációtartományt képes meghatározni: 0,07 mg/l–1000 mg/l-ig. Bár a szisztémás gyulladás jelenlétét a szakirodalom szerint kb. 5 mg/l feletti CRP-koncentráció jelzi, a Helsinki Heart Study és más tanulmányok kb. 3–3,7 mg/l körüli tartomány felett már jelentős cardiovascularis rizikóról beszélnek.

Homocisztein-meghatározás

A plazma homociszteint kompetitív kemilumineszcenciás módszerrel mértük IMMULITE 2000 (DPC, USA) automatán. A teszt a minták félórás előkezelését igényli, melynek során a vérplazmához SAH (S-adenozil-homocisztein)-hidrolázt adagolunk dithiothreitollal együtt, felszabadítva a homociszteint hordozó fehérjéiről. Ezután a kezelt plazmát alkalikus foszfatázzal jelzett anti-SAH antitesttel és SAH-hoz kötött polisztiréngyöngyökkel inkubáltuk. A nem kötött konjugátumot az automata mosással eltávolítja, szubsztrátumot adagol, és méri a keletkező lumineszcenciás jel intenzitását, amely fordítottan arányos a homocisztein koncentrációjával. 122, 22–66 év közötti egészséges amerikai felnőttél a normálértékeket 5–12 $\mu\text{mol/l}$ tartományban határozták meg (közéérték 7,7 $\mu\text{mol/l}$).

Antikoleszterin IgG antitestek

Az antikoleszterin IgG antitestek meghatározását kvantitatív ELISA módszerrel végeztük, a következőképpen: 96 lyukú polisztirénlemezeket fedtünk 5 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációjú, 96%-os alkoholban oldott koleszterinnel 24 óráig 4 °C-on. Ezután kazeines blokkolást végeztünk 0,1%-os, PBS-ben (pH 7,4) oldott kazeinnel. 60 percig. 3-szoros PBS-mosás után a lemezeket megszáritottuk és 4 °C-on tároltuk. A vizsgálandó vérsavókat 1:800 arányban felhígítottuk kazeinoldatban, és lyukanként 100–100 μl -t felvittünk a lemezre. 60 perces inkubálás után háromszor mostuk a lemezeket PBS-sel, majd rátettük az 1:6000 arányban felhígított szekunder savót (poliklonális nyúl antihumán IgG/alkalikus foszfatázzal jelezve) 60 percig. Háromszoros mosás után OPD szusztrátumot alkalmaztunk (pH 5,6 citrátpufferben, 100 μl -t lyukanként), 20 percig inkubáltuk, majd

kénsavval leállítottuk a színreakciót, melynek intenzitását ELISA-olvasó segítségével 490 nm-en regisztráltuk.

Plazma fibrinogén. Klasszikus Clauss-módszerrel végeztük 80 E. marha trombint tartalmazó fibrinogén reagenssel (Immuno, Ausztria), a plazmával 1:1 térfogatarányban elegyítettük, az alvadási időt Amelung KC4 készüléken mértük.

Szérum elektroforézise. 1%-os agarózgélen végeztük, egyenként 0,7 µl minta felhasználásával, TRIS-barbiturát pufferben (pH 8,6), festés Ponceau Red S-sel, utána BIOMIDI 400 denzitométeren értékeltük.

Az *urea, kreatinin, húgysav, vércukor meghatározását* a COBAS INTEGRA 400 biokémiai automatán végeztük, a megfelelő kazettás tesztekkel (Roche, Svájc).

Doppler-vizsgálat, angiográfia. A betegek egy részénél teljes Doppler-vizsgálatot végeztünk, és kiszámoltuk az A. tibialis anterior, illetve posterior Doppler-indexét. Az érfestést általában csak egyik (a kifejezettebben érintett) végtagon végeztük el, elemelve a következő artériák státusát: A. iliaca, A. femoralis superficialis, A. femoralis communis, A. poplitea, A. tibialis anterior és A. tibialis posterior. Az angiográfiás felvételeken kielemeztük a következőket:

- az érintett artériák számát (1–7);
- a stenosis maximális és átlagos fokát külön-külön minden éren, 0–1 közti értékekkel jellemzve;
- a többszörös szűkületek és teljes elzáródások számát (0–n);
- a kollaterálisok milyenségét.

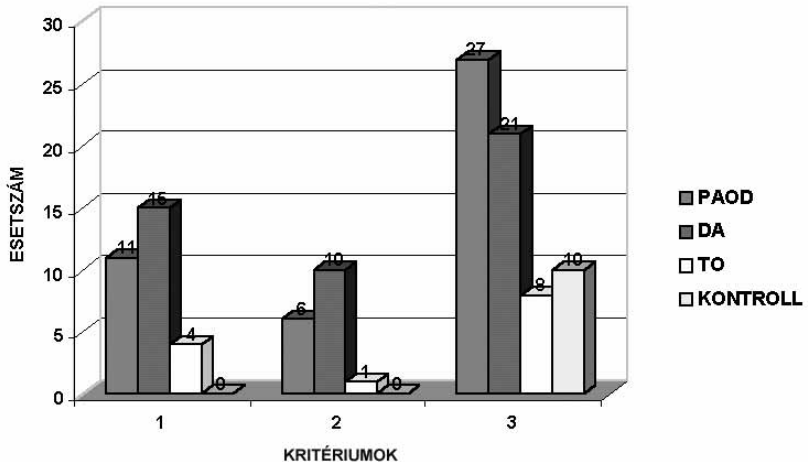
Ezeket a karakterisztikákat osztályozótényezőként használtuk, és korrelációs vizsgálatoknak vetettük alá.

Statisztikai számítások. Tekintettel az aránylag kis esetszámra, nem paraméteres tesztekkel használtunk (Kruskal–Wallis ANOVA a globális, Mann–Whitney U teszt a csoportos összehasonlításban, Spearman-féle korreláció). Az adatok feltüntetésénél a táblázatokban az átlagérték mellett mindenütt a standard deviációval számoltunk. A p értékek elemzésénél általában a 0,05 értéknél kisebb valószínűséget tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3. Eredmények

3.1. Lipidológiai mutatók

Eseteink 49%-a (30/61) a diszlipidémiák valamilyen formáját mutatta.



3.1. ábra. Diszlipidémiák előfordulási gyakorisága a vizsgált csoportoknál.

A diszlipidémiák diagnózisának irodalmi kritériumait használva, az obstruktív arteriopátiás betegek 40,7%-a kórosan magas koleszterin (>200 mg/dl) vagy triglicerid (>200 mg/dl) értékekkel rendelkezett, 22,2%-nál a HDL-koleszterin is patológiásan alacsony volt. A diabéteszes alapbetegséggel jelentkező arteriopátiásoknak nagyobb hányada, 71,4% volt diszlipidémiás (magas összkoleszterin v. triglicerid), 47,6%-nál a HDL-frakció 45 mg/dl alatti volt. A 8 thrombangitises esetből 4 mutatott magas koleszterin-/trigliceridszintet, csak egynek volt alacsony HDL-koleszterinje is. A kontrollcsoportban egyetlen diszlipidémiást sem találtunk. Az apo A-I fehérje a betegek 34%-ánál (21/61) alacsonyabb volt, mint 0,8 g/l, ebből 10 az obstruktív arteriopátiás, 7 a diabéteszes, 2-2 a thrombangitises, illetve vasculitises csoporthoz tartozott. A 10 kontrollszemélyből 3 úgyszintén alacsony apo A-I-vel rendelkezett. Magas apo B fehérjét (1,8 g/l fölött) összesen csak 3 betegnél (1-1 POA és DA, valamint thrombangitis), valamint 1 kontrollszemélynél észleltünk. Az apo A-I csökkenés a 21 esetből 16-nál jelentkezett, HDL-koleszterinkoncentrációval is járt.

A diagnosztikai csoportok között az összkoleszterin- és a triglicerid-szint számottevő statisztikai különbséget mutatott: $p=0,017$ és $p=0,015$, Kruskal–Wallis-teszt, míg a HDL-koleszterin, apo A-I és apo B mennyisége globálisan nem volt szignifikánsan különböző.

A lipidológiai paramétereket illetően semmilyen szignifikáns különbséget nem találtunk a diabéteszes és az atherosclerosisos csoport között. A legkisebb koleszterinkoncentrációkat a vasculitises eseteknél mértük, ezek valamivel kisebbek voltak az egészséges kontrollcsoportnál és szignifikánsan alacsonyabbak, mint az atherosclerosisos (A csoport $p=0,0017$, Mann–Whitney U teszt), a diabéteszes (B csoport, $p=0,012$, Mann–Whitney U teszt) vagy a thrombangitises (C csoport, $p=0,006$, Mann–Whitney U teszt) betegek összkoleszterinjé. Az egészséges kontrollcsoport összkoleszterinszintjénél az atherosclerosisos, a diabéteszes és a thrombangitises betegek koleszterinjé is szignifikánsan magasabb volt, míg a vasculitises betegeknél a kontrollcsoportnál valamivel alacsonyabb értékeket találtunk:

3.1. táblázat. *Az összkoleszterinszint összehasonlító elemzése a kontroll- és betegcsoportnál.*

Betegcsoport	Koleszterinszint-különbség a kontrollcsoporttal szemben, Mann–Whitney U teszt, p érték
Perifériás obstruktív atherosclerosis (26)	0,008
Diabéteszes angiopátia (21)	0,011
Thrombangitis obliterans (8)	0,026
Szisztémás vasculitis (5)	0,309

3.2. táblázat. *Lipidológiai paraméterek csoportok szerint a vizsgált beteganyagban.*

KOLESZTERIN (mg/dl)

Csoport	Középarányos	Std. dev	Esetszám
Vasculitis	117,34	25,82	5
Obliteratív atherosclerosis	200,88	57,78	26
Diabéteszes arteriopátia	188,47	53,99	21
Thrombangitis	191,56	42,80	8
Kontroll	83,96	36,40	10
Összes beteg	174,51	64,57	59

HDL-KOLESZTERIN (mg/dl)			
Csoport	Középarányos	Std. dev.	Esetszám
Vasculitis	37,73	7,08	5
Obliteratív atherosclerosis	45,21	10,95	25
Diabéteszes arteriopátia	41,55	8,51	21
Thrombangitis	46,56	11,03	8
Kontroll	2,33	3,50	10
Összes beteg	37,44	17,39	59
TRIGLICERID (mg/dl)			
Csoport	Középarányos	Std. dev.	Esetszám
Vasculitis	107,50	29,78	5
Obliteratív atherosclerosis	168,95	109,83	26
Diabéteszes arteriopátia	188,69	88,27	21
Thrombangitis	139,61	64,54	8
Kontroll	87,60	49,00	10
Összes beteg	156,22	99,41	60
APO A-I (g/l)			
Csoport	Középarányos	Std. dev.	Esetszám
Vasculitis	1,07	0,48	4
Obliteratív atherosclerosis	0,95	0,36	26
Diabéteszes arteriopátia	0,94	0,26	21
Thrombangitis	0,93	0,27	8
Összes beteg	0,95	0,32	59
APO B (g/l)			
Csoport	Középarányos	Std. dev.	Esetszám
Vasculitis	0,69	0,48	4
Obliteratív atherosclerosis	0,95	0,41	26
Diabéteszes arteriopátia	1,04	0,45	21
Thrombangitis	2,07	3,19	8
Összes beteg	1,13	1,24	59

A legmagasabb trigliceridkoncentrációkat a diabéteszes betegcsoportnál találtuk:

188,7 ± 88,2 mg%, amely az eredmények egy részét tekintve a szakirodalom által megjelölt normálérték-tartományba esett, de szignifikánsan magasabb volt, mint a vasculitises (107,5 ± 29,7 mg%, p=0,015) kontrollcsoportban (87,6 ± 49 mg%, p=0,0013) és valamennyivel magasabb, mint az atherosclerosisos (168,9 ± 109,8 mg%, p=0,20) és a thrombangitises (139,6 ± 64,5 mg%) csoportban.

A HDL-koleszterinkoncentráció egyik csoportnál sem volt szignifikánsan magasabb, mint a kontrollcsoportnál, ahogy a 3.2. táblázatban is látható. A legkisebb HDL-koleszterint a vasculitises betegeknél mértük, ennél valamivel nagyobb volt a diabéteszes és az atherosclerosisos csoport HDL-szintje.

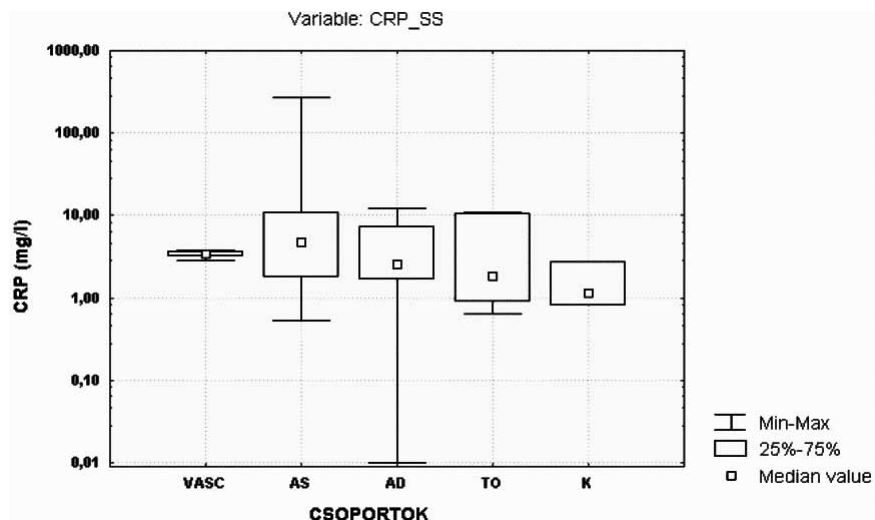
A lipid-paraméterek elemzésénél mindenképpen figyelembe kell vennünk, hogy eseteink krónikus belgyógyászati betegek voltak, akik kisebb-nagyobb megszakításokkal állandó hemorrheológiai kezelést kaptak, amely másodlagosan a koleszterin- és trigliceridszintet is befolyásolhatja.

Beteganyagunkon megvizsgáltuk az ismert rizikófaktorok (társbetegségek jelenléte: ischémias szívbetegség, esszenciális magas vérnyomás, dohányzás, zsírgazdag étrend) kumulatív hatását az összes lipidológiai paraméterre. Ezeket kettes, illetve hármas társításban vizsgáltuk, hogy elkerüljük a túl kis csoportok kialakulását. A koleszterinszintet leginkább emelő tényezők közül a koszorúér-betegség és a zsírgazdag táplálkozás társulását kell megemlítenünk (18,8%-os koleszterinszint-emelkedés, $180,8 \pm 50,8$ mg%-ról $214,9 \pm 46,4$ %-ra, $p=0,085$), körülbelül hasonló hatást gyakorolt a koszorúér-betegség, dohányzás és túlzott zsírfogyasztás együttes előfordulása. Más kombinációk csak jelentéktelen kihatással voltak az összkoleszterin mennyiségére. Semmilyen jelentős hatást nem tudtunk kimutatni a HDL-koleszterinszint esetében.

A trigliceridek esetében a koszorúér-érintettség és a hiperkalóriás étrend mindössze 10,5%-os emelkedést okozott, míg a koszorúér-betegség és a magas vérnyomás társulása 20,9%-ban növelte a plazma triglicerid-mennyiségét, egyik hatás sem érte el a statisztikai szignifikancia határát. Nem tudtunk kimutatni olyan rizikótényező-társulást sem, amely jelentősen befolyásolta volna az apo A-I vagy az apo B koncentrációját.

3.2. C-reaktív fehérje

A C-reaktív proteint nagy érzékenységgű immunturbidimetriás teszttel mértük. Az eredmények széles koncentrációtartományba estek, a nem-gaussi eloszlás miatt összehasonlító értékelésüket a Mann–Whitney U teszttel végeztük. A legmagasabb CRP-értékeket az obliteratív atherosclerosisban szenvedő betegeknél mértük, de mindegyik csoport értékei nagyobbak voltak a kontrollcsoporténál. A csoportok közötti összehasonlítás a következő eredményeket mutatta: szignifikánsabban magasabb volt a CRP mennyisége az atherosclerosisos, valamint a vasculitises eseteknél, mint a kontrollcsoportban ($p=0,014$, illetve $p=0,019$, Mann–Whitney U teszt, értékeket lásd a táblázatban).



3.2. ábra. CRP-koncentráció betegcsoportok szerint.

3.3. táblázat. CRP-koncentrációk betegcsoportokként.

CRP-koncentrációk betegcsoportoknál, (mg/l)			
Csoport	Középérték	Betegszám	Std. dev.
VASC	3,40	5	0,39
AS	17,48	24	54,48
AD	4,19	20	3,98
TO	4,50	6	4,97
K	2,33	10	3,50
Össz. beteg	8,78	65	33,47

3.4. táblázat. CRP-koncentráció összehasonlítása csoportok szerint, Mann–Whitney teszt.

CRP-szint, csoportok közti összehasonlítás					
P-érték, Mann–Whitney U teszt					
	AS	AD	TO	VASC	KONTROLL
AS	1,00	0,28	0,34	0,75	0,014
AD	0,28	1,00	0,74	0,24	0,10
TO	0,34	0,74	1,00	0,42	0,63
VASC	0,75	0,24	0,42	1,00	0,019
KONTROLL	0,014	0,10	0,63	0,019	1,00

Mivel a CRP az akut fázis (gyulladásos) fehérjék egyik jelentős képviselője, megvizsgáltuk azt, hogy a IV. Fontaine-stádiumba sorolt, gangrénás érszűkületet mutató betegek CRP-szintje hogyan viszonyul a többiekéhez. Kiderült, hogy ha a CRP-koncentrációt csak a II-es, III-as Fontaine-stádiumban néztük, a csoportok közti globális szignifikáns különbség eltűnt ($p=0,20$, Kruskal–Wallis-teszt). Az atherosclerosisos csoport értékei a kontrollcsoporténál így is magasabbak voltak, de nem érték el a statisztikai szignifikanciát ($5,28 \pm 6,22$ mg/l vs. $2,33 \pm 35,5$ mg/l, $p=0,071$, Mann-Whitney U teszt). A kontrollcsoportnál a diabéteszes és thrombangitises II-es, III-as stádiumban levő betegek is magasabb CRP-mennyiséget mutattak: $4,64 \pm 4,24$, illetve $4,49 \pm 4,97$ mg/l. A IV. stádiumba sorolt esetek CRP-szérum koncentrációja a diabéteszeshez, de az összes többi csoporthoz képest is kiugróan magas volt: $54,06 \pm 106,6$ mg/l (AS) $2,82 \pm 3,04$ (AD). Az előbbi csoportban a legmagasabb CRP-koncentráció $271,4$ mg/l volt, ha a csoportokat ezen eset mellőzésével vizsgáltuk, az atherosclerosisos gangrénás esetek C-reaktív fehérjéje még az 5-5 eset összehasonlításában is szignifikánsan magasabb volt, mint a diabéteszeseké ($10,54 \pm 4,54$ mg/l vs. $2,82 \pm 3,04$ mg/l).

A fibrinogén mennyisége közepesen erős pozitív korrelációt mutatott a CRP koncentrációjával ($R_s=0,358$, $p=0,014$, Spearman-korreláció, a teljes csoportnál), a korrelációs scatterplot az egyedi csoportoknál hasonló alakú volt, de a szignifikanciát csak az AS-csoportnál közelítette meg: $R_s=0,4$, $p=0,062$. Úgy tűnik tehát, hogy a CRP- és a fibrinogénelmelkedés ugyanazon gyulladási mechanizmussal keletkezett mindenik betegségcsoportnál.

A vérplazma fibrinogénmennyisége a kontrollcsoporténál számottevően magasabb volt mind az atherosclerosisos, mind a diabéteszes eseteknél: $371,4 \pm 63,7$ mg%, illetve $414 \pm 80,1$ mg% szemben, a $291,9 \pm 54,4$ mg%-kal ($p=0,0008$, illetve $p=0,002$, Mann-Whitney U teszt). A diabéteszes csoport a vasculitises betegekénél is jelentősen magasabb fibrinogén-szinttel rendelkezett (lásd a 3.5. táblázatot $p=0,046$).

3.5. táblázat. Vérplazma fibrinogénkoncentráció csoportok szerint.

Fibrinogénkoncentrációk a különböző csoportoknál (mg %)			
Csoport	Középérték	Esetszám	Std.dev.
VASC	331,00	5	38,47
AS	371,45	24	63,73
AD	414,07	13	80,16
TO	348,75	8	57,55
K	291,90	10	54,47
Össz. beteg	362,65	50	74,01

3.3. Homocisztein

A vérplazma homociszteinszintjét 39 betegnél és 10 kontrollszemélynél sikerült meghatározni. A mért mennyiségek statisztikai analízise a látszólagos kis különbségek mellett jelentős különbségeket mutatott a 4 betegcsoport, illetve a kontrollcsoport között ($p=0,012$, Kruskal–Wallis ANOVA). A legmagasabb koncentrációkat az atherosclerosisos csoportban találtuk: $14,82 \pm 5,68 \mu\text{mol/l}$, ez szignifikánsabban magas volt, mint a kontrollcsoport értékei: $8,64 \pm 1,94 \mu\text{mol/l}$ ($p<0,001$, Mann–Whitney U teszt). A diabéteszes csoportban mért koncentrációk valamivel kisebbek voltak, de szintén szignifikánsabban magasabbak, mint a kontrollcsoportéi ($p<0,001$, Mann–Whitney U teszt). A thrombangitises és a vasculitises esetek homociszteinjé a két előbbi csoport és a kontrollcsoport értékei között helyezkedett el, a kis esetszám miatt nem mutatott statisztikai szignifikanciát. Ha a plazma-homociszteint a betegek Fontaine-stádiuma alapján vizsgáltuk, a három csoport (II, III, IV) közt szintén jelentős különbséget észleltünk: $p=0,041$ Kruskal–Wallis ANOVA-teszt. Érdekes módon a II-es és III-as stádium közt az értékek növekvő tendenciát mutattak, viszont a IV-es stádiumban voltak a legalacsonyabbak. A homocisztein mennyisége nem mutatott korrelációt semmilyen más vizsgált paraméterrel. A magas vérnyomás, a szívkoszorú-érbetegség jelenléte és a dohányzás nem befolyásolta jelentékeny módon a homociszteinkoncentrációt. Az étrendi szokások viszont jelentős mértékű összefüggést mutattak a vérplazma homociszteinszinttel: a hiperkalóriás és normálkalóriás táplálkozást folytató csoportok közt szignifikáns különbség mutatkozott (az előbbi csoport javára), ha a teljes beteganyagot elemeztük ($17,63 \pm 6,7 \mu\text{mol/l}$ vs. $12,57 \pm 3,6 \mu\text{mol/l}$, $p=0,024$), de akkor is, ha csak az atherosclerosisos csoportot vettük figyelembe ($19,37 \pm 7,36 \mu\text{mol/l}$ szemben $12,55 \pm 2,8 \mu\text{mol/l-el}$).

3.6.táblázat. Plazma homocisztein a vizsgált betegcsoportoknál.

Plazma homocisztein a különböző betegcsoportoknál ($\mu\text{mol/l}$)			
Csoport	Közéérték	Esetszám	Std. dev.
VASC	11,5	3	4,53
AS	14,82	21	5,68
AD	14,39	10	3,40
TO	12,27	5	5,30
K	8,64	10	1,94
Össz. beteg	12,83	39	5,16

Ha a gyulladás egyéb paramétereinek az érszűkületes bántalmakkal való összefüggéseit vizsgáltuk, azt találtuk, hogy az $\alpha 1$ - és az $\alpha 2$ -globulinok relatíven (százalékos mennyisége) magasabb volt a diabéteszeseknél, mint a többi csoportnál, de statisztikailag ez a többlet nem volt szignifikáns.

3.7. táblázat. *Plazma homocisztein Fontaine-stádiumok szerint.*

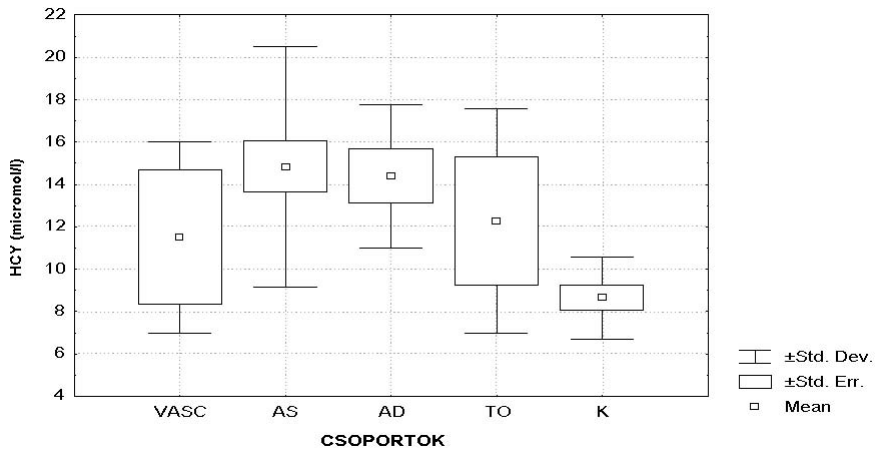
Homocisztein Fontaine-stádiumok szerint ($\mu\text{mol/l}$)			
Csoport	Középérték	Esetszám	Std.dev.
Fontaine II	15,73	17	5,07
Fontaine III	16,13	5	7,56
Fontaine IV	10,81	9	2,78
Össz.	14,43	31	5,28

3.4. Gyulladásos szérumfehérjék

3.8. táblázat. *$\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, γ -globulinok mennyisége AS, AD, TO-csoportokban.*

$\alpha 1$ -Globulinok relatív mennyisége			
	Középarányos	Esetszám	Std.dev.
AS	4,96	23	1,70
AD	6,00	13	2,11
TO	4,36	6	1,27
$\alpha 2$ -Globulinok relatív mennyisége			
	Középarányos	Esetszám	Std.dev.
AS	11,82	23	1,84
AD	13,17	13	2,50
TO	11,8	6	1,25
γ -Globulinok relatív mennyisége			
	Középarányos	Esetszám	Std.dev.
AS	19,30	23	4,30
AD	19,01	13	4,02
TO	21,98	6	4,39

A γ -globulinok mennyisége a thrombangitisben volt enyhén magasabb, mint a többi csoportban. Sem a heveny gyulladást mutató α -globulinok, sem a krónikus gyulladást fémjelző γ -globulinok mennyisége nem volt számottevően különböző IV-es Fontaine- (gangrénás) stádiumban, mint II-es és III-as stádiumban, sőt az utóbbiaknál várakozásunkkal ellentétben enyhén magasabb $\alpha 1$ -globulinmennyiséget mértünk.

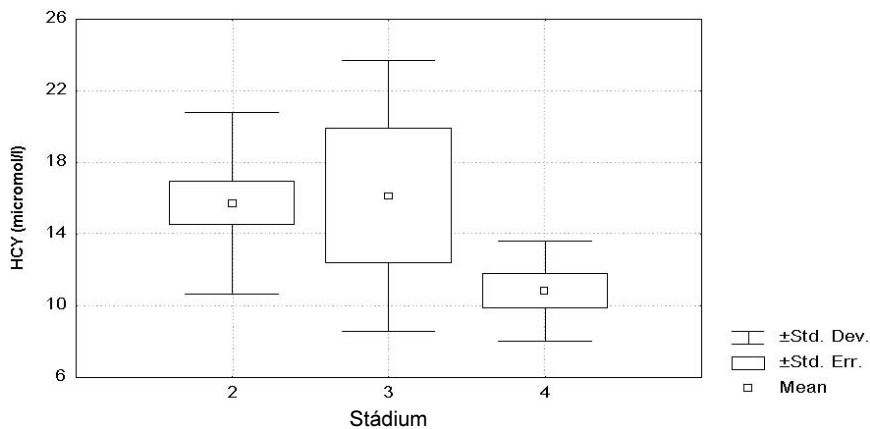


3.3 ábra: A vérplazma homociszteinszintje szignifikánsan különbözött a vizsgált csoportok között ($p = 0,0031$, Kruskal–Wallis ANOVA).

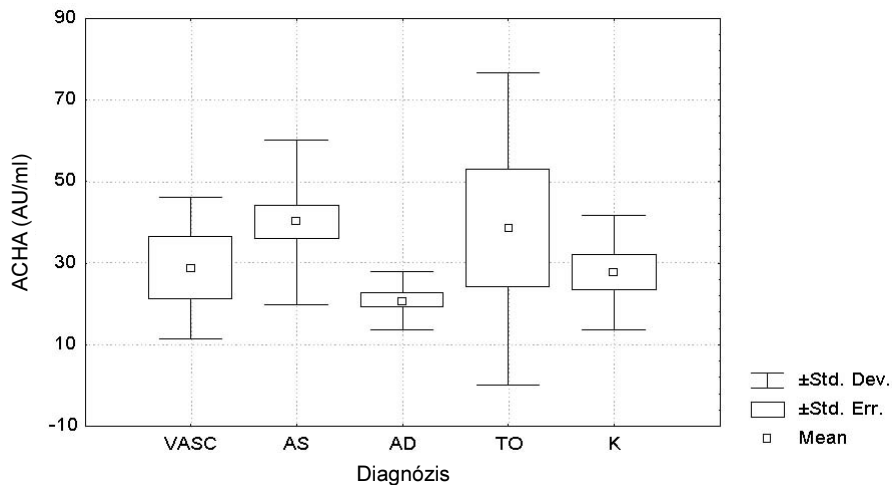
3.5 Antikoleszterin IgG antitestek

Az antikoleszterin IgG antitestek 51 beteg és 10 kontrollszemély esetén kerültek meghatározásra. Míg az atherosclerosisos csoportban jóval magasabb titereket tapasztaltunk, mint a többiekénél, a legalacsonyabb szintek, a kontrollcsoportot beleértve, a diabéteszes csoportnál jelentkeztek (lásd a 3.9. táblázatban) (AS-csoport $40,02 \pm 20,08$ AU/ml, AD-csoport $20,81 \pm 7,11$ AU/ml, $p = 0,0012$, Mann–Whitney-teszt szignifikáns különbség a két csoport közt).

Leszámítva a diabéteszes csoportnál talált viszonylagos fordított arányú összefüggést a CRP-szint és az ACHA titerek közt ($R_s = -0,48$, $p = 0,056$, Spearman-korreláció), illetve az ACHA titer és a HCY koncentrációja közt ($R_s = -0,48$), az antikoleszterin antitestek egyetlen más paraméterrel sem voltak korrelálhatók. A dohányzás, a magas vérnyomás, az ischaemiás szívbetegség jelenléte vagy hiperkalóriás étrend nem befolyásolta számottevően az antikoleszterin IgG antitestek szintjét.



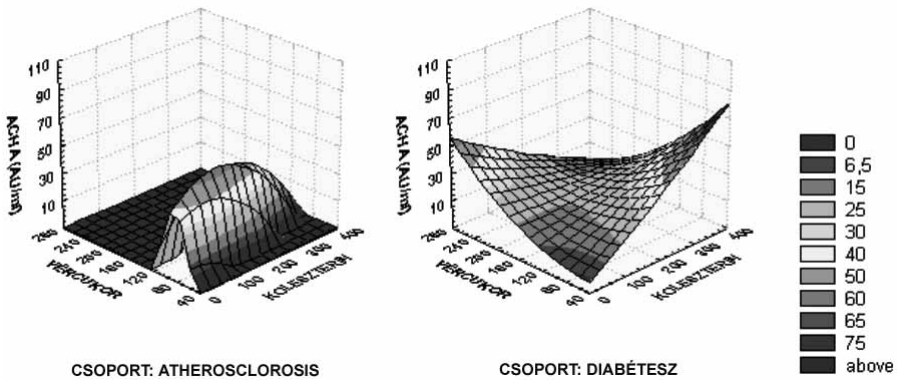
3.4. ábra. Homociszteinszintek a különböző Fontaine-stádiumokban.



3.5. ábra. ACHA antitestek koncentrációja csoportonként.

3.9. táblázat. ACHA antitestek titere a vizsgált betegcsoportokban.

Acha Titerek csoportonként			
Csoport	Középérték	Esetszám	Std.dev
VASC	28,72	5	17,36
AS	40,02	23	20,08
AD	20,81	16	7,11
TO	38,44	7	38,33
K	27,77	10	14,00
Össz.	31,86	61	20,58



3.6. ábra: Koleszterinszint, vércukor és ACHA titer összefüggései AS és AD csoportoknál.

Az antikoleszterin IgG antitestek, az összkoleszterin-, a HDL-koleszterinszint és az a jeun vércukor mennyiségei nem korreláltak sem csoportokon belül, sem a teljes esetszámnál. Mégis, ha grafikusán ábrázoltuk az összkoleszterin-, a vércukor- és az ACHA-koncentrációkat, azt láttuk, hogy külön-külön a magas koleszterin, illetve a vércukorszintekhez magas antikoleszterin antitest titerek tartoznak.

3.6. A szérum húgysavszint és a többi vizsgált változó összefüggései

Amint azt a bevezető részben említettük, a szérum húgysav antioxidáns hatása ma már általánosan elfogadott tény, elemeztük egyéb, az oxidatív stressz mértékével kapcsolatos változóval való összefüggéseit. A betegeknel a húgysav átlagosan csak jelentéktelenül volt magasabb, mint a kontrollcsoportban: $4,92 \pm 1,48$ mg%, $4,85 \pm 1,47$ mg%-kal szemben. A legmagasabb húgysavszintet az atherosclerosisos csoportban mértük ($4,78 \pm 1,71$ mg%), ez szignifikánsan magasabb volt, mint a thrombangiitises betegek átlaga ($4,12 \pm 1,03$ mg%, $p = 0,04$, Mann–Whitney U teszt). A CRP-koncentráció a teljes beteganyagon jelentős korrelációt mutatott a szérum húgysav mennyiségével ($R_s = 0,309$, $p = 0,034$). Ha az elemzést csoportokra bontva folytattuk, kiderült, hogy ez az összefüggés elsősorban a diabéteszes eseteknek tulajdonítható, akiknél a CRP és a húgysav koncentrációja erős önálló korrelációt mutatott: $R_s = 0,564$, $p = 0,028$. A húgysav-koncentráció és a társult rizikótényezők viszonyait vizsgálván kiderült, hogy az ischaemiás szívbetegség, a dohányzás és a táplálkozási szokások nem hozhatók összefüggésbe a szérum húgysav mennyiségé-

vel, a magas vérnyomás viszont igen, 30 magas vérnyomásos betegnél a húgysav-koncentráció szignifikánsan magasabb volt, mint 22 nemdohányos betegnél ($5,4 \pm 1,48$ mg%, $4,25 \pm 1,18$ mg%-al), sőt az atherosclerosisos csoporton belül is a magas vérnyomásos esetek mutattak nagyobb értékeket (9 vs. 15 eset, $p=0,027$, Mann-Whitney U teszt).

3.7. A Doppler-index és a biokémiai paraméterek összefüggései

30 betegnél megvizsgáltuk a Doppler-index (mint az érpermeabilitás fontos fiziológiai mutatója) és a különféle laboratóriumi paraméterek összefüggéseit.

A III. Fontaine-stádiumba sorolt beteg az arteria tibialis anterior esetében enyhén, az arteria tibialis posterior esetében fokozottabban csökkenő Doppler-indexet mutatott (lásd a 3.10. táblázatban). A két verőéren mért index a 30 esetnél aránylag jó korrelációt mutatott ($R_s=0,529$, $p=0,002$, Spearman-teszt).

3.10. táblázat. *A. tibialis anterior és A. tibialis posterior Doppler-index Fontaine-stádiumonként.*

Csoport	A. Tibialis Anterior Doppler-index			A. Tibialis Posterior Doppler-index		
	Középért.	Esetsz.	Std. dev.	Középért.	Esetsz.	Std. dev.
Fontaine II	0,40	16	0,36	0,43	16	0,38
Fontaine III	0,36	5	0,27	0,33	5	0,29
Fontaine IV	0,37	9	0,22	0,29	9	0,20
Össz. beteg	0,39	30	0,30	0,37	30	0,32

Az A. tibialis anterior index az összkoleszterin ($R_s= -0,32$, $p=0,079$), a trigliceridek ($R_s= -0,35$, $p=0,055$) és a húgysav ($R_s= -0,37$, $p=0,052$) szintjével a szignifikancia felé tartó gyenge negatív korrelációt mutatott. Az A. tibialis posterior esetében ezek az összefüggések erősebbeké váltak: összkoleszterin – $R_s= -0,40$, $p=0,027$ –, trigliceridek – $R_s= -0,37$, $p=0,045$, emellett megjelent két további szignifikáns negatív korreláció az $\alpha 1$ -globulinok relatív koncentrációjával (elektroforézis) – $R_s= -0,40$, $p=0,05$, illetve a C3 komplement fehérjeszintjével: $R_s= -0,54$, $p=0,015$.

Egyik Doppler-indexet sem befolyásolta számottevően a dohányzás, a hiperkalóriás étrend vagy az ischaemiás szívbetegség társulása a perifériás érszűkülethez.

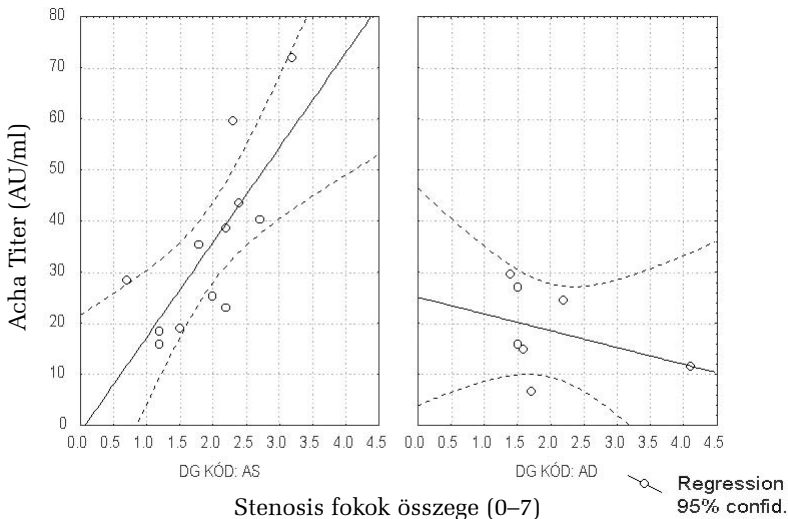
3.8. Az érszűkület angiográfiás sajátosságai és a biokémiai paraméterek közti összefüggések

26 betegnél sikerült teljes leírást adnunk az angiográfiás sajátosságokról, amelyek közül az érintett nagyerek számát, a stenosis(ok) maximális fokának és a stenosisok átlagos fokának (erenként) összegét, a többszörös elzáródások jelenlétét vetettük vizsgálat alá a humorális változók tükrében. Jelentős eltéréseket tapasztaltunk az atherosclerosis és a diabéteszes eseteknél a következő összefüggésekben:

– míg az összkoleszterin mennyisége az atherosclerosis csoportban szignifikánsan korrelálható volt a stenosisok maximális és átlagos mértékének összegével ($R_s=0,73$, $p=0,003$, illetve $R_s=0,57$, $p=0,031$, Spearman korreláció), ez az összefüggés a diabéteszes eseteken nem állt fenn ($R_s=0,25$, $P=0,509$);

– a stenosisok maximális fokának összege az atherosclerosis csoportban pozitívan korrelálható volt az ACHA antitestek titerével: $R_s=0,748$, $p=0,005$, a diabéteszes csoportban ez az összefüggés fordított előjelű volt: $R_s= - 0,34$, $p=0,45$;

– ugyanúgy különbözött a stenosisok átlagos fokának összege és az ACHA közti korreláció is: $R_s= - 0,68$, $p=0,089$ a diabéteszeseknél, erős



3.7.ábra. A stenosisok fokának összege és az antikoleszterin IgG antitestek közti összefüggések.

pozitív korreláció: $R_s = 0,81$, $p = 0,0013$ az atherosclerosisos érszűkületben szenvedő betegekénél;

– az érelzáródások száma az atherosclerosis csoportban a triglicerid-, a koleszterin- és a fibrinogénkoncentrációval volt összefüggésbe hozható (pozitív korrelációk, $p = 0,05$, $p < 0,0001$, illetve $p = 0,021$);

– a szűkületek számának összege 13 atherosclerosisos betegnél egyes összefüggést mutatott a szérum húgysavmennyiségével ($R_s = 0,572$, $p = 0,031$).

4. Megbeszélés, következtetések

A 61 vizsgált betegből 30-nál találtunk diszlipidémiát (kórosan magas összkoleszterin- és/vagy triglicerid-, alacsony HDL-koleszterinszint). A kontrollcsoport életkora, dohányzási és táplálkozási szokásai hasonlóak voltak a teljes betegcsoportéval, egyetlen diszlipidémiást sem találtunk közöttük. Ezt részben más halmozódó rizikótényezők hiányának (a szívbetegségek és magas vérnyomás kizárása szűrővizsgálattal) tulajdonítjuk, részben pedig életmódbeli (helyes táplálkozás) vagy a donorok rossz szociális helyzetével magyarázzuk. A diabéteszes betegek között számottevően több diszlipidémiás volt, mint az atherosclerosisos csoportban (71,4% szemben 40,7%-kal, $p = 0,038$). Míg az atherosclerosisos csoportban a 11 diszlipidémiás betegből 8 magas koleszterin- és trigliceridszinttel rendelkezett (valószínűleg IIb típusú diszlipidémia), a diabéteszeseknél 7 esetben volt kombinált koleszterin-, trigliceridszint-emelkedés, 4-4 esetben csak a triglicerid (IV. típusú), illetve csak a koleszterin bizonyult magasnak (IIa vagy IIb típusú diszlipidémia). Az apolipoproteinek anyagcserezavarai közül elsősorban az apo A-I fehérje csökkenését észleltük, amely közvetett módon a HDL-koleszterin-frakció csökkenését jelzi az esetek 34%-ában, míg 26%-ban ez a HDL-frakció csökkenésével kombinálódott. A 8 thrombangitises betegből 4-nek volt diszlipidémiája, ebből 1-1 vegyes és izoláltan magas trigliceridszinttel, valamint 2 csak megnövekedett koleszterinszinttel jelentkezett. Az 5 vasculitises esetenél az összkoleszterin, valamint a triglicerid egyetlen esetben sem volt patológiás tartományban, sőt, szignifikánsabban kisebbek voltak az atherosclerosisos, a diabéteszes és a thrombangitises esetek összkoleszterin-szintjénél, de ezek mutatták a legkisebb átlagos HDL-koleszterinszintet. Ha ismert rizikófaktorok kumulatív hatását vizsgáltuk

a lipid paraméterekre, a koszorúér-betegség és a zsírdús étrend társulása a perifériás érszűkülettel az összkoleszterinszint relatív emelkedését okozta, míg a trigliceridek esetében az ischaemiás cardiopathia és a magas vérnyomás okozott észlelhető, de statisztikailag nem szignifikáns emelkedést. Az A. tibialis anterioron, illetve posterioron mért Doppler-index, amely funkcionális keringési mutató, fordítottan arányos volt az összkoleszterin-, illetve a trigliceridszinttel a teljes betegcsoportnál.

A C-reaktív fehérje az atherosclerosis csoportban ért el jelentősen megnövekedett szinteket: $17,48 \pm 11,14$ mg/l (k.é. \pm S.E), míg a többi csoportban az átlagérték kivétel nélkül 5 mg/l alatt volt. A II-es és III-as Fontaine-stádiumokban a CRP-értékek az atherosclerosis ($5,28 \pm 1,46$ mg/l), a diabéteszes ($4,64 \pm 1,09$ mg/l) és a thrombangitises csoportokban ($4,49 \pm 2,03$ mg/l) is meghaladták a szakirodalomban szív-érrendszeri rizikóküszöbként elismert 3–3,5 mg/l mennyiséget. A CRP és a plazma fibrinogén mennyisége a teljes csoportnál korrelálható volt. A fibrinogén az atherosclerosis és a diabéteszes csoportnál magasabb volt, mint a kontrollcsoportnál és a vasculitises betegeknél. Mindkét fehérje értékei patológias tartományban mozogtak tehát az említett csoportoknál; felvetődik a kérdés, hogy valóban önálló, független rizikótényezők-e, amint azt a szakirodalom egy része állítja, vagy pedig mindkét keringő marker ugyanannak a krónikus, limitált mikrogyulladásnak a kijelzője. Az akut fázis (gyulladás) fehérjéket tömörítő α 1- és α 2-globulinok relatív mennyisége (elektroforézis) átlagosan nem volt magas, és nem állt párhuzamban sem a CRP-, sem a fibrinogénkoncentrációval. Értelmezésünk szerint ezek az eredmények a szisztémás gyulladás hiányára utalnak, megerősítve a gyulladásos atherosclerosis modell érfalra korlátozódó, limitált jellegét (SHAH).

A plazma homocisztein-koncentrációk az atherosclerosis és a diabéteszes csoportokon is szignifikánsabban magasabbak voltak, mint a kontroll véradóknál, sőt, a szakirodalmi adatokhoz viszonyítva is magas tartományokban helyezkedtek el ($14,82 \pm 5,68$ μ mol/l az atherosclerosis csoportban, szemben a 11–12 μ mol/l körül megállapított coronaria-esemény rizikóküszöbvel). (Saw 1999; Jacob et alii 1999) A homociszteinkoncentrációt a hiperkalóriás étrenden kívül ($19,37 \pm 7,36$ μ mol/l zsírgazdag táplálkozást folytató betegeknél, szemben a normokalóriás étrendűek $12,55 \pm 2,8$ μ mol/l-jával) más rizikótényezők nem befolyásolták (dohányzás, magas vérnyomás, koszorúér-betegség jelenléte), és semmilyen más humorális paraméterrel nem tudtuk korrelálni.

Az antikoleszterin antitestek titere más szerzők szerint arteriopátiákban csökkent (Horváth et alii 2000) ischaemiás szívbetegségben, de

egészséges populációnál mért értékekhez képest is. A mi eredményeink ennek az ellenkezőjét mutatták: az atherosclerosisos betegek ACHA-koncentrációi magasabbak voltak a kontrollcsoporténál és szignifikánsan emelkedettek a diabéteszes csoportéhoz képest (AS csoport $40,02 \pm 20,08$ AU/ml, AD csoport $20,81 \pm 7,11$ AU/ml, $p=0,0012$). Ezen IgG típusú ellentestek relatív fordított korrelációt mutattak a CRP-szinttel és a homocisztein mennyiségével, de csak a diabéteszes csoportnál. Az ACHA antitest titer egyetlen lipidológiai mutatóval sem korrelált, de valamennyivel magasabb ACHA-koncentrációértékek tartoztak a magas vércukor- és egyes magas koleszterinértékekhez. Az érfestéses felvételek részletes kielemezése érdekes eredményekre derített fényt: míg az atherosclerosisos csoportban a nagy artériákon mért stenosisok maximális és átlagos összege is szignifikáns korrelációt mutatott az antikolesztin antitestek koncentrációjával, ezek az összefüggések nem álltak fenn sem a diabéteszes, sem a többi csoportnál. A koleszterin- vagy trigliceridmennyiség nem állt kapcsolatban a stenosisok mértékével. A koleszterin immunogén ma már *in vitro* és *in vivo* is bizonyított (Dijkstra et alii 1996). Az antikolesztin antitestek keletkezési mechanizmusát nem ismerjük, de valószínű, hogy a saját, ubiquiter molekulákat leképező immunológiai homunculusokhoz tartoznak. Az érlemeszesedés fokával párhuzamosan növekvő ACHA titer elvileg fennállhat poliklonális szaporulat miatt (Nagy et alii 2000), de jelentheti azt is, hogy az antikolesztin antitestek védő szerepűek az aterogén hatásokkal szemben, és koncentrációjuk a feed-back-jelenség miatt nő. Az endothel-diszfunkció fokozódásával, úgy tűnik, az ACHA-szint is emelkedik.

Eredményeink azt mutatják, hogy ma már a Fontaine-stadiálizálás, a funkcionális vizsgálatok (Doppler, echo-Doppler, lézer-Doppler), illetve az angiográfiás felvételek mellett szükség van biokémiai scoring rendszerre a vascularis rizikó megállapításában. Egy ilyen rendszerben a rutinnak tekinthető lipidológiai és vércukorvizsgálatok mellett feltétlen helyhez kell hogy jusson a CRP, a plazma (szérum) homocisztein, a fibrinogén, a húgysav. Az antikolesztin antitestek valódi fiziológiai szerepe még bizonyításra vár, de kiegészítő vizsgálatként hasznosak lehetnek a pontosabb prognózis megállapításában. Ugyanakkor az antikolesztin IgG antitestek informatívak a perifériás arteriopátiák differenciáldiagnosztikájában: elsősorban a tisztán atherosclerosisos és a diabéteszsel kombinálódott esetek megkülönböztetése céljából.

5. Összefoglaló

Kutatási programunkban perifériás alsó végtagi érbántalmak klinikai (etiológia, stadializálás), paraklinikai (angiográfiás leletek) jellemzői és laboratóriumi paraméterei közt kerestünk összefüggéseket. Keresztmetszeti jellegű tanulmányunk a marosvásárhelyi OGYE II. számú Belgyógyászati Klinikájának 5 hónapi (2002 február–2002 június) angiológiai esetanyagát dolgozza fel, amely:

- perifériás obliteratív atherosclerosisban,
- diabéteszes angiopathiában,
- thrombangitis obliteransban,
- szisztémás vasculitisben

szenvedő betegcsoportokból állt. Kontrollcsoportként egészséges véradókat vizsgáltunk.

A biológiai rizikótényezők közt kimutattuk a diszlipidémiák gyakori előfordulási arányát. Atherosclerosis, diabéteszes, thrombangitises betegeknek szignifikánsan magasabb volt a szérum összkoleszterinjük, mint a vasculitises betegeknek és a vizsgált kontrollcsoport tagjainak. A diabéteszes csoportnak megközelítőleg fele mutatott magas összkoleszterin- és/vagy triglicerid- és HDL-koleszterinszint-csökkenést, míg az atherosclerosis csoportban az összetett diszlipidémiák aránya csak kb. 1/5 volt. A koleszterinszintet leginkább emelő tényezők közül a koszorúér-betegség, a zsírgazdag táplálkozás és a dohányzás társulását kell megemlítenünk.

Több előző tanulmány vizsgálta az antikoleszterin antitestek és az atherosclerosis közötti kapcsolatot, mindazonáltal ezen ellenanyagok patológiai szerepe még nem tisztázott. Esetanyagunkon azt találtuk, hogy az antikoleszterin IgG antitestek titere az atherosclerosisban szignifikánsan magasabb volt, mint diabéteszben, nem mutatott összefüggést az koleszterin (össz- és HDL-) mennyiségével, korrelálható volt viszont az érfestéssel kimutatható stenosisok átlagos és maximális mértékének az összegével. A plazma homocisztein mennyisége más rizikótényezőktől függetlennek bizonyult, mind az atherosclerosis, mind pedig a diabéteszes érbántalmak esetén jelentősen magasabb volt, mint a kontrollcsoportnál. A C-reaktív fehérje atherosclerosisos eseteknél mutatta a legnagyobb értékeket, ha a nekrotikus léziókat mutató betegeket leszámolva is az irodalomban megjelölt cardiovascularis rizikóterületen volt, jelezve azt a krónikus érgyulladást, amely az atherogenesis új kóroktani szemléletének az alapja. A magas CRP-értékekkel összevethető volt az a

magas fibrinogénkoncentráció, amelyet mind az atherosclerosis, mind pedig a diabéteszes eseteknél tapasztaltunk. Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy míg az atherosclerosis és a diabéteszes perifériás érbántalmakban halmozottan lehetnek jelen az életmóddal kapcsolatos és biológiai rizikótényezők, a thrombangitises és vasculitises érbántalmak kockázati paraméterei nehezebben határozhatók meg, amely egyebek mellett valószínűleg a különböző kóroktani tényezőknek tudható be.

SZAKIRODALOM

BLOM, H. J.

2000 Consequences of homocysteine export and oxidation in the vascular system. *Semin. Thromb. Hemost.* 26. 227–232.

CHAMBERS, J. C. et alii

2001 Investigation of relationship between reduced, oxidized and protein-bound homocysteine and vascular endothelial function in healthy human subjects. *Circulation Research* 89. 187–192.

CHAO, C. L. et alii

1999 The graded effect of hyperhomocysteinemia on the severity and extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 147. 379–386.

CLELAND, S. J. et alii

2000 Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin. Sciences*. London. 98. 531–535.

DIJSTRA, J. et alii

1996 Interactions of anti-cholesterol antibodies with human lipoproteins. *J. Immunol.* 157. 2006–2013.

HORVÁTH, A., et alii

2000 Anti-cholesterol antibodies (ACHA) in patients with different atherosclerotic vascular diseases and healthy individuals. Characterization of Human ACHA. *Atherosclerosis* 154. 142–154.

JACOB, N. et alii

1999 Cysteine is a cardiovascular risk factor in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 146. 53–59.

JÄRVISALO, M. J. et alii

2002 Elevated serum C-reactive protein levels and early changes in healthy children. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Aug 22. 1323–1328.

MAJEWSKY, W. et alii

1993 C-reactive protein and alpha-1 acid glycoprotein in monitoring of patients with chronic arterial occlusion of the lower limbs. *Eur. J. Vasc. Surg.* Nov. 7. 628–632.

NAGY, E. et alii

2000 Relationship between policlonal activation, autoantibody titers and C-reactive protein titers in systemic autoimmune disease patients. *8th Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation, Sinaia, Sept. 20–23.*

NIETO, F. J. et alii

2000 Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*, 148. 131–139.

OMURA, H. et alii

1999 Possible role of high susceptibility of high-density lipoprotein to lipid peroxidative modification and oxidized high-density lipoprotein in genesis of coronary artery spasm. *Atherosclerosis* 142. 179–184.

SAW, S. M.

1999 Homocysteine and atherosclerotic disease: the epidemiologic evidence. *Ann. Acad. Med. Singapore* 28. 565–568.

SHAH, P.

2000 Circulating markers of Inflammation for Vascular Risk Prediction. *Circulation*. 105. 1758–1759.

SCHETT, G. et alii.

1995 Autoantibodies against heat shock protein 60 mediate endothelial cytotoxicity. *J. Clin. Invest.* 96. 2569–2577.

TAZI, Z. et alii

1996 Value of an extensive biological study in venous or arterial thromboses. *Presse Med.* Mar. 25. 531–536.

ZEE, R. Y.–RIDKER, P. M.

2002 Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis* 162. 217–219.

XU, Q.–WICK, G.

1996 The role of heat shock proteins in protection of the arterial wall. *Mol. Medicine Today*, 9. 2. 372–379.

Használt rövidítések jegyzéke

A: artéria

ACHA: antikoleszterin antitestek

AS: perifériás obliteratív atherosclerosis

AD: diabéteszes arteriopátia

APO A/B: apolipoprotein A/B
CRP: C-reaktív fehérje
HCY: homocisztein
HDL: high density lipoprotein
K: kontrollcsoport
Std. dev.: standard deviáció
TO: thrombangitis obliterans
VASC: szisztémás vasculitis

A MDR1 (MULTIDRUG-REZISZTENCIA PROTEIN) ÉS C-ERBB2 ONCOPROTEIN EXPRESSZIÓJA INVAZÍV EMLŐKARCINÓMÁKBAN

A főbb daganatos halálokokat elemezve kimutatható, hogy a magas mortalitású rosszindulatú daganatok az ún. szűrhető daganatos megbetegedések csoportjába tartoznak: pl. nők esetében az emlő- és a méhnyakrák, illetve mindkét nem esetében a vastagbél és végbél daganatai.

A daganatos betegségek korai felismerésére irányuló szűrőprogramok bevezetése ellenére a nyugati országokban az emlőrák jelenleg is a nők leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedései közé tartozik, és a halálokok között vezető helyen áll. Irodalmi adatok szerint az emlőrákos betegek közel 60%-ánál alakul ki áttét, s a terápia ellenére csak kevés beteg túlélése haladja meg az 5 évet.

A kezelés eredményei az utóbbi évtizedekben lényegesen nem javultak, annak ellenére, hogy ismereteink az emlődaganatok biológiai viselkedéséről, kialakulásáról nagymértékben gyarapodtak. A szűrővizsgálatok elterjedése a korán felfedezett emlőrákok számának növekedését eredményezte, és ennek tulajdonítható a nyugati államokban megfigyelt kismértékű javulás a halálozási statisztikákban (4%-os mortalitáscsökkenéssel).

2002 elején látott napvilágot a lyoni rákepidemiológiai és kutatási központ (Unit of Descriptive Epidemiology, International Agency for Research on Cancer, Lyon) részletes összeállítása, amely 38 ország idevágó adatait foglalja magába, amelyből kiderül, hogy Európában 1995-ben 1,6 millió ember halt meg rosszindulatú daganatos megbetegedésben. Gyakorisági sorrendben a tüdőrák az első, ezt követi a vastag- és végbélrák, míg harmadik helyen az emlőrákot találjuk. E három daganatfajta az évi új európai esetek 40%-át képviseli. Nemekre lebontva az emlőrák első helyre került az európai rangsorolásban. Az Egyesült Államokban évente kb. 100 000 új esetet diagnosztizálnak, és 46 000 beteg hal meg emlőrákban (Rosai 1996).

Az emlőrákkal kapcsolatos epidemiológiai helyzet hazánkban egyértelműen kedvezőtlen. Az utóbbi néhány évben a halálozás magas szinten

maradt. A mortalitás csökkentésére irányuló eszközök hatékony alkalmazásához pontos epidemiológiai adatokra lenne szükség, melyek azonban kellő részletességgel nálunk nem állnak rendelkezésre. Ezért valójában nem tudjuk, hogy a magas halálozás mennyiben magyarázható a szűrőpogramok hiányával, a betegek hanyagságával, a nem megfelelő diagnosztikus tevékenységgel vagy a nem optimális betegmenedzseléssel.

A daganat hátterében mindig valamilyen genetikai rendellenesség áll. Ez csak ritkán, mindössze az esetek 4–5%-ában örökletes „génhiba” következménye (amely a betegség családi halmozódását magyarázza). Az esetek többségében arról van szó, hogy spontán keletkező szomatikus mutáció következtében sporadikus emlőrák alakul ki. Familiáris emlőrákra akkor gyanakodhatunk, ha a daganat korai életkorban jelentkezik, esetleg multiplex vagy kétoldali, és a család több generációját érinti.

A daganatos burjánzáshoz vezető genetikai hibák egy részét a sejtsztódást stimuláló génekben találták meg. A proliferációt, a sejtelhalást és a differenciálódást az egyedfejlődés során is a protoonkogének szabályozzák. Ezek kórossá válásáért két folyamat felelős. Az egyik a mutáció, amely kóros géntermékek szintézisét eredményezheti, fokozott kifejeződésük pedig nagyobb mennyiségű géntermék képződéséhez vezethet. Az így megváltozott funkciójú géneket onkogéneknek nevezik. Az élettani körülmények között a sejtszaporodást gátló, fék szerepét betöltő ún. szupresszor gének hiánya, inaktíválódása, kóros működése ugyancsak szabályozhatatlan sejtszaporodáshoz vezet. Ebbe a két csoportba sorolt genetikai eltérések sokszor egyidejűleg mutathatók ki a daganatos sejtekben.

Az emlő mirigyállománya, az emlőrák kialakulása és progressziója egyaránt hormonális befolyás alatt áll. E hormonok közül az ösztrogének, a progeszteron, az inzulin és a növekedési hormonok (GH) a legjelentősebbek. Hatásukra másodlagosan növekedési tényezők (growth factor) és más biológiailag aktív anyagok szabadulnak fel, amelyek közvetítik a hormonhatást: gének átírását fokozzák vagy gátolják, sejtsztódást vagy apoptózist (programozott sejthalál) indukálnak. Daganat keletkezésekor a sejtszaporodás és a -pusztulás egyensúlya felborul, lehetetlenné válik a normális differenciálódás. A karcinogenezis folyamán hormonfüggő és -független daganatsejtek egyaránt megjelenhetnek, egyikük vagy másikuk dominanciája szabja meg a daganat viselkedését. Az invázió (a daganat érbe való betörése vagy idegek mentén való terjedése) és a metasztázis kialakulásának folyamatában nélkülözhetetlenek a bazális membránt és a sejt közötti állományt lebontó proteázok, a daganatsejt és környezete kapcsolatát meghatározó sejtadhéziós anyagok megváltozása.

Továbbá a primer tumor növekedése és az áttétek kialakulása lehetetlen hatékony angiogenezis nélkül.

Mindezek a tényezők többszörösen szabályozott rendszert alkotnak, összehangolt működésük a daganat biológiai viselkedését szabja meg. A daganat fatális kimenetét az invázió és a metasztázisok megjelenése okozza. Ha ezen folyamatok bármelyik lépését blokkolni lehetne, lehetőségessé válna a teljes gyógyulás elérése.

Emlőkarcinóma diagnózisa esetén a kórszövettani leletnek tartalmaznia kell a szövettani sajátosságok mellett a beteg klinikai és paraklinikai kivizsgálásának adatait is: a beteg kora, neme és foglalkozása, az elváltás pontos lokalizációja, klinikai megjelenése, citológiai diagnózis, radiológiai jellemzők és diagnózis, gyógyszeres kezelés (különösen hormonterápia), a beteg menostátusa. Ezek a paraméterek szükségesek a korszerű és hatékony prognózis megítéléséhez a kórszövettani lelet tükrében. Az emlőrák műtéti anyagának makroszkópos, rutin szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatával számos olyan információ nyerhető, amelynek alapján a kórlefolyás megítélhető és az optimális kezelésmód kiválasztható. Rutin szövettani feldolgozás során adatokat nyerünk a daganat szöveti típusáról, a daganat differenciáltsági fokáról (grade), a tumor méretéről, multifokális jelenlétéről, érinvázió vagy perineurális invázió jelenlétéről vagy hiányáról, a sebészi kimetszési szélek állapotáról, valamint a környező tumormentes szövet elváltozásairól. Ezenkívül a stadializálás alapfeltétele a tumorméret pontos meghatározása a makroszkopikus vizsgálat során, valamint a multifokális feltűntetése a kórszövettani leletben. Mastectomia esetén az adatok kiegészítendőek a bőr, a mellbimbó, valamint a mellkasfal izomzatának daganatos érintettségével vagy hiányával. Az axillaris nyirokcsomók szövettani leírásának tartalmaznia kell a vizsgált nyirokcsomók és az áttétes nyirokcsomók arányát, az áttét méretét, a nyirokcsomók tokjának állapotát, az axillaris zsírszövet érintettségét, valamint egyéb nyirokcsomó-elváltozás esetleges jelenlétét.

A tumor mérete, szöveti típusa, differenciáltsága, a nyirokcsomók állapota a klasszikus prognosztikus mutatók csoportjába sorolandók, és szignifikáns összefüggést mutatnak a kórlefolyással (Mambo–Gallager 1977). Ugyancsak klasszikus prognosztikai markernek tekinthető az immunhisztokémiai módszerekkel meghatározott ösztrogén- és progesteronreceptor-státus, melynek prediktív értéke van (a hormonkezelés hatásosságának valószínűségét jelzi). Az ER (ösztrogénreceptor) és PR (progesteronreceptor) meghatározása mellé zárkózott fel a HER-2 (c-erbB2) immunhisztokémiai meghatározása, amellyel a Herceptin-kezelés várható

eredményessége határozható meg. Egy másik nagyon fontos marker a kemoterápiát igénylő mammatumrok esetén az MDR1 (multidrug-rezisztencia protein) jelenléte a daganatsejtekben, amely a kemoterápia sikerességére utalhat. Ezen alapmarkerek mellett az utóbbi évtizedben panel formájában egyéb tumormarkerek meghatározása is indokoltá vált, amelyek együttesen a kiegészítő kezelés szükségességének eldöntésében játszanak fontos szerepet. E célból jelentőséggel bír a p53, Ki 67, bcl-2 expressziója, a katepszin-D vizsgálata.

Az elmúlt évtizedekben a biológiai markerek területén valóságos információrobbanás következett be. Az olykor egymásnak ellentmondó eredmények értelmezése, értékelése nem könnyű feladat. A markerek diagnosztikus értékének meghatározása csak kellően nagy mintaszám esetén lehetséges. Hogy mennyiben adnak önálló és a többi adatot kiegészítő információt, statisztikai módszerekkel lehet meghatározni. Ahhoz, hogy egy-egy paraméternek a relapsusmentes időszak hosszára és a túlélésre gyakorolt hatását lemérhessük, kellően hosszú utánkövetés szükséges. Statisztikai számítások szerint ugyanis a relapsus legnagyobb valószínűséggel az első ellátás utáni hét éven belül következik be, és mintegy tizenhárom év relapsusmentesség kell ahhoz, hogy a beteget gyógyultnak tekinthessük (Niewiadomska–Jeziorski–Olborski 1998).

1. Anyag és módszer

Tanulmányunk hároméves (1999–2002) anyagot ölel fel, amely a Marosvásárhelyi Megyei Kórház Patológia osztályának immunhisztokémiai vizsgálatokkal kiegészített emlődaganatos anyaga. Ebben a periódusban 372 emlőkarcinómát diagnosztizált intézetünk munkacsoportja, amelyből 298 esetben végeztünk teljes panelű immunhisztokémiai vizsgálatokat.

Kutatási témánk részben prospektív, részben retrospektív vizsgálatokat igényelt. A klasszikus prognosztikai tényezők (tumorméret, hisztopatológiai grade, szöveti típus, nyirokcsomóstátus, érinvázio) és az immunhisztokémiai módszerekkel meghatározott újabb prognosztikai tényezők mellett 151 esetben végeztük el a HER-2 kimutatását az invazív típusú emlőkarcinóma főbb típusaiban. Az MDR1 protein expresszióját csak azon esetekben határoztuk meg, ahol a kemoterápia létjogosultsága bizonyított volt (51 eset).

E két prognosztikus marker összefüggését vizsgáltuk egyéb prognosztikus tényezőkkel, így a nottinghami prognosztikus indexszel (NPI), (amely a klasszikus prognosztikus tényezőket egyesíti), a hónaljárok nyirokcsomóinak állapotával, a daganat hormonfüggőségével, valamint az agresszivitási, invazivitási és proliferációs markerekkel.

Az immunhisztokémiai meghatározások a Dako és Novocastra cég által forgalmazott antitestek felhasználásával történtek. Ezeket a markereket négy nagy csoportba soroltuk:

- differenciáltsági mutatók: ER, PR, bcl-2 onkoprotein;
- proliferációs mutatók: Ki-67 protein;
- agresszivitási mutatók: p 53 protein, HER-2, MDR1;
- invazivitási mutatók: katepszin-D.

A daganatok csoportosítása a nemzetközileg elfogadott szövettani osztályozás szerint történt (AFIP 1993), amely az emlőkarcinómát ductalis és lobularis, illetve invazív és in situ, ezeken belül pedig altípusokba sorolja (Rosen 1996). Tanulmányunkban 264 esetet dolgoztunk fel, amelyek az emlőkarcinómák főbb szöveti típusába sorolhatók. A fennmaradt 34 eset a ritkán előforduló szöveti típusokat képviseli, kis esetszámmal mindenik altípusban, megnehezítve az eredmények statisztikai értékelését.

Minden esetben kiszámítottuk a klasszikus prognosztikai tényezők alapján a nottinghami prognosztikus indexet (NPI) a következő séma szerint: tumornagyság cm-ben $\times 0,2 + 1-3$ pont a hisztológiai gradenek megfelelően $+ 1-3$ pont a nyirokcsomók állapotának megfelelően. Az NPI értelmében jó prognózist jósolnak azon eseteknek, amelyeknek pontszáma 3,4 alatt van, közepesek a 3,41–5,4 értékkel jellemzett esetek, és rossz a prognózisuk az 5,41 fölötti pontszámot elért eseteknek. Kivételt képeztek az előzőleg sugár-, illetve kemoterápiában részesült esetek, valamint azok a szövettani típusok, amelyek esetében nem használatos a hisztológiai grade meghatározása (pl. medullaris karcinóma).

A vizsgált tumormarkerek kimutatása indirekt immunhisztokémiai reakció (LSAB-módszer) segítségével történt. Ennek bizonyos lépései megegyeznek a rutin szövettani eljárás módszereivel, más lépései pedig sajátos körülményeket és felszerelést igényelnek. Az emlőszövet immunhisztokémiai feldolgozása bizonyos nehézségeket támaszt más szövetekhez viszonyítva, ami a zsírszövetben való gazdagságával magyarázható: nehezen tapad a speciális ragasztóanyagokkal előkezelt lemezekhez, és könnyen leválik ezekről fizikai behatásokra. Az antigénfeltárás magas hőmérsékleten és nyomáson optimális feltételeket biztosít az antigének detektálásához, ugyanakkor károsítja a szövetminták épségét. Ezen

objektív okból kifolyólag nehéz minden esetben teljes panel kivitelezését elérni. Teljességre törekedve a reakciók megismétlése az egyedüli megoldás, amely a meghatározások költségét növeli.

Az antigénfeltárást nedves hővel végeztük. Ennek a módszernek két variánsát alkalmaztuk a vizsgált szövetminták szerkezetének függvényében. Az első meghatározás fémkuktás eljárással történt magas hőmérsékleten és nyomáson. Ennek az eljárásnak az előnye a rövid és gyors reakcióhatás. Hátránya viszont, hogy a folyamat a metszetek épségét károsítja az emlőszövet szerkezetéből adódóan. Ugyanakkor nagy mennyiségű feltáróoldatot (3 liter 0,01 M-os citrát puffer) igényel. A második lehetséges módszer a főzés mikrohullámú sütőben. Ezt a módszert azokban az esetekben alkalmaztuk, amikor a kuktában való feltárással a metszetek leváltak a lemezekről, és a vizsgálatok megismétlésre szorultak. Hátránya a speciális felszerelés használata (műanyag metszetfestő edény, hőelvonás biztosítására szolgáló recipiensek és a hosszú reakcióidő).

A reakciótermék megjelenítéséhez diamino-benzidin (DAB) kromogént használtunk, amely a jelzett struktúrákat barnára színezi.

A reakciótermék értékelése Nikon Eclips 600-as mikroszkóp segítségével történt a nemzetközileg elfogadott standardok értelmében. Az eredmények regisztrálása számítógépes adatbázisba való bevitellel történt, statisztikai feldolgozásához a Statistica 5.0 programot használtuk. A Nikon Eclips 600-as mikroszkóp Lucia G morfometriás programja a félig automatizált eredménykiértékelés kivitelezésében vált segítségünkre.

A hibalehetőségeknek az immunhisztokémiai reakciók bármelyik lépése képviselheti a forrását, azonban nem szabad megfeledkeznünk a hibásan elvégzett szokványos szövettani feldolgozásból adódó álpozitív és álnegatív eredményekről.

Belső minőségbiztosítást a pozitív és negatív kontrollreakciók folyamatos elvégzésével biztosítottuk.

Technikai problémák gyanúja esetén konzultációt végeztünk a reakciót végrehajtó asszisztensekkel, amely a reakció módosított megismétléséhez vezetett a feltételezett hiba célzott kiküszöbölése érdekében.

Külső minőségbiztosítás megvalósítása érdekében laboratóriumunk a szegedi Bay Zoltán Alkalmazott Kutatási Alapítvány Biotechnológiai Intézet Biomedicinális Osztály keretén belül működő Diagnosztikus immunhisztokémia, molekuláris patológia és minőségbiztosítás programjában vesz részt, ahol a labor immunfestett metszeteit évente technikailag minősítik.

2. Eredmények

Vizsgálatainkban (264 eset) tanulmányoztuk az ún. tiszta (amikor egy tumoron belül egyféle szöveti típus) és a kevert (kombinációs) emlőkarcinómák (amikor egy daganaton belül többféle szöveti típus keveredik) biológiai jellemzőit. Már évtizedek óta ismert, hogy egyes szöveti típusok relatíve jó prognózisúak, míg mások a kedvezőtlen vagy a bizonytalan viselkedésű emlőrákok csoportjába sorolhatók. A legnagyobb problémát a bizonytalan prognózisú daganatféleségek jelentik, amelyek a prognosztikus markerek expressziója, illetve hiánya alapján sorolhatók a fent említett daganatcsoportokba.

Az emlőkarcinóma szövettani osztályozását figyelembe véve a gyakrabban előforduló szövettani típusok (264 eset) a vizsgált beteganyagban a következő megoszlást mutatták (1. táblázat).

1. táblázat. *Az emlőkarcinómák előfordulásának gyakorisága a szövettani típusok szerint.*

Szövettani típus	Esetszám	Százalékos megoszlás
Invazív ductalis karcinóma	114	43,18%
Invazív ductalis karcinóma intraductalis komponenssel	74	28,03%
Invazív lobularis karcinóma	41	15,53%
Vegyes (inv. lob+inv.ductalis)	24	9,1%
Intraductalis karcinóma	11	4,16%

Az invazív karcinómák közel kétharmada ductalis (73,55%), egyharmada lobularis karcinóma (26,45%). Míg az intraductalis karcinómák kis számban fordulnak elő, az invazív ductalis karcinóma intraductalis komponenssel a gyakori szöveti típusok közé sorolható. Az invazív ductalis karcinómák 52,53%-a (60 eset) felel meg a klasszikus formának (NOS-not otherwise specified), 28,74%-ban a NOS-komponens más típusú invazív ductalis karcinómával keveredett (medullaris, cribriform, papilláris, tubuláris, mucinózus). A medullaris karcinóma az invazív daganatok 11,14%-át képezte, a megmaradt eseteket a ritkábban előforduló invazív ductalis karcinóma cribriform, mucinosus, metaplasztikus, papilláris, adenoid cisztikus stb. szövettani típusai képviselték.

Az invazív ductalis karcinóma túlnyomó intraductalis komponensét leggyakrabban comedokarcinóma képezte, de előfordult solid, clinging, cribriform és papilláris in situ komponens is.

Az invazív lobularis karcinómák között a klasszikus forma dominál, a vegyes daganatokban a lobularis komponens mellett NOS-típust, valamint az intraductalis formák különböző típusait találjuk.

Az invazív ductalis karcinómák közül 60 klasszikus formában (NOS) és 13 medullaris karcinómában (I-es és II-es típus) végeztük el a HER-2 meghatározást. Ez utóbbi beteganyagot összehasonlítottuk 11 vegyes típusú invazív medullaris karcinómával, amelyek szövettani szerkezetében a medullaris komponens mellett dominált a NOS-komponens (III-as típusú medullaris karcinóma).

2.1. A HER-2 expressziója invazív ductalis karcinóma klasszikus típusában (NOS)

A vizsgált 60 klasszikus invazív ductalis karcinómában kerestük az összefüggéseket az egyes klasszikus prognosztikai tényezők között. Kazuisztikánkban a nyirokcsomóáttétek gyakoriságát (egyik legfontosabb prognosztikai tényező) a primér tumor nagyságának és differenciáltsági fokának függvényében (G) a 2. táblázat tünteti fel.

2. táblázat. *A nyirokcsomók állapota a tumorméret és a hisztopatológiai grade függvényében.*

Hisztológiai grade	Tumorméret							
	0–10 mm		11–20 mm		21–50 mm		>50 mm	
	Össz.	Meta	Össz.	Meta	Össz.	Meta	Össz.	Meta
GI	0	0	5	3 (60%)	6	1 (16,66%)	1	0
GII	4	0	6	0	11	6 (54,54%)	1	0
GIII	0	0	8	4 (50%)	14	9 (64,28%)	4	3 (75%)
Összesetszám	4	0	19	7 (36,84%)	31	16(51,61%)	6	3 (50%)

Az eredmények értelmében nyirokcsomó-metasztázist nem találtunk a 10 mm-nél kisebb daganatokban. A fenti adatokból kitűnik, hogy a klasszikus invazív ductalis karcinómák inkább a 20 mm-nél nagyobb (pT2) daganat esetén képeznek nyirokcsomóáttéteket. Vizsgált anyagunkban az esetek 66,66%-a meghaladta a 20 mm-es maximális tumorát-mérőt, csupán 20,33%-a sorolható be a pT1, 2, 3 N0 M0 stádiumba. Valamennyi prognosztikus tényező közül a nyirokcsomók érintettsége a legjelentősebb. A prognózis az áttétes nyirokcsomók számával és az érintett nyirokcsomószint magasságával romlik. Annyira meghatározó

jellegű prognosztikai tényező, hogy a többi markert a nyirokcsomóáttétes és -negatív esetekben külön-külön értékelik.

Tanulmányunkban vizsgáltuk a hormonreceptorok, valamint a proliferációs (Ki67) és agresszivitási markerek (p53, HER-2) expresszióját az NPI függvényében.

A HER-2 immunhisztokémiai megjelenítésének értékelése a membránreakció alapján a DAKO „Hercep Test” kritériumai szerint történt, melynek értelmében negatívnak minősítettük azon eseteket, amelyekben a membránreakció hiányzott, vagy csak a tumorsejtek kevesebb mint 10%-ában találtunk gyenge festődést (0 pontszám), illetve azokat az eseteket, amelyekben a tumorsejtek több mint 10%-a mutatott inkomplett, a sejtfelszín csak részben érintő gyenge vagy mérsékelt membránfestődést (1+ pontszám). Pozitív reakciónak értékeltük a tumorsejtek több mint 10%-ában az egész sejtfelszínen gyenge vagy mérsékelt membránfestődést (2+, gyengén pozitív), valamint a teljes sejtfelszín érintő erős membránfestődést (3+, erősen pozitív).

A NOS típusú invazív ductalis karcinómák 45%-a mutatott HER-2 pozitivitást. A pozitív esetek megoszlását az NPI-index függvényében a 3. táblázat tünteti fel. A pozitív esetek 44,44%-a a közepes prognózisú daganatok csoportjába sorolható, ellenben a pozitív esetek megoszlása független az NPI-indextől ($p > 0,05$).

3. táblázat. *Prognosztikai tényezők expressziója az NPI értékének függvényében az invazív ductalis karcinómák klasszikus típusában (IDC-NOS).*

Prognosztikai tényezők	NPI=0–3,4	NPI=3,41–5,4	NPI (5,41)	Esetszám
P53–/Ki67–	9 (52,85%)	7	1	17
P53+/Ki67–	10 (71,43%)	3	1	14
P53–/Ki67+	4 (30,69%)	8	1	13
P53+/Ki67+	8 (50%)	8	0	16
Hormonreceptor-pozitív tumorok (ER+/ PR+, ER–/PR+)	24 (77,24%)	18 (69,23%)	3	45
Hormonreceptor-negatív tumorok (ER–/ PR–, ER+/PR–)	7 (22,58%)	8 (30,77%)	0	15
HER-2 pozitív	8 (29,62%)	12 (44,44%)	7 (25,9%)	27
HER-2 negatív	15 (45,45%)	7 (21,121%)	11 (33,33%)	33

Vizsgált eseteinkben tanulmányoztuk a tumorszövet receptortartalma és a HER-2, valamint a Ki 67 és p53 közötti összefüggést.

Az ER és PR expressziójának jelenléte vagy hiánya alapján két csoportba soroltuk a vizsgált tumorokat. Az első csoportot a konkordáns receptorkifejeződés jellemezte, amely magában foglalja a biztosan negatív és a biztosan pozitív eseteket a következő jellemzőkkel: ER+/PR+ (37 eset), valamint ER-/PR- (11 eset). A második csoportot a diszkordáns receptorexpresszió jellemezte, amikor a pozitívítás csak egyik receptor esetén észlelhető, jellemzője a ER+/PR- (4 eset), valamint ER-/PR+ (8 eset). Ezekben az esetekben összefüggés van a tumor ER- és PR-tartalma között: ha a tumor expresszál ER, rendszerint PR is kimutatható a daganatsejtek bizonyos százalékában (37 eset, 61,66%). ER negativitás esetén a PR pozitív esetek száma kevés (8 eset, 13,33%). Irodalmi adatok szerint az ER-/PR+ esetek 45%-a reagál a hormonterápiára, szemben az ER+/PR- esetek 10%-os terápiás válaszkészségével. Ez a megfigyelés alátámasztja azt a feltételezést, hogy a PR szintézisét az ER-en keresztül az ösztrogének indukálják, és ez egy funkcionáló biokémiai folyamat végső produktuma. Ezért tanulmányunkban pozitívnak értékeltük az ER+/PR+, valamint az ER-/PR+ eseteket, negatívnak pedig az ER-/PR-, valamint az ER+/PR- eseteket. A HER-2 expresszió összefüggését a daganat hormonreceptor-státusával, valamint a Ki67 és p53 antigének jelenlétével, illetve hiányával a 4. táblázat foglalja össze.

A talált eredmények azt igazolják, hogy a HER-2-expresszió nem függ a receptorstátustól, valamint a proliferációs és agresszivitási mutatóktól ($p > 0,05$), annak ellenére, hogy a HER-2 pozitívítás a receptornegatív és Ki67+/p53+ esetekben dominál.

4. táblázat. HER-2 expresszió százalékos megoszlása a hormonreceptor-státus függvényében IDC klasszikus típusában.

Vizsgált faktorok	HER-2 pozitív	HER-2 negatív
P53-/Ki67-	3	14
P53+/Ki67-	9	5
P53-/Ki67+	8	5
P53+/Ki67+	13 (39,39%)	3
Hormonreceptor-pozitív tumorok (ER+/ PR+, ER-/PR+)	14 (31,11%)	31
Hormonreceptor-negatív tumorok (ER-/PR-, ER+PR-)	11(42,22%)	4

A fenti eredmények alapján a HER-2-expresszió pozitivitása hormon-receptor-pozitív daganatokban átértékeli ezen daganatok viszonylag kedvező prognózisú csoportba való besorolását. Ez a vizsgált NOS-típusú invazív ductalis karcinómák (IDC) 31,11%-át képezi. Ugyancsak magas arányban fordul elő a Ki67+/p53+ és a HER-2 együttes expressziója. Ezért a HER-2-expresszió kimutatása a nyirokcsomó-negatív és -pozitív emlőtumoros betegekben egyaránt indokolt. A nyirokcsomó-negatív emlőtumoros betegek közül a gyorsan proliferáló, p53 és HER-2 overexpressziót mutató tumorok a magas kockázati csoportba tartoznak, még akkor is ha ER és PR pozitívak, míg a lassan növekedő, Ki67-/p53-/HER-2- tumorok az alacsony kockázati csoportba sorolhatók.

Az ER+/PR+ /HER-2+ emlődagánatok terápiás tervének kialakításában figyelembe kell venni a CMF, valamint a tamoxifénkezeléssel szemben fellépő rezisztenciát (Leitzel–Teramoto 1995).

2.2. HER-2-expresszió tanulmányozása medullaris karcinómában

Az invazív ductalis karcinómák sajátos formái közül a medullaris emlőrák ún. tiszta formáit tanulmányoztuk. A régebben III-as típusúnak nevezett medullaris emlőrákos esetekkel (jelenleg IDC medullaris komponenssel) történő összehasonlítása lehetővé teszi ezen típusú (klasszikus és atípusos) karcinómák biológiai viselkedésének tanulmányozását a prognosztikai tényezők expressziójának tükrében.

Az invazív ductalis emlőkarcinóma medullaris altípusának kórjólata az irodalmi adatok alapján ellentmondásos. Míg két évtizeddel ezelőtt a kitűnő prognózissal rendelkező emlőrások csoportjába sorolták, ez az álláspont a molekuláris biológiai kutatásoknak köszönhetően az elmúlt évtizedben megváltozott. A Nottinghami munkacsoport 1998-as ajánlása értelmében a klasszikus medullaris és az atípusos medullaris karcinóma a bizonytalan prognózisú emlőrások csoportjába tartozik, míg a kevert típus kórjólata kedvezőtlen.

Blamey és munkatársai 1998-ban kidolgozták az infiltratív ductalis karcinómák prognosztikai osztályozását a szöveti típusok függvényében, négy csoportba sorolva a fent említett daganatokat:

- *kedvező prognózisú daganatok*: tubularis, cribriform, mucinosus karcinómák;
- *viszonylag kedvező prognózisú daganatok*: vegyes tubularis, kombinációs formák (NOS+lobularis);

- *bizonytalan prognózisú formák*: invazív lobularis (klasszikus forma), klasszikus medullaris és atípusos medullaris karcinóma, NOS (G1);
- *kedvezőtlen prognózisú formák*: ductalis NOS (pleiomorf maggal, GII-III), invazív lobularis (pleomorf), kombinációs formák.

Hároméves anyagunkban a 372 esetből 25 daganat volt medullaris emlőkarcinóma. Altípus szerinti megoszlásuk a következő: 11 klasszikus, 2 atípusos és 12 kevert típusú (NOS-komponenssel). Mindhárom altípusban vizsgáltuk a daganat nagyságát, az eltávolított nyirokcsomók daganatos érintettségét, a perineuralis és érinvázió jelenlétét, illetve hiányát. A kórjóslat értékelését ezen klasszikus tényezők függvényében megnehezítette az a tény, hogy a medullaris daganatok jellemzésére a daganat differenciáltsági fokára utaló szövettani grade nem alkalmazható. Ezért a NPI (Nottinghami Prognosztikus Index) nem képezte a klasszikus faktorok összességéből adódó prognosztikus tényezők alapját.

Az újabban alkalmazott prognosztikai tényezők közül vizsgáltuk a hormonreceptorok (ER, PR) és a proliferációs (Ki67), agresszivitási mutatók (C-erbB2, p53, katepszin-D, MDR1) kifejeződését. A talált értékeket a fent említett klasszikus mutatókkal hasonlítottuk össze.

Az általunk diagnosztizált 25 eset a hároméves emlődaganatos beteganyag 6,7%-át képezi. Ez az előfordulási arány összhangban áll a szakirodalmi adatokkal, melyeknek értelmében a medullaris karcinómák Japán kivételével, az emlőkarcinómák 5-7%-át képezik.

Betegeink életkorát tekintve kitűnik, hogy eseteink a 44–56 éves korosztályt érintették, és nincs szignifikáns különbség a medullaris karcinómák három altípusában.

Ez a szövettani típus azonos arányban fordul elő mindkét emlőben, az esetek többségében a felső-külső kvadránsban.

A daganatok mérete eseteink többségében 20 mm-nél nagyobb maximális átmérővel rendelkezett, kisebb tumorról (pT1) csak a III-as altípusban talákoztunk. A vizsgált esetek 63,63%-a pT2-vel jellemzett tumor méretnek felelt meg.

Altípusokra lebontva a klasszikus medullaris karcinómák 27,27%-ban találtunk nyirokcsomóáttétet, míg a kevert típusban ez az arány 54,54%-ra emelkedett. A hónaljárok nyirokcsomóinak az érintettsége főleg azokat az eseteket jellemezte, amelyeknek NOS-komponense in situ ductalis összetevőt is tartalmazott, függetlenül a tumor méretétől. Ez a magas százalékos arány az invazív ductalis karcinómák áttétképző hajlámával magyarázható; szakirodalmi adatok bizonyítják, hogy az invazív

ductalis karcinómák in situ komponenssel már pT1 tumornagyság esetén képeznek daganatos áttéteket a nyirokcsomókba, míg a tisztán ductalis invazív típusúak főleg 20 mm-nél nagyobb tumor esetén érintik a hónalj-árok nyirokcsomóit.

A klasszikus és az atípusos medullaris karcinómákban nem találtunk ér-, illetve perineuralis inváziót, míg a kevert típusban a perineuralis invázió az esetek 36,36%-át, az érinvázió 27,27%-át jellemzi (5. táblázat).

5. táblázat. *Klasszikus prognosztikai faktorok összehasonlító vizsgálata medullaris karcinóma tiszta és kevert formáiban.*

Vizsgált paraméterek	Típusos (I)	Atípusos (II)	Kevert típus (medullaris+ NOS) (III)
Átlagéletkor	54	54	56,72
Invazivitás	–	–	Perineuralis 36,36% Nyirokér 18,18% Vérerek 9,09%
Nyirokcsomó-érintettség	27,27%	0%	54,54%
ER-pozitivitás	25%	50%	54,54%
PR-pozitivitás	12,5%	50%	54,54%
Tumorméret			
T ₁ (<2cm)	18,18%	–	27,27%
T ₂ (2-5cm)	81,81%	50%	63,63%
T ₃ (>5cm)	–	50%	9,09%

Az immunhisztokémiai módszerekkel kimutatott hormonreceptorok és egyéb prognosztikus faktorok expressziója összefüggést mutat a daganat szövettani típusával, akárcsak az in situ ductalis karcinómák esetében. Nagyszámú eseten végzett immunhisztokémiai vizsgálatokból származó szakirodalmi adatok igazolják ezen szövettani típus alacsony receptorexpresszióját, kifejezett Ki67 és p53 pozitivitását. Ezzel összhangban áll a medullaris karcinómák magas százalékban (75-80%) előforduló vimentin expressziója is, amely a karcinómák alacsony differenciáltsági fokával, magas Ki 67 expressziójával és a hormonreceptorok hiányával társul.

A HER-2 onkoprotein expressziója a daganat kemorezisztenciájára és gyors klinikai evolúciójára utal szolid tumorokban. A 25 vizsgált esetből 15 esetben végeztük el ezen onkoprotein kimutatását. A talált értékek megegyeznek az szakirodalomban ismertetett adatokkal, melyeknek értelmében ezt a típusú emlődaganatot p53+/c-erbB2 negativitás jellemzi. A NOS-komponenssel kevert esetek magas százalékos (71,4%)

c-erbB-2 expresszióját az invazív ductalis komponens daganatsejtjei határozzák meg.

Az invazivitási mutatóként számon tartott katepszin D 75%-os expressziót mutat a daganatsejtekben, míg a stróma sejtjeiben a magas makrofágkoncentráció miatt a tumorok mindegyikében kimutatható (O'Donoughe et alii 1995). Az immunhisztokémiai reakciók eredményeit a medullaris emlőkarcinóma három altípusában a 6. táblázat szemlélteti.

Nem találtunk szignifikáns statisztikai összefüggést a c-erbB2 kifejeződése és a daganatok hormonreceptor tartalma között. Gyengén szignifikáns értéket ($p=0,043$) eredményezett az I-es és III-as típusú medullaris karcinóma HER-2 expressziójának összehasonlítása, amely alátámasztja az első szövettani típus kedvezőbb klinikai lefolyását a másodikkhoz viszonyítva.

6. táblázat. *Az újabb prognosztikai faktorok előfordulása a medullaris karcinómák három altípusában.*

Vizsgált prognosztikai tényezők	Típusos (I)	Atípusos (II)	Kevert típus (medullaris + NOS) (III)
Ki-67	77,77%	100%	100%
p53	87,5%	100%	90%
c-erbB2	25%	–	71,42%
bcl-2	33,33%	50%	66,66%
Katepszin-D			
A stróma sejtjeiben	100%	100%	100%
A tumorsejtekben	62,5%	50%	55,5%

A tumor prognózisát régebben kedvezőnek ítélték, de bebizonyosodott, hogy az abszolút túlélési adatok lényegében nem jobbak, mint az ugyanazon prognosztikai faktorokkal jellemzett invazív ductalis karcinómák NOS-eseteiben. Ezt alátámasztja a medullaris karcinómák magas p53 és Ki67 expressziója, az ER és PR alacsony koncentrációja, valamint a fokozott vimentinkifejeződés. E szöveti típusban a HER-2 nem értékelhető független prognosztikai faktorként, ezért minden medullaris emlőrák egyedi elbírálást igényel, miközben alapvetően a klasszikus prognosztikai tényezőkre támaszkodunk.

2.3. HER-2 vizsgálata invazív lobularis emlőkarcinómában

Az invazív lobularis karcinóma (ILC) az emlőkarcinómák 5–15%-át képezi, gyakorisága napjainkban nő. Felnőttkorban bármikor kialakulhat, perimenopauzában gyakoribb. Az invazív ductalis karcinómákhoz képest gyakoribb a hematogén úton történő áttétképzési hajlama. Szövetteni megjelenése szerint elkülöníthetünk klasszikus, alveoláris, tubulo-lobularis, szolid és kevert formát, valamint trabekularis és pleomorf típust.

Az ILC prognózisa szövettani szerkezetével összefüggést mutat. Az alveoláris, szolid és pleomorf típusok a klasszikushoz képest kedvezőtlenebb kórlefolysúak. A klasszikus lobularis emlőkarcinómánál kedvezőbb prognózisú a tubulo-lobularis típus.

A feldolgozott 372 emlőkarcinómának 11%-át az infiltratív lobularis karcinómák képezték (41 eset), a klasszikus forma túlsúlyával (27 eset).

A HER-2 expressziót ebben a 27 esetben tanulmányoztuk, összehasonlítva 24 vegyes típusú emlőkarcinómával (invazív ductalis/invazív lobularis), amelyeknek kedvezőtlenebb a kórlefolysuk. Mindkét csoportban meghatároztuk az immunhisztokémiailag kimutatható prognosztikai tényezőket, amelyeket a klasszikus tényezőkkel együtt értékeltünk (7. táblázat).

7. táblázat. Prognosztikai tényezők összehasonlító vizsgálata ILC és vegyes típusú invazív karcinómákban.

Vizsgált paraméterek	ILC	Vegyes
Átlag életkor	56,85 év	57,08 év
Perineuralis invázió	48,14%	41,66%
Nyirokér-invázió	37,03%	45,83%
Vascularis invázió (érbetörés)	29,63%	37,50%
Nyirokcsomóstátus	51,85%	54,16%
ER	77,77%	54,16%
PR	74,07%	81,81%
T1 (<2 cm)	22,22%	20,83%
T2 (2–5 cm)	66,66%	62,50%
T3 (>5 cm)	11,11%	16,66%
Ki67 protein	48%	77,27%
p53 onkoprotein	37,03%	66,66%
bcl-2 onkoprotein	47,61%	55%
c-erbB2 onkoprotein	18%	54,44%
Katepszin-D	81,81%	77,77%

A talált adatok statisztikai feldolgozását a Chi-square-teszt segítségével végeztük el.

8. táblázat. *Prognosztikai tényezők expressziója a nukleáris grade függvényében.*

Nukleáris grade/ prognosztikus tényezők	Teszt típus	Érték (p)
Grade / ER	Pearson Chi-square	p=0,98859
	M-L Chi-square	p=0,98881
Grade / PR	Pearson Chi-square	p=0,50333
	M-L Chi-square	p=0,49318
Grade / Katepszin-D	Pearson Chi-square	p=0,51581
	M-L Chi-square	p=0,51077
Grade / Bcl-2	Pearson Chi-square	p=0,42448
	M-L Chi-square	p=0,41283
Grade / HER-2	Pearson Chi-square	p=1,00000
	M-L Chi-square	p=1,00000
Grade / perineuralis invázió	Pearson Chi-square	p=0,50620
	M-L Chi-square	p=0,49474
Grade / érinvázio (vénák, artériák)	Pearson Chi-square	p=0,06116
	M-L Chi-square	p=0,06802
Grade / nyirokér-invázió	Pearson Chi-square	p=0,77692
	M-L Chi-square	p=0,77226
Grade / áttétképződés	Pearson Chi-square	p=0,96359
	M-L Chi-square	p=0,96353
Grade / Ki67	Pearson Chi-square	p=0,69510
	M-L Chi-square	p=0,68297

Tanulmányunkban szignifikáns statisztikai összefüggést találtunk az ILC klasszikus szövettani típusában a Ki67 expresszió és a daganatok ER státusa között ($p=0,012$), a Ki67 antigén expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt az ER pozitív daganatokban. A c-erbB2 nem korrelál a receptorstátussal. A klasszikus prognosztikai tényezők közül a tumorméret növekedésével párhuzamosan nő a nyirokér-invázió valószínűsége ($p=0,013$). Ez utóbbi szorosan összefügg a regionális nyirokcsomók érintettségével. A szövettanilag igazolt nyirokcsomó-pozitív esetek 71,41%-a nyirokér-invázióval társult. A prognosztikai faktorok összefüggéseit vizsgálva nem találtunk szignifikáns statisztikai értékeket a vegyes típusú daganatok esetében.

9. táblázat. *Prognosztikai tényezők expressziója a tumorméret függvényében.*

Prognosztikai tényezők/tumorméret/Ki 67	Teszt típus	Érték (p)
Tumorméret / PR	Pearson Chi-square	p=0,02204
	M-L Chi-square	p=0,03671
Tumorméret / ER	Pearson Chi-square	p=0,14537
	M-L Chi-square	p=0,13095
Tumorméret / p53	Pearson Chi-square	p=0,32899
	M-L Chi-square	p=0,31484
Tumorméret / katepszin-D	Pearson Chi-square	p=0,05915
	M-L Chi-square	p=0,09407
Tumorméret / bcl-2	Pearson Chi-square	p=0,10216
	M-L Chi-square	p=0,04733
Tumorméret / nukleáris grade	Pearson Chi-square	p=0,95818
	M-L Chi-square	p=0,89826
Tumorméret / perineuralis invázió	Pearson Chi-square	p=0,77135
	M-L Chi-square	p=0,76896
Tumorméret / érinvázió	Pearson Chi-square	p=0,73282
	M-L Chi-square	p=0,71351
Tumorméret / nyirokér-invázió	Pearson Chi-square	p=0,01320
	M-L Chi-square	p=0,00313
Tumorméret / nyirokcsomóstátus	Pearson Chi-square	p=0,86213
	M-L Chi-square	p=0,85952
Tumorméret / Ki67	Pearson Chi-square	p=0,83076
	M-L Chi-square	p=0,82796
Ki67 / ER	Pearson Chi-square	p=0,01276
	M-L Chi-square	p=0,00369
Ki67 / érinvázió	Pearson Chi-square	p=0,67844
	M-L Chi-square	p=0,67894
Ki67 / nyirokcsomó-érintettség	Pearson Chi-square	p=0,56148
	M-L Chi-square	p=0,56115

A hormonreceptorokat vizsgálva az ILC klasszikus típusában magasabb volt a pozitív esetek aránya a vegyes típushoz viszonyítva. Ezzel szemben a vegyes típusban a Ki67 és p53 expressziója szignifikánsan magasabb ($p=0,042$), ($p=0,05$), míg a többi prognosztikai tényező expressziója nem mutatott különbséget az ILC-ék klasszikus típusához viszonyítva (10. táblázat).

10. táblázat. *Prognosztikai tényezők összehasonlítása ILC és vegyes invazív karcinómákban, ezek statisztikai eredményei.*

<i>ILC/vegyes típus (Fisher-teszt)</i>	<i>Érték (p)</i>
Ki67	0,042
P53	0,05
ER	0,13
PR	0,71
Katepszin D	0,71
Bcl-2	0,76
Perineuralis invázió	0,78
Érinvázió	0,56
Nyirokér-invázió	0,57
Regionális nyirokcsomók érintettsége	0,78

Az ILC klasszikus típusát ER és PR konkordáns vagy diszkordáns expressziója jellemzi az esetek többségében. A proliferációs és agressziós mutatók pozitivitása alacsonyabb a kevert típusú, valamint az infiltratív ductalis karcinómák NOS-szöveti típusához viszonyítva. A HER-2 expresszió nem mutat összefüggést a klasszikus és az újabb prognosztikai markerekkel, ezért független prognosztikai tényezőként értékelendő.

Következtetésként megállapíthatjuk, hogy a vizsgált fontosabb karcinómátípusokban a HER-2 expressziója összefüggést mutat a szöveti szerkezettel. A kedvezőtlenebb prognózisú invazív ductalis karcinómában magasabb a HER-2 pozitív esetek előfordulása, mint a jobb prognózisú invazív lobularis karcinómákban.

A HER-2 expressziója nem fordul elő az emlő ép hámsejtjeiben, hanem csak a rákmegelőző elváltozások (pl. atípusos ductalis hiperplázia, atípusos lobularis hiperplázia, lobularis in situ karcinómában) és a daganatos szövet sejtjeit érinti. Meghatározására több módszer áll a rendelkezésre, a gyakorlatban a legelterjedtebb a sztreptavidin-biotin immunhisztokémiai módszer és a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH). Az immunhisztokémiai reakciók eredményeit az immunsavók minősége, specifitása is befolyásolja (Battifora et alii 1991).

Az invazív rákok különböző szöveti típusainak eltérő a HER-2 expressziója, és összefüggést mutat a sejtmag érettségével. A gyengén differenciált (grade III) típusú daganatok esetében az ER immunhisztokémiai kimutatásakor kapott pozitív érték félrevezető lehet, mivel a nem funkcionáló fehérje is álpozitív reakciót adhat. Ezekben az esetekben a prognózis eldöntésében fontos szerep jut a HER-2 expresszióknak.

A HER-2 immunhisztokémiai vizsgálata a ritka, bizonytalan viselkedésű emlőráktípusok várható prognózisának megítélésére is felhasználható.

A Herceptin-kezelés bevezetésével a HER-2 felzárkózik a prognosztikai/prediktív faktorok sorába. Ezért a szöveti kép és az ER/PR-státus ismeretében, megfelelő esetekben el kell végezni a HER-2 immunhisztokémiai meghatározását. Ha ez 2+ eredményt ad, akkor a génamplifikáció kimutatását ajánlott FISH-sel is igazolni, mert a Herceptin-kezelés a kifejezett amplifikációt mutató esetekben a leghatásosabb.

2.4. Az MDR1 vizsgálata invazív emlődaganatokban

Számos vizsgálattal igazolták, hogy a multidrug-rezisztencia kialakulásában a 170 kD molekulásúlyú, úgynevezett p-glikoprotein felszaporodása játszik szerepet. Az MDR1 fehérjét nagy mennyiségben termelő emlődaganatok rezisztensek az antraciklin típusú polikemoterápiás kezelésre, ezért az MDR1 fenotípusú tumoroknál ez a terápiás eljárás lehetőleg kerülendő (Morrow–Cowan 1988). Bizonyosnak tűnik, hogy korai emlőrákokban és invazív lobularis karcinómákban a p-glikoprotein mennyisége magasabb, mint más típusú emlőtumorokban. Ennek alapján várható, hogy ezeknek antraciklinkezeléssel szembeni érzékenysége kisebb lesz (Tóth–Péter 2002).

A kemoterápia sikertelenségének oka az eredendő és a szerzett kemorezisztencia. Előbbi a még nem kezelt daganatokban expresszálódik, és általában a differenciálatlan tumorokat jellemzi. Az utóbbi valószínűleg a citosztatikum ellen védő mechanizmusokkal rendelkező sejtek szelekciójával, dominánssá válásával jönnek létre az alkalmazott kemoterápia során.

Az említett fenotípus *mdr1* génje a sejtmembránban található. Ez energiafüggő effluxpompát kódol, amely kipumpálja az *mdr*-függő citosztatikumokat a daganatsejtekből. Azoknak a betegeknek, akiknek emlőrákos szövete *de novo mdr1* gént vagy p-glikoproteint tartalmaz, háromszor kedvezőtlenebb a gyógyulási esélye (Rosen 1996).

Ez a gén és terméke egyes szövetekben, mint pl. máj, vese, fiziológias körülmények között is jelen van, és méregtelenítő funkciót lát el. A legtöbb rosszindulatú daganatban ennek progressziója során spontán megjelenik. A p-glikoprotein mintegy kipumpálja a sejtből a kemoterápiával bejuttatott citosztatikumot. Az ily módon eltávolított szerek egymással keresztrezisztenciát mutatnak: antraciklinek, vinka-alkaloidák stb. A kemorezisztencia gátlására sikerrel alkalmaztak kompetitív gátlóként

kalciumentagonistákat, cyclosporinokat, tamoxifent és megestrol acetátot. A probléma a kezelés ellenőrizhetetlenségében rejlik. Hatékony gátláskor a citosztatikum és egyéb metabolitok kiválasztása is zavart szenved a máj és a vese szintjén, következésképpen az így kialakuló magasabb gyógszszint nagyobb toxicitást okoz.

Az MDR1 géntermék vizsgálatát 57 esetben végeztük el azon betegek emlőkarcinómájában, akiknél a kemoterápia alkalmazása az onkológiai utókezelés részét képezte.

A műtétet követő szisztémás adjuváns kezelés javallatát és módját alapvetően a daganat stádiuma határozza meg. (Love 1995) Posztoperatív kemoterápiát igényel az invazív, de azonos hónalji nyirokcsomóáttét-nélküli emlőrák a következő esetekben:

- ha IDC vagy ILC típusú, és a daganat átmérője meghaladja a 10 mm-t;
- bármelyik kedvező szöveti típusba sorolt invazív karcinóma, ha átmérője 30 mm-nél nagyobb;
- az invazív, azonos oldali hónalji nyirokcsomóáttéttel rendelkező emlőrák, függetlenül a daganat nagyságától és szövettani típusától.

A vizsgált eseteket a főbb szövettani típusok szerint osztályoztuk. A 12. táblázat az MDR1 expressziót mutatja az osztályozás függvényében, zárójelben az esetszám feltüntetésével.

11. táblázat. Az MDR1 géntermék expressziójának százalékos megoszlása a szövettani típusok függvényében.

Szöveti típus	MDR1 negatív esetek	MDR1 pozitív esetek
IDC domináló intraductalis komponenssel (12)	3	9 (75%)
Klasszikus IDC (NOS) (18)	18	0
ILC (15)	6	9 (60%)
Vegyes cc.(IDC+ILC) (12)	3	9 (75%)

Az MDR1 expresszió egyetlen altípusban (medullaris) sem volt jelen. A tanulmányozott irodalomban nem találtunk utalást ezen típusú emlődaganatok kemorezisztenciájára vonatkozóan.

A daganatok 42,1%-a (24 eset) mutattott MDR1 géntermék-expressziót. Transzmembrán proteinekről lévén szó, a pozitivitás értékelésekor a HER-2 értékelés kritériumait vettük figyelembe. Az IDC intraductalis komponenssel társult típusában az MDR1 génexpresszió az esetek 75%-ában fordult elő, és a gyengén differenciált (GIII) invazív ductalis komponens daganatsejtjeiben expresszáldott. HER-2 és MDR1 együttes

expresszióját csak egy esetben észleltük, amikor az in situ komponens nagy részét comedocarcinoma képezte, erőteljes HER-2 pozitivitással (3+). Ebben az esetben az ER és PR negatív volt mindkét komponensben. A tanulmányba bekerült klasszikus IDC NOS-típusban a géntermék nem expresszáldott.

Az ILC 60%-a mutatott MDR1 pozitivitást 100%-os hormonreceptor pozitivitás és 100%-os c-erbB2 negativitás mellett. A vegyes típusú daganatok esetében az esetek 66,66%-ában az MDR1 expresszió csak a lobularis komponensre lokalizálódott.

Eredményeink értékelését statisztikai módszerekkel nem egészítettük ki, mivel az MDR1 géntermék vizsgálata egy prospektív tanulmány része, amely a rendelkezésünkre álló ellenanyag mennyiségének függvényében tovább folytatódik. Az eddigi eredmények arra engednek következtetni, hogy a vizsgált géntermék expressziója gyakoribb ILC-ben és egyes daganatokban, mint az IDC klasszikus típusában.

3. Megbeszélés

Bizonyos genetikai eltérések, így egyes gének onkogénné válása, más gének funkciózavara kóros géntermékek megjelenéséhez vezethet a daganatos szövet sejtjeiben, utalva a daganat agresszivitására, ezért prognosztikus faktorként vizsgálhatók. Az emlőkarcinómában ilyen géntermékként tulajdonítanak fontosságot a c-erbB2 géntermék, a kóros p53 fehérje, a multi-drug rezisztencia 1 (MDR) géntermék és a heat shock protein (hsp) kimutatásának. Ezek a géntermékek a gyengén differenciált invazív típusú daganatokban gyakran együtt fordulnak elő, előrejelezve a kemo- és radiorezisztenciát, tehát prediktív faktorként is értékelhetők.

A c-erbB2 géntermék immunhisztokémiai úton az invazív emlőkarcinómák 10–30%-ában kimutatható, míg a comedo típusú in situ ductalis rákok esetében az expresszió meghaladja a 60%-ot. A gén amplifikációja kedvezőtlen prognosztikai jel. Kimutatása döntő fontosságú lehet a szűrt populációban a látszólag jó prognózisú esetekben (ER-, PR-pozitivitás, alacsony grade, kis tumorméret nyirokcsomóáttét nélkül), hiszen segítségével kiválaszthatók a magasabb kockázatú esetek. Ugyanakkor alkalmas az agresszívebb formák azonosítására az in situ ductalis karcinómák eseteiben. Végül nagy jelentősége van annak a megfigyelésnek, hogy a HER-2 overexpresszió megváltozott terápiás érzékenységgel,

hormonterápia rezisztenciával, valamint CMF-kemoterápia (cyclophosphamid-methotrexate-5-fluorouracil) rezisztenciával társul. Számos vizsgálat irányul annak kimutatására, hogy a HER-2 milyen mechanizmus révén okoz hormonrezisztenciát (Haybittle et alii 1982).

A tamoxifenrezisztencia kialakulását azzal magyarázzák, hogy a HER-2 az ER-t nem a hormonkötő helyen stimulálja, ezáltal az anti-ösztrogén gátló hatása nem érvényesül. Újabb adatok szerint a gén overexpressziója Taxol-rezisztenciával is társul. Az antraciklinkezeléssel szembeni kemoszenzitivitásra vonatkozó szakirodalmi adatok ellentmondásosak (Mack et alii 1997).

Ennek értelmében a HER-2 protein inaktiválása kedvezőbb körlefo lyáshoz, fokozott terápiás érzékenység kialakulásához vezet. Ezt a célt szolgálja a HER-2 receptort közömbösítő humanizált monoklonális ellenanyag, amelyet Herceptin Trastuzumab néven forgalmaznak. Az ellenanyag hatékonyságát mono-, illetve kombinációs terápiában tesztelték. A monoterápiában alkalmazott Herceptin 17%-os klinikai választ eredményezett. A Paclitaxel és Herceptin együttes adagolása után 44%-os klinikai választ, míg antraciklin–Herceptin kombinációs terápia mellett 53%-os választ észleltek.

A HER-2-t a szakirodalom nemcsak a kemoterápiás érzékenység prognosztikai markerjeként tartja számon, hanem a legfontosabb metasztázismarkerek egyike. Az onkogén az epidermális növekedési faktor receptorjával (EGFR) homológ (Nicholson et alii 1990). Funkciójuk is hasonló, mivel mindkettő a sejtproliferáció szabályozásában játszik szerepet. Eltekintve a növekedést fokozó hatásától, szerepet játszik a tumorsejt-motilitásban a motilitási faktor segítségével, amely a HER-2 receptor specifikus ligandjaként működik, és a c-erbB2 pozitív emlőrákokban fokozott áttétképződéshez vezet. Az epidermalis keratinociták által kiválasztott motilitási faktor kemotaxis útján hat a Paget-sejtekre, és a tumor epidermalis invázióját okozza. A HER-2 gén az invazív emlőrákok 15–55%-ában amplifikálódik, ha ez meghaladja a normál érték háromszorosát, akkor a kóros fehérje (a gén terméke) a tumorsejtek membránján immunhisztokémiai módszerrel kimutatható.

A mindennapi gyakorlatban a gén overexpressziójának kimutatására az immunhisztokémiai reakció a legalkalmasabb

A p53 gén hiánya vagy megváltozása a sejtciklus regulációs zavarát okozza. Az eltérés az emlőtumorer 30%-ában igazolható. A kóros p53 fehérje a klinikai gyakorlatban elterjedt immunhisztokémiai módszerrel az esetek 60%-ában mutatható ki, mivel hosszabb féléletideje miatt felhal-

mozódik a sejtmagban. Ezek a p53 pozitív tumorok rosszabb prognózisúak, függetlenül a regionális nyirokcsomók állapotától. Gyakoribb az eltérés magasabb grade-dal jellemzett, ER negatív tumorokban. Gyakran társul MDR1-pozitivitással, kemo- és radiorezisztenciával (Tóth-Péter 2002).

A „multi-drug” rezisztencia 1 (MDR) géntermék, a tumor citosztatikum rezisztenciáját jelzi, ezért a terápia megválasztását segítő marker. Lokálisan előrehaladott emlőrák esetében gyakran detektálható. Expressziója arányos a kóros p53, katepszin-D és Ki67 jelenlétével.

4. Következtetések

1. A c-erbB2 géntermék immunhisztokémiai úton az invazív emlőkarcinómák 10–30%-ában kimutatható, míg a comedo típusú in situ ductalis rákok esetében az expresszió meghaladja a 60%-ot. A gén amplifikációja kedvezőtlen prognosztikai jel. Kimutatása döntő fontosságú lehet a szűrt populációban a látszólag jó prognózisú esetekben (ER, PR pozitivitás, alacsony grade, kis tumorméret nyirokcsomóáttét nélkül), mert segítségével kiválaszthatók a magasabb kockázatú esetek. A HER-2-t a szakirodalom nemcsak a kemoterápiás érzékenység prognosztikai markereként tartja számon, hanem a legfontosabb metasztázismarkerek egyikeként is.

2. IDC (invazív ductalis karcinóma) NOS típusában a HER-2 expresszió nem függ az ER-, PR-státustól, valamint a proliferációs és agresszivitási mutatóktól ($p > 0,05$), annak ellenére, hogy a HER-2 pozitivitás a receptor-negatív és Ki67+/p53+ esetekben dominál. A HER-2 expresszió kimutatása a nyirokcsomó-negatív és pozitív emlőtumoros betegeknél egyaránt indokolt. A nyirokcsomó-negatív emlőtumoros betegek közül a gyorsan proliferáló, p53 és HER-2 overexpressziót mutató tumorok a magas kockázati csoportba tartoznak, még akkor is ha ER és PR pozitívak, míg a lassan növekedő, Ki67-/p53-/HER-2-tumorok az alacsony kockázati csoportba sorolhatók.

3. Tanulmányunkban szignifikáns statisztikai eredményeket találtunk az ILC (invazív lobularis karcinóma) klasszikus szöveti típusában a Ki67 expresszió és a daganatok ER-státusa között ($p = 0,012$), a Ki67 antigén expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt az ER-pozitív daganatokban. A HER-2 nem korrelál a receptorstátussal. A klasszikus prognosztikai tényezők közül a tumorméret növekedésével párhuzamosan nő a nyirokér-invázió valószínűsége ($p = 0,013$). Ez utóbbi szorosan

összefügg a regionális nyirokcsomók érintettségével. A szövettanilag igazolt nyirokcsomó-pozitív esetek 71,41%-a nyirokér-invázióval társult. A prognosztikai faktorok összefüggéseit vizsgálva nem találtunk szignifikáns statisztikai értékeket a vegyes típusú daganatok esetében.

4. A hormonreceptorokat vizsgálva az ILC klasszikus típusában magasabb volt a pozitív esetek aránya a vegyes típusúhoz viszonyítva. Ezzel szemben a vegyes típusban a Ki67 és p53 expressziója szignifikánsan magasabb volt ($p=0,042$), ($p=0,05$), míg a többi prognosztikai tényező expressziója nem mutatott különbséget az ILC-ék klasszikus típusához viszonyítva.

5. Az MDR1 géntermék expressziójával kapcsolatos eredmények arra engednek következtetni, hogy a vizsgált géntermék expressziója gyakoribb ILC-ben és vegyes daganatokban, mint IDC klasszikus típusában.

Következtetésként megállapíthatjuk, hogy a vizsgált fontosabb karcinóma-típusokban a HER-2 expressziója összefüggést mutatott a daganat szöveti szerkezetével. A kedvezőtlenebb prognózisú invazív ductalis karcinómában magasabb a HER-2 pozitív esetek előfordulása, mint a jobb prognózisú invazív lobularis karcinómákban.

6. A medullaris karcinómákban a hormonreceptorok és egyéb prognosztikus faktorok expressziója összefüggést mutat a daganat szövettani típusával, akárcsak az in situ ductalis karcinómák esetében. Nagyszámú eseten végzett immunhisztokémiai vizsgálatokból származó szakirodalmi adatok igazolják ezen szövettani típus alacsony receptorexpresszióját, kifejezett Ki67 és p53 pozitivitását. Ezzel összhangban áll a medullaris karcinómák magas százalékban (75-80%) előforduló vimentin expresszió is, amely a karcinómák alacsony differenciáltsági fokával, magas Ki 67 expressziójával és a hormonreceptorok hiányával társul. Nem találtunk szignifikáns statisztikai összefüggést a c-erbB2 kifejeződése és a daganatok hormonreceptor-tartalma között. Gyengén szignifikáns értéket ($p=0,043$) eredményezett az I-es és III-as típusú medullaris karcinóma HER-2 expressziójának összehasonlítása, amely alátámasztja az első szövettani típus kedvezőbb klinikai lefolyását a másodikhoz viszonyítva.

A talált eredményekből következtethetünk az emlődaganatok immunfenotípusának sokszínűségére, ezért minden emlőrákeset egyedi elbírálást, a patológus és a klinikus közvetlen konzultációját igényli, mivel, mint a táblázatokból is kitűnik, számos tumorfeleség kivételként van megjelölve. Így például alacsony proliferációs kapacitás mellett is relatíve korai disszemináció várható az ILC-ék esetében, míg az igen gyorsan proliferáló medullaris karcinómák relatíve jó prognózisúak.

5. Összefoglaló

Tanulmányunk 372 emlőkarcinómát ölel fel, amelyből 298 esetben végeztünk teljes panelű immunhisztokémiai vizsgálatokat. Ezekkel a módszerekkel meghatározott újabb prognosztikai tényezők mellett 151 esetben végeztük el a HER-2 kimutatását az invazív típusú emlőkarcinóma főbb típusaiban. Az MDR1 protein expresszióját csak azon esetekben határoztuk meg, ahol a kemoterápia létjogosultsága bizonyított volt (51 eset).

E két prognosztikus marker összefüggését vizsgáltuk a nottinghami prognosztikus index-szel (NPI), a hónaljárok nyirokcsomóinak állapotával, a daganat hormonfüggőségével, valamint az agresszivitási, invazív és proliferációs markerekkel.

Bizonyos genetikai eltérések, így egyes gének onkogénné válása, más gének funkciózavara kóros géntermékek megjelenéséhez vezethet a daganatos szövet sejtjeiben, utalva a daganat agresszivitására, ezért prognosztikus faktorként vizsgálhatók. Az emlőkarcinómában ilyen génterméként tulajdonítanak fontosságot a c-erbB2 géntermék, a kóros p53 fehérje, a multidrug-rezisztencia 1 (MDR) géntermék és a heat shock protein (hsp) kimutatásának. Ezek a géntermékek a gyengén differenciált invazív típusú daganatokban gyakran együtt fordulnak elő, előrejelezve a kemo- és radiorezisztenciát, tehát prediktív faktorként is értékelhetők.

Eredményeink azt bizonyítják, hogy az IDC (invazív ductalis karcinóma) NOS típusában a HER-2 expresszió nem függ az ER-, PR-státustól, valamint a proliferációs és agresszivitási mutatóktól, annak ellenére, hogy a HER-2 pozitívitas a receptor-negatív és Ki67+/p53+ esetekben dominál.

Tanulmányunkban szignifikáns statisztikai összefüggéseket találtunk az ILC (invazív lobularis karcinóma) klasszikus szöveti típusában a Ki67 expresszió és a daganatok ER-státusa között, a Ki67 antigén expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt az ER-pozitív daganatokban. A HER-2 nem korelál a receptorstátussal. A klasszikus prognosztikai tényezők közül a tumorméret növekedésével párhuzamosan nő a nyirokér-invázió valószínűsége. Ez utóbbi szorosan összefügg a regionális nyirokcsomók érintettségével. A szövettanilag igazolt nyirokcsomó-pozitív esetek 71,41%-a nyirokér-invázióval társult. A prognosztikai faktorok összefüggéseit vizsgálva nem találtunk szignifikáns statisztikai összefüggéseket a vegyes típusú daganatok esetében.

A hormonreceptorokat vizsgálva az ILC klasszikus típusában magasabb volt a pozitív esetek aránya a vegyes típushoz viszonyítva. Ezzel szemben a vegyes típusban a Ki67 és p53 expressziója szignifikánsan

magassabb volt, míg a többi prognosztikai tényező expressziója nem mutatott különbséget az ILC-ék klasszikus típusához viszonyítva.

Az MDR1 géntermék expressziójával kapcsolatos eredmények arra engednek következtetni, hogy ez gyakoribb ILC-ben és vegyes daganatokban, mint az IDC klasszikus típusában.

Következtetésként megállapíthatjuk, hogy a vizsgált fontosabb karcinómátípusokban a HER-2 expressziója összefügg a daganat szöveti szerkezetével. A kedvezőtlenebb prognózisú invazív ductalis karcinómában magasabb a HER-2 pozitív esetek előfordulása, mint a jobb prognózisú invazív lobularis karcinómákban.

A medullaris karcinómákban a hormonreceptorok és egyéb prognosztikus faktorok expressziója összefüggést mutat a daganat szövettani típusával, akárcsak az in situ ductalis karcinómák esetében. Nagyszámú eseten végzett immunhisztokémiai vizsgálatokból származó szakirodalmi adatok igazolják ezen szövettani típus alacsony receptorexpresszióját, kifejezett Ki67 és p53 pozitivitását. Ezzel összhangban áll a medullaris karcinómák magas százalékban (75–80%) előforduló vimentin expresszió is, amely a karcinómák alacsony differenciáltsági fokával, magas Ki 67 expressziójával és a hormonreceptorok hiányával társul. Nem találtunk szignifikáns statisztikai összefüggést a c-erbB2 kifejeződése és a daganatok hormonreceptor-tartalma között. Gyengén szignifikáns értéket eredményezett az I-es és III-as típusú medullaris karcinóma HER-2 expressziójának összehasonlítása, amely alátámasztja az első szövettani típus kedvezőbb klinikai lefolyását a másodikhoz viszonyítva.

A talált eredményekből következtethetünk az emlődaganatok immunfenotípusának sokszínűségére, ezért minden emlőrákeset egyedi elbírálást, a patológus és a klinikus közvetlen együttműködését igényli, mert például alacsony proliferációs kapacitás mellett is relatíve korai disszemináció várható az ILC-ék esetében, míg az igen gyorsan proliferáló medullaris karcinómák relatíve jó prognózisúak.

SZAKIRODALOM

- BATTIFORA, H.–GAFFEY, M.–METHA, P. et alii.
1991 Immunohistochemical assay of neu/c-erbB2 oncogene product in paraffin embedded tissues in early breast cancer. *Mol Pathol* 4. 466–477.
- BLAMEY, R. W.–WELSTON, C. V.–WILSON, A. R. M.
1998 *Prognostic and predictive factors in breast cancer*. Publication of City Hospital, Nottingham
- FERGUSON, D. J.–WEICHSELBAUM R. R. et alii
1995 Natural history of node-negative breast cancer: a study of 8266 patients with long-term follow-up. *J. Clin. Oncol.* 13. 1114–1151.
- HAYBITTLE, J. L.–BLAMEY, R.–WELSTON, C. V. et alii
1982 A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 45. 361–366.
- LEITZEL, K.–TERAMOTO, Y. et alii
1995 Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol.* 13. 1129–1135.
- LOVE, Richard R.
1995 *A klinikai onkologia kézikönyve*. Budapest, Springer Hungarica
- MACK, L.–KERRVILIET, N.–DOIG, G. et alii
1997 Relationship of a new histological characterization of ductal carcinoma in situ of the breast with size and the immunochemical expression of p53, c-erbB2, bcl-2 and Ki67. *Human Pathology* 28. 974–979.
- MAMBO, N. C.–GALLAGER, H. S.
1977 Carcinoma of the breast. The prognostic significance of extranodal extension of axillary disease. *Cancer* 39. 2280–2285.
- MORROW, C. S.–COWAN, K. H.
1988 Mechanisms and clinical significance of multidrug resistance. *Oncol* 2. 55–64.
- NICHOLSON, S.–WRIGHT, C.–SAINBURY, J. R. C. et alii
1990 Epidermal growth factor receptor (EGFr) as a marker for poor prognosis in node-negative breast cancer patients: neu and tamoxifen failure. *J Steroid Biochem Molec Biol.* 37. 811–814.

NIEWIADOMSKA, H.–JEZIORSKI, A.–OLBORSKI, B.

1998 The expression of the proliferating antigen Ki67, PCNA and products of the suppressor gene p53 in primary invasive ductal breast carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 17. 503–510.

O'DONOUGHIE, A. E.–POLLER, D. N.–BELL, J. A. et alii

1995 Cathepsin D in primary breast carcinoma: adverse prognosis is associated with expression of cathepsin D in stromal cells. *Breast Cancer Res Treat.* 33. 137–145.

ROSAI, J. (ed)

1996 *Ackerman's Surgical Pathology*. vol. II., 8-th edition, St. Louis, Mosby

ROSEN, P. P.

1983 Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma: pathological criteria for diagnosis and clinical significance. *Pathol Annu.* 18. 215–232.

1996 *Breast Pathology*. Philadelphia–New York, Lipincott-Raven 295–311.

ROSEN, P. P.–GROSHEN, S.

1990 Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma. Assessment of 644 patients with median follow up of 19 years. *Surg. Clin. North Am.* 70. 937–962.

ROSEN, P. P.–OBERMAN, H. A.

1993 *Tumors of the mammary gland*. Washington D. C., AFIP

TÓTH J.–PÉTER I.

2002 *Az emlőrák aktuális kérdései*. Budapest, Springer

A PAJZSMIRIGY-ELÉGTELENSÉG ÉS SZÖVŐDMÉNYEINEK GYAKORISÁGA MAROS MEGYE TERÜLETÉN (ELSŐSORBAN A JÁRÓBETEGEK ÉS A MAROSVÁSÁRHELYI ENDOKRINOLÓGIAI KLINIKÁRA BEUTALT BETEGEK ADATAINAK TÜKRÉBEN)

1. Bevezetés

A pajzsmirigy-elégtelenség (hypothyreosis) *gyermekkorban* a leggyakoribb endokrin betegség, *felnőtkorban* reális frekvenciája nem ismert, mert nagyszámú beteg szenved *szubklinikai* vagy *latens* formákban. *Magzati életkorban*, illetve *újszülötteknél*, *csecsemőknél* a pajzsmirigy-elégtelenség igen *súlyos* formákat ölthet: *fejlődési rendellenességek*, *vesztés*, *koraszülés*, *túlhordás*, majd a hosszúnövekedés és a csontosodás elmaradása (súlyos esetben aránytalan *törpenövés*), a fogzás késése, az *idegrendszeri károsodások*, amelyek *járási* és *beszédzavarokban*, sőt akár (manifeszt vagy larvált) kretenizmusban is megnyilvánulhatnak. Ezek a súlyos formák ma már ritkán fordulnak elő a megfelelő preventív és kuratív intézkedések következtében. A szubklinikai, illetve az átmeneti pajzsmirigy-elégtelenség viszont annál gyakrabban észlelhető, főleg endémiás vidékeken. Utóbbi kezelésének szükségessége vitatott a szakemberek körében. Újabban egyre több szerző helyesebbnek látja a szubsztitúciós kezelés beindítását.

Az elmúlt évek tapasztalatai szerint a *felnőttkori* hypothyreosis *incidenciája* meglepően magas, és növekvő tendenciát mutat. Főleg 30–60 éves kor között észlelhető, a harmadik életkorban a népesség 3%-át érintheti. Nőknél 10-szer gyakoribb, mint férfiaknál.

A *tünetmentes (szubklinikai) formák* manifesztté alakulhatnak hónapok vagy évek leforgása alatt, illetve szövődményekre vezethetnek. Újabb adatok szerint a *szubklinikai hypothyreosis* lenne felelős a hiperkoleszterinémiás állapotok 2/3-áért. Az említett okok miatt tartja egyre több szerző motiváltnak a szubklinikai formák kezelését is.

A hypothyreosis egész életen át tartó kezelést igényel. Egyike a kezelésre legjobban reagáló endokrin megbetegedéseknek, azonban az elhanyagolt, kezeletlen esetekben évek során *szövődmények* lépnek fel. Az egyik súlyos, következményeiben életet veszélyeztető, irreverzibilis szövődmény a szív-érrendszer károsodása: *atherosclerosis* miatt *coronariaelégtelenség*, heveny myocardium infarctus, *szívelégtelenség*, magas vérnyomás, illetve perifériás keringési zavarok jelentkezhetnek. A *nemi működések zavara* nőknél, negatív irányú cikluszavarok, anovuláció és következményes gyermektelenség, galactorrhoea, mastopathia, polycystás ovarium szindróma formájában manifesztálódik. Férfiaknál potenciázavarok lépnek fel. Mindkét nemnél gyakori az *infertilitás*, s ha háttéresetekben be is következik a terhesség, ez gyakran szövődményes, károsítja a magzatot. A hypothyreosis gyakran *hiperprolaktinémiás* állapotokat vált ki, amely felelős a *jóindulatú emlőbetegségek* egy részének kialakulásáért. Gyakoriak az *idegrendszeri megnyilvánulások*, illetve *szövődmények*. A 40-50 évesek *depressziója*, amelyet gyakran a kezdődő öregedés számlájára írnak, voltaképpen sok esetben a latens hipotireózis megnyilvánulása.

Mindezek alapján célunk volt felmérni Maros megyében a *terhes nők*, az *újszülöttek*, gyermekek, felnőttek, idősek körében fellépő *pajzsmirigy-elégtelenség gyakoriságát*, terheseknél és újszülötteknél screening formájában (amit más országokban már évtizedek óta végeznek), gyermekeknél, felnőtteknél és időseknél egyelőre a beutalt és a járóbetegek körében. Ugyanakkor tájékozódni akartunk a különböző hypothyreosis-formák *etiológiáját* és százalékos megoszlását illetően is. Szándékunk volt a *szubklinikai* formák felismerése, követése és társulásuk vizsgálata *hiperkoleszterinémiás* állapotokkal.

Célunk volt megállapítani a *manifeszt* pajzsmirigy-elégtelenségben szenvedő betegeknél fellépő szövődményeket (lásd előbb). A továbbiakban a hypothyreosis különböző formáit *életkorok szerint tárgyaljuk*.

2. A hypothyreosis sajátosságai különböző életkorokban

2.1. Újszülött- és csecsemőkori hypothyreosis

2.1.1. Bevezetés, célkitűzések

A pajzsmirigyhormonok és a jódd elengedhetetlenek a magzat és az újszülött normális fejlődéséhez. Az agy differenciálódásához a korai foetalis élettől kezdve a születés utáni első 8 hónapig van fokozott szükség rájuk, de az agy további normális fejlődéséhez és működéséhez is nélkülözhetetlenek. A pajzsmirigyhormonok a neuronok fejlődését komplex módon befolyásolják: szabályozzák proliferációjukat, differenciálódásukat, nyúlványaik kialakulását és a synaptogenezist; a jódra ugyancsak szükség van, főleg azért, mert e hormonok szintézisének nélkülözhetetlen alapeleme.

Az anyai és/vagy a magzati hypothalamus–adenohypophysis–pajzsmirigy-tengely zavarai vagy az anya jódhíánya esetén irreverzibilis idegrendszeri károsodások jönnek létre, melyek súlyossága arányos a diszfunkció mértékével és fennállásának időtartamával.

Újszülöttkorban a hypothyreosis a *leggyakoribb endokrin-megbetegedés*, de csak az esetek 5%-ánál manifesztálódik klinikailag. Gyakori az átmeneti pajzsmirigy-elégtelenség, amely enyhébb lefolyása és spontán javulása folytán az esetek nagy többségében nem kerül felismerésre. Ez a forma *főleg jódhíány* következménye.

A congenitalis hypothyreosis következményeként későbbi életszakaszokban megnyilvánuló és az egész életet végigkísérő *szövődmények* alakulhatnak ki, melyek a diszfunkció mértékétől, felismerésének időpontjától és kezelésétől függenek.

A *legveszélyesebb* komplikáció a *mentális retardáció*, amely súlyos, későn kezelt vagy kezeletlen formákban lép fel. Körülbelül két éves kor után válik nyilvánvalóvá, miután a központi idegrendszer fejlődési és myelinisatiós folyamatai lezárultak. Jellemző a pszichés, kognitív és motoros fejlődés visszamaradása. Fizikai vonatkozásban a hossznövekedés elmaradása, csontfejlődési zavarok, járási zavarok jelentkeznek.

Itt említjük meg az ún. endémiás thyreopathiás dystrophia – iodine deficiency disorders (IDD) – legsúlyosabb következményét az *endémiás kretenizmust*, amely különböző fokú mentális zavarokkal (kretenizmus, imbecilitás, idiócia) jár és törpenövéshez vezethet.

Az újszülött- és csecsemőkori pajzsmirigy-elégtelenség *középsúlyos* formáiban ugyanezek a szövődmények enyhébbek: a figyelem- és memóriazavar, a nemi fejlődés zavarai a meghatározóak.

Az *enyhe, szubklinikai* (kompenzált) és/vagy *átmeneti* formák szövődményei a mentális teljesítőképesség (l. intelligenciahányados) csökkenéséhez vezetnek, ami legkorábban iskoláskorban lesz nyilvánvalóvá.

Az említett szövődményeket a megfelelő életkorok fejezetében tárgyaljuk részletesen.

A szubklinikai vagy kompenzált pajzsmirigy-elégtelenség tulajdonképpen biokémiai diagnózis, és azt jelenti, hogy az FT₄ szintje még normális, de a TSH-é már emelkedett. Ez az állapot aszimptomatikus vagy tünetszegény (latens), de már utal a pajzsmirigyfunkció enyhe dekompenzálódására, amelyet azonban a szervezetnek még sikerül kiegyensúlyoznia. Odafigyelést azért igényel, mert manifeszt hypothyreosis felé evoluálhat, illetve metabolikus, kardiális, neuropszichés és más endokrinzavarok etiológiájában szerepelhet.

Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy az újszülöttek pajzsmirigy-diszfunkcióit minél korábban fel kell ismerni, elsősorban az átmeneti és permanens hypothyreosist, illetve hyperthyreosist, sőt ezek szubklinikai formáit is.

Egészen friss (2002-es) adatok alapján, a világon jelenleg folyó screeningprogramok évente 24 millió újszülött állapotát mérik fel. Mint-hogy a congenitalis hypothyreosis prevalenciája 1:4000, így évente 6000–8000 új esetet fedeznek fel (La Franci 1999; Fisher, 2002).

Romániában eddig néhány megyében végeztek újszülöttkori screeninget (Tomescu 2002). A congenitalis pajzsmirigyműködési zavarok szűrését és így a szövődmények megelőzését célzó részleges újszülöttkori screening Maros megyében most került először alkalmazásra.

2.1.2. *Anyag és módszer*

Tekintetbe véve, hogy a klinikai manifesztáció legtöbbször hiányzik vagy nem jellegzetes, a szűrést *laborvizsgálatok* segítségével végeztük el (másokhoz hasonlóan, lásd Delange 1998; Olivieri 2002; Fisher 2002). Itáliában 1977-től, Németországban a hetvenes évek, Magyarországon a nyolcvanas évek közepétől alkalmazzák az újszülöttkori screeninget.

A Marosvásárhelyi I. és II. Szülészeti Klinikán, valamint a segesvári és dicsőszentmártoni szülészeti osztályokon 2001 október közepe és 2002 április közepe között világrajött 1409 újszülött vérmintájából meghatároztuk

a TSH szintjét. Akiknél a kóros hormonszint pajzsmirigy-elégtelenség gyanúját keltette fel, azoknál az FT₄-szintet is megmértük, melynek csökkenése a manifeszt hypothyreosis diagnózisának alapvető feltétele.

A hatékony szűrés érdekében a hormonszinteket a szakirodalomban javasolt napokon, vagyis az időre születetteknél a postpartalis 5. (gyakorlatilag a megengedett 4–7.) napon (Sólyom 1998; Meng 1999; Kun 2000; Fisher 2002), koraszülötteknél pedig a 10–15. napon levett vénás vérből határoztuk meg.

A kóros hormonszinteket mutató újszülötteket 3,5–6 hónapos koruk közt endokrin vizsgálatra hívtuk vissza és megismételtük a TSH-, FT₄-meghatározásokat. Amikor esetenként szükségesnek bizonyulnak, *anti-TPO antitestszinteket* és/vagy egyéb labor-, illetve paraklinikai vizsgálatokat is végeztünk. A csecsemők kivizsgálása mellett értékeltük az *anyák* (s ritkán az apák) pajzsmirigyének morfológiai és funkcionális állapotát is. Az utánvizsgálatokra visszahívottak részvételi aránya nem túl nagy, 62% körüli volt, így eddig csak 28 olyan csecsemőt sikerült ellenőriznünk, akiknél újszülöttkorban magas TSH-szintet találtunk. Ugyanakkor az *endokrin járóbeteg-rendelőnkben* pajzsmirigybetegséggel nyilvántartott két anya csecsemőjét is vizsgálatra kértük. Ezeken kívül 13 csecsemőt spontán módon hoztak a szülők kivizsgálásra az endokrin járóbeteg-rendelésre pár hónapos életkorukban, de ezek újszülöttkori pajzsmirigyállapotáról nincsenek adataink. Így sikerült eddig 43 csecsemőnél nemcsak a pajzsmirigyfunkciót felbecsülni, de szükség szerint hormonpótló kezelést is beállítani, illetve periodikusan követni őket.

III. generációjú, magasfokú TSH-szenzitivitású chemiluminescence immunometriás tesztek alkalmaztunk, amelyek „sandwich”-módszeren alapszanak: ECLIA módszert (electrochemiluminescence immunoassay) és Immulite-módszert (chemiluminescent immunometric assay).

1. táblázat. A TSH-meghatározásra alkalmazott tesztek működési jellemzői.

	TSH-ra vonatkozó érzékenység	
	Funkcionális szenzitivitás	Analitikai szenzitivitás
ECLIA	0,014 mNE/L	0,005 mNE/L
Immulite	0,008 mNE/L	0,002 mNE/L

Az FT₄-et ECLIA-teszttel határoztuk meg, melynek analitikai érzékenysége 0,023 ng/dL.

2. táblázat. A TSH és FT₄ normálértékei életkorok és nemek szerint.

Életkor	TSH (mNE/L)		FT ₄ (ng/dL)	
	Kislányok	Fiúk	Kislányok	Fiúk
1–7 nap	1,81–12	1,99–12	2,3–6,9	1,71–6,6
8–15 nap	1,78–12,6	2,3–12,2	1,69–5,2	1,33–3,6
1–3 év	0,61–2,2	0,47–2,2	0,86–1,9	0,98–2,0

NB. Az EVSz már a 10 mNE/L-t meghaladó értékeket kórosnak tekinti. Az egyéb értékelési skémákat l. az eredmények megbeszélésénél.

A TSH szintjét számos tényező befolyásolja:

a) TSH-növelő tényezők:

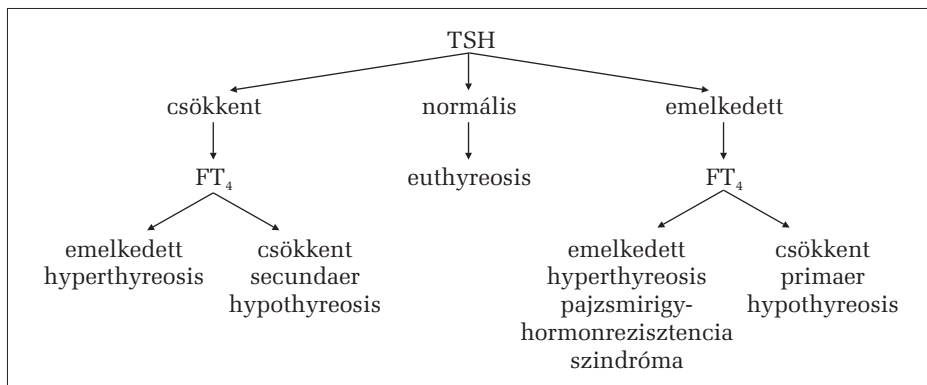
- a TSH-szekrécit serkentő anyagok vagy ezekhez hasonló hatású körülmények: ösztrogének, gyógyszerek (antiepileptikumok, amiodaron, lítium, teofillin), heterofil antitestek;
- a gátló mechanizmusokat kikapcsoló tényezők: thyreostaticumok, antidopaminerg gyógyszerek (neuroleptikumok, metoclopramid, egyes hányásgátlók), antidepresszív szerek stb.

b) TSH-csökkentő tényezők:

- gátló és hozzájuk hasonló tényezők: pajzsmirigyhormonok, DA és DA-agonisták, GH-hiperszekréción, somatostatin, glucocorticoidok, Cushing-szindróma, terhesség első harmada, androgének stb.;
- serkentő tényezők semlegesítői: antiösztrogének, a noradrenalin szintézisét vagy felszabadulását gátló gyógyszerek.

A TSH-meghatározás önmagában – mint láttuk – gyakran nem biztosítja a pajzsmirigyfunkció-zavar megfelelő kórismézését. A helyes diagnózis érdekében a kapott eredményt mindig a klinikai tünetekkel összefüggésben kell értékelni, s szükség esetén pajzsmirigyhormon-meghatározásokkal is alá kell támasztani.

Az 1. ábra a pajzsmirigyfunkció-zavarok kórismézésére szolgáló egyik lehetséges algoritmust tünteti fel. Ha a TSH-szint normális, rendszerint nem szükséges további vizsgálat, hacsak nincs kifejezett gyanú hypothyreosisra. *Szekundér hypothyreosis* fennállhat ugyanis nemcsak alacsony, hanem normális vagy magas TSH-értékek mellett is: pl. hypophysaer nanosomia keretében jelentkező centralis hypothyreosisokban a TSH syalisatiójának mértéke befolyásolja annak biológiai aktivitását (Kun et alii 2001). Ilyenkor az FT₄ csökkent szintje biztosítja a kórismét. Mivel a TSH-meghatározás önmagában nem képes elkülöníteni a pajzsmirigy-diszfunkciók szubklinikai és manifeszt formáit, minden



1. ábra. Algoritmus a pajzsmirigyfunkció-zavarok kórismezésére.

normálistól eltérő TSH-eredmény esetén el kell végezni a pajzsmirigy-hormonok meghatározását is.

2.1.3. Eredmények

A Marosvásárhelyi I. és II. Szülészeti Klinikáról 1285 újszülött, a gesvári és a dicsőszentmártoni szülészeti osztályról 73, illetve 51 újszülött vérmintáit gyűjtöttük össze. Összesen 1409 esetben határoztuk meg és értékeltük a TSH-szinteket a 2. táblázat adatai alapján (lásd 3. táblázat).

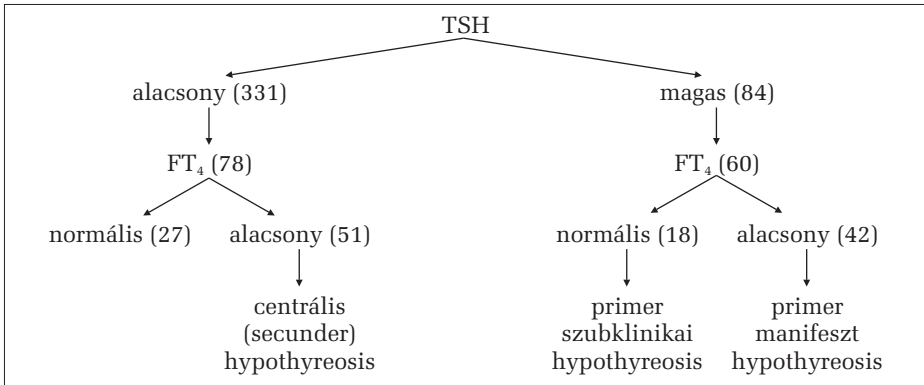
3. táblázat. Az 1409 újszülött TSH-szintjeinek megoszlása.

		Kislányok	Fiúk		
Összes eset		686	723	1409	
TSH	normális	510	484	994	70,5%
	alacsony	133	198	331	23,5%
	magas	43	41	84	6%
	magas* TSH > 10	54	57	111	7,8%

* EVSz kritériuma szerint

Amint a 3. táblázat mutatja, 415 esetben (29,5%) észleltünk kóros TSH-értékeket. Ebből 331 (23,5%) újszülöttnak a TSH-szintje alacsony, 84-nek (6%) emelkedett volt.

A 331 alacsony TSH-szintű újszülött közül 78-nál (általában az 1 µNE/mL-nél alacsonyabb TSH-nál) FT₄-meghatározást is végeztünk, és 51 esetben alacsony FT₄ szintet találtunk, amely *centrális* (hypothalamo-hypophysealis) érintettségre utal.



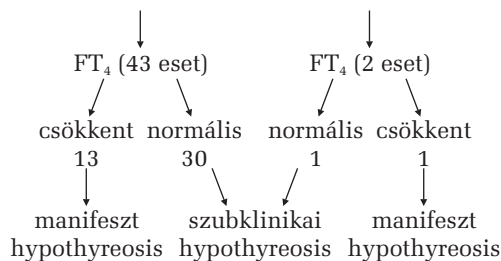
2. ábra. A primer és centrális hypothyreoticus esetek megoszlása a kóros hormonszintek alapján (zárójelben az esetszámokat tüntettük fel).

A 84 magas TSH-szintű újszülött közül 60-nál határoztuk meg az FT₄-et, s közülük 42-nél *manifeszt hypothyreosisra* utaló csökkent értéket észleltünk. A többi 18 esetben az FT₄-szint a normális alsó határán volt, ami magas TSH mellett *szubklinikai* pajzsmirigy-elégtelenség jele.

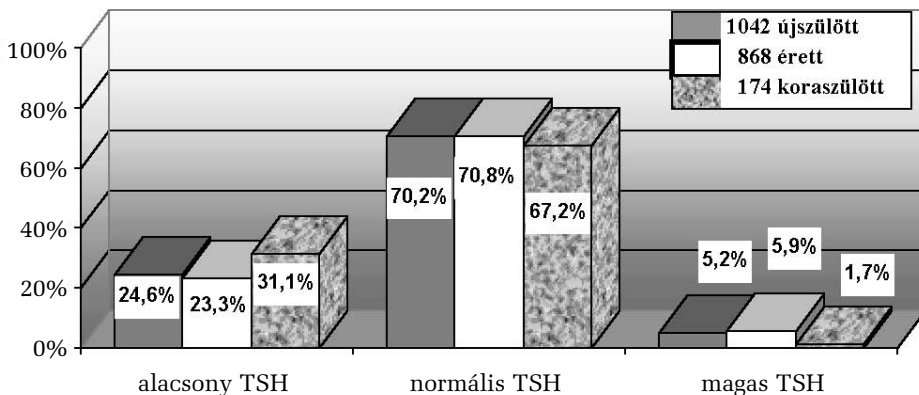
Külön-külön tanulmányoztuk az érett újszülöttek és a koraszülöttek eredményeit. A valóságot tükröző értékelés érdekében előbb kizártuk azokat az eseteket, amelyekben nem rendelkezünk megbízható adatokkal a terhesség korára vonatkozóan. Így az 1409 újszülöttből 1042-t tudtunk értékelni. Ez utóbbiaknál 868 érett újszülöttet és 174 koraszülöttet találtunk.

4. táblázat. Újszülöttek TSH-szintjei érettségük és a hypothyreosis formáinak függvényében.

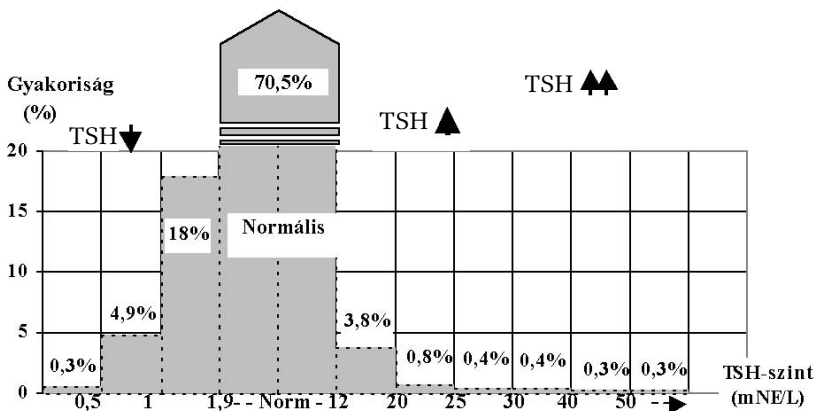
TSH-szint	1042 újszülött		868 érett újszülött		174 koraszülött	
↓	256	24,6%	202	23,3%	54	31,1%
Normális	732	70,2%	615	70,8%	117	67,2%
↑	54	5,2%	54	5,9%	3	1,7%



A 174 koraszülöttnél az alacsony TSH-szint gyakoribb volt (31,3%), mint az időre születetteknél (23,3%), magas értékeket viszont csak három esetben (1,7%) észleltünk. Magas TSH-értékeket (amelyek szubklinikai vagy manifeszt hypothyreosisra utalnak) zömében az időre születettek-nél találtunk.



3. ábra. A TSH-szintek általános megoszlása újszülötteknél.



4. ábra. A serum TSH-szintek megoszlása értékek emelkedésének függvényében.

A 25 mNE/L-nél nagyobb TSH-szintek gyakorisága összesen 1,4% volt, az 50 mNE/L-nél magasabbaké 0,3%.

A hormon-meghatározásokat érett újszülötteknél a 4–7. napon levett vérmintákból végeztük, de néhány esetben a vér a 2–3. napon, illetve a 8. napon vagy azután került levételre. Az említett eltéréseket az előzetesen

megállapított protokollumtól a beutalási/kibocsátási és más adminisztratív problémákkal indokolták az újszülöttszályokon dolgozó kollégáink.

Az újszülöttek túlnyomó többségében (1003 esetben) a vérvétel a protokollum szerint történt, 203 (196+7) esetben ettől kissé eltért. Ugyancsak 203 esetben a vérvétel pontos időpontja bizonytalan volt.

4/a táblázat. *Időbeli eltérések az eredeti (4–7. napos) protokollumtól az újszülöttek vérmintavételében*

		2–3. nap	4–7. nap	8. nap vagy →
		196 újszülött	1003 újszülött	7 újszülött
TSH	normális	142 (72,5%)	711 (70,9%)	3
	alacsony	40 (20,4%)	226 (22,5%)	3
	magas	14 (7,2%)	66 (6,6%)	1

A fals pozitív eredmények aránya nőhet a postpartalis 4–7. nap előtti meghatározás esetén. A 4/a táblázatból kitűnik viszont, hogy a mi screening-programunkban a 4–7., illetve a 2–3. napokon meghatározott TSH-értékek megoszlása nem különbözött számottevően egymástól, azonban egyénre vonatkoztatva adódhatnak eltérések.

A klinikánkra visszahívottak közül 28, az endokrin járóbeteg-rendelőben 2+13 csecsemőt tudunk *újravizsgálni*, illetve vizsgálni 3,5–6 hónapos korukban.

Az újszülöttkorban magas TSH-szintű 84 csecsemő közül, akiket 3,5–6 hónapos korukban visszahívtunk, csak 28-at sikerült újravizsgálni. Ezek közül újszülöttkorukban csak 3 esetben találtunk hypothyreosisra utaló klinikai jeleket: kettő nagy súllyal (G. B. 4100 g, K. L. 4600 g) és a 40–41. terhességi hétre született, a harmadik (B. D.) szintén a 41. terhességi hétre született, és izomzata mérsékelten hipotóniás volt. Az egyik (G. B.) jelenleg manifeszt hypothyreosisban szenved, K. L. és B. D. kivizsgálása még folyamatban van.

A táblázatból kitűnik, hogy 8 csecsemőnél persistens pajzsmirigy-elégtelenséget diagnosztizáltunk, 10-nek viszont átmeneti hypothyreosisa volt, mely időközben spontán megoldódott. A nyolc diagnosztizált persistens (tartós) pajzsmirigy-elégtelenség súlyossági fok szerint 4 szubklinikai és 4 manifeszt formára oszlik. Ezekben az esetekben általában 12,5 µg/nap adagban T_4 -substitúciós kezelést vezetünk be. Egy esetben, ahol I. fokú golyva is kialakult (1,2–1,3 cm átmérőjű göbbel) ez az adag nem volt elegendő, ezért 25 µg-ra növeltük. A nyolc persistens

(tartós) pajzsmirigy-elégtelenségben szenvedő csecsemő közül öt édesanyjánál különböző méretű golyvát találtunk.

5. táblázat. A 3,5–6 hónapos korban újravizsgált, klinikánkra visszahívott 28 csecsemő pajzsmirigyfunkciójának alakulása.

Csecsemők pajzsmirigyfunkciója	Esetszám	Az anyák pajzsmirigy-érintettsége
szubklinikai hypothyreosis	4	I. st. golyva (1 eset) pajzsmirigyműködése kivizsgálatlan (1)*
manifeszt hypothyreosis (1 göbös golyva)	4	II. st. diffúz golyva (3)
Euthyreosis	10	I. st. göbös golyva (ATPO=117,55E/ml) (1) II. st. diffúz golyva (5) postpartum thyreoiditis (1) kivizsgálatlan (1)*
kivizsgálás alatt	10	II. fokú diffúz golyva (4) kivizsgálatlan (4)*
Összesen	28	

* a pajzsmirigyfunkció hormonális kivizsgálása klinikailag nem volt indokolt

Összességükben nézve a kivizsgált anyák közül 14-nél találtunk különböző fokú pajzsmirigy-megnagyobbodást, egynek pedig postpartum thyreoiditise volt. A négy anyánál meghatározott anti-TPO ellenanyagok szintje 3 esetben normális (kettőnek csecsemőjét kezelni kellett, egynek nem), egyben pedig emelkedett volt (a csecsemő nem igényelt kezelést).

Az *endokrin járóbeteg-rendelésen* pajzsmirigy-érintettséggel nyilvántartott két anya újszülöttje 5 napos korában normális TSH-szintű volt. Közülük T. Zs-nek I. fokú nem-autoimmun eredetű golyvája van, csecsemőjénél (T. R.) 4,5 hónapos korában még euthyreosist, 6 hónapos korában már szubklinikai hypothyreosist észleltünk. B. Á. kezelés alatt levő Basedow-kórban szenved, II. fokú golyvája van; gyermeke igen nagy súllyal (5150 g) született, mindezekért indokoltnak tartottuk a kivizsgálást. A csecsemő pajzsmirigyműködése jelenleg normális.

Az eddig említett, összesen 30 (28+2) újravizsgált csecsemő közül 11-nél átmeneti és 9-nél persistens (tartós) pajzsmirigy-elégtelenséget találtunk, de klinikailag csak 3 esetben észleltünk idegrendszeri vagy más (izomhipotónia, enyhe macroglossia) megnyilvánulásokat. A 10 vizsgálati periódusban levő csecsemőnél sem észleltünk hypothyreosisra utaló klinikai tüneteket.

Az *endokrin járóbeteg-rendelésen* vizsgált többi 13 csecsemő újszülöttkori pajzsmirigyfunkciójáról nem rendelkezünk adatokkal, mert csak pár hónapos korukban hozták őket vizsgálatra.

6. táblázat. Az *járóbeteg-rendelésen vizsgált 13 csecsemő pajzsmirigyfunkciója.*

Csecsemők pajzsmirigyfunkciója	Esetszám	Megjegyzés
manifeszt hypothyreosis	3	
euthyreosis	3	
kivizsgálás alatt	7	I. fokú diffúz golyva (1) (anyjánál II. fokú diffúz golyva)

2.1.4. Megbeszélés

2.1.4.1. A *congenitalis hypothyreosis* diagnosztikai problémái

Amint azt már hangsúlyoztuk, a *klinikai* jelek és tünetek alapján rendszerint *nem* állítható fel korai diagnózis. Ezek segítségével csak az újszülöttek kb. 5%-ánál diagnosztizálják a betegséget. A korai megnyilvánulások közé tartozik a túlhordás, a tartós, 7 napot meghaladó hyperbilirubinaemia, aluszékonyság (szopás közben is elalszik, s emiatt regurgitál), a környezet iránti érdektelenség, vastag, hámló, száraz, sápadt vagy cianotikus bőr, mély hang, „békahas”, köldöksérv, izomhipotónia, macroglossia, nagyméretű kutacsok (főleg a hátsó), s fennállhat golyva is. Mivel az említett tünetek és jelek csak ritkán evidensek, kötelező módon hormon-meghatározásokat kell végezni, *screening* keretében.

Az *időre születettek* adenohipophysis–pajzsmirigy-tengely funkcióját leghívebben a születés utáni 5. (gyakorlatilag a 4–7.) napon mért TSH-szint tükrözi (Sólyom 1998; Meng 1999; Fisher 2002). Korábbi meghatározása fals pozitív vagy fals negatív eredményeket adhat, mert a TSH-szint születés után normális körülmények között is jelentősen ingadozik. Születéskor az újszülöttet hirtelen érő hideg extrauterin-környezet nagyfokú TSH-stimulációt vált ki. A magas TSH-szint a pajzsmirigy fiziológiás hiperaktivitását okozza. Ezek a hormoningadozások a 4–5. napra kiegyensúlyozódnak (Fisher 2002).

A legtöbb *screening-programban* a *fals pozitív* esetek aránya a konfirmáltakhoz képest körülbelül 3–5/1, amelyet növelhet a postpartalis 4–5. nap *előtti* meghatározás. Egyes programokban a fals pozitív esetek gyakoriságának csökkentésére a TSH-szinteket az életkor (születési napok) szerint értékeli (Fisher 2002). Az *általunk használt* laboratóriumi

módszerek ugyancsak a *postpartalis napok függvényében* értékelik a TSH-eredményeket (lásd 2. táblázat).

Későbbi vizsgálat esetén a fennálló pajzsmirigy-diszfunkciók diagnosztizálása késhet, illetve az átmeneti formák felismeretlenül maradnak (Delange 1998; Sólyom 1998).

Koraszülötteknél az FT₄-szint első nap emelkedett, utána azonban az első hét alatt csökken, minimumát a postpartalis 7. napon érve el, majd ismét nőni kezd. Ezt a csökkenést a TSH-szint emelkedése követi kb. rá egy hétre. Ennek a jelenségnek az a magyarázata, hogy a III. trimeszterben még létezik az anya és a foetus közti T₄-szállítás, amely hirtelen megszűnik a születés pillanatában. Adott idő el kell teljen születés után, amíg az éretlen pajzsmirigy képes kompenzálni az anyai hormonszolgáltatás megszűntét (Vulsma 1998). Ezeket alapul véve határoztuk meg koraszülötteknél a TSH szintjét a *postpartalis 10–15. napon*.

29,5%-os gyakorisággal észleltünk kóros TSH-értékeket. 23,5%-nál a TSH-szint *alacsony* volt, ami más életkorban elsősorban hyperthyreosisra utalna, újszülötteknél azonban ez igen ritka, gyakorisága 1/50 000 (Delange 1998), s így az alacsony értékek inkább *szabályozási éretlenség* következményei lehetnek. Erre utal az a tény is, hogy a koraszülötteknél az alacsony TSH-szintek előfordulása gyakoribb (31,1%) volt, mint az időse születteknél (23,3%). A kérdés egyénre vonatkozó eldöntésére azonban szükséges a pajzsmirigyhormonok szintjének ismételt meghatározása, ami jelenleg is folyamatban van.

6%-ban észleltünk *magas* TSH-értékeket, amely a szakirodalmi adatok szerint ritkán, 1/4000 gyakorisággal (La Franci 1999; Fisher 2002) *congenitalis, permanens* hypothyreosis, sokkal gyakrabban (1/10) *kompenzált vagy átmeneti hypothyreosis* indikátora, amit főleg a *jódhiány* okoz (Delange 1998; Pfannenstiel 1999).

Az 1409 újszülött közül 25 mNE/L-nél magasabb TSH-szinteket 1,4%-nál, 50 mNE/L-nél nagyobbakat 0,3%-nál (4 esetben) észleltünk. A 2001–2002-ben két romániai síkvidéki megyében párhuzamosan végzett újszülöttkori screening eredményei csaknem megegyeznek az általunk nyert adatokkal (Tomescu 2002).

A hypothyreosis diagnózisának felállítására a legtöbb screening-programban a 3–5. postpartalis napon mért 20–25 mNE/L TSH-emelkedést tartják határértéknek, de a 9 mNE/L *feletti* érték már felkelti a pajzsmirigy-elégtelesség *gyanúját*. A bizonyított congenitalis hypothyreosisban szenvedő újszülöttek 90%-ának 50 mNE/L-nél magasabb TSH-szintje van (Fisher 2002). Mi, amint már utaltunk erre, egyrészt óvatosságból, másrészt a

használt laboratóriumi módszerek jellegeiből adódóan, az újszülöttkori TSH értéket 12 mNE/L-től értékeltük kórosnak mindkét nem esetében.

A congenitalis hypothyreosisok mintegy 5%-át nem ismerik fel screeninggel. Ez elsősorban nem a téves laboreredményeknek, hanem inkább a később jelentkező TSH-emelkedésnek vagy centralis hypothyreosisnak tulajdonítható (Fisher 2002). A congenitalis hypothyreosis végleges diagnózisának felállításához elengedhetetlen a magas TSH-szintű újszülöttek klinikai vizsgálata és *ismételt hormonmeghatározások* elvégzése (Fisher 2002).

2.1.4.2. A congenitalis hypothyreosis kóroktana

A congenitalis hypothyreosist meghatározó *kórokok* a 7. táblázatban vannak feltüntetve. Az esetek kb. 70%-át a *pajzsmirigy-diszgeneszis* (ectopia vagy hypogenesis-agenesis) okozza (Connelly 2001; Castanet 2001). A pajzsmirigy-diszgeneszisek gyakoribbak a női nemnél (N/F – 2/1) (Bongers et alii 2000). Az esetek kb. 2%-a familiáris, és a TTF-1, a TTF-2, valamint a PAX-8 transzkripciós faktorok mutációja idézi elő (Macchia 1999; Castanet 2001; Fisher 2002).

Átmeneti congenitalis hypothyreosis (alacsony FT_4 és magas TSH) tarulását észlelték az anya, illetve a foetus jodid vagy organikus jód expozíciója, az anya thyreostaticus kezelése vagy más gyógyszerek (amiodaron, antiasztmatikus szerek) adagolása, illetve az anyai TSHR-blokáló antitestek jelenléte esetén (La Franchi 1999; Weber 1998).

Az újszülöttkori pajzsmirigy-megnagyobbodás lehet gyógyszer vagy golyvakeltők okozta hypothyreosis jele, de a legtöbb átmeneti congenitalis hypothyreosisban szenvedő újszülött pajzsmirigye normális méretű (palpáció és ultrasonográfia alapján). Gyógyszerexpozíció esetén az átmeneti pajzsmirigy-elégtelenség rövid időtartamú (1–2 hét), azonban anyai TSHR-blokáló antitestek jelenléte esetén 1–4 hónap. Ha súlyos lefolyású, vagy 1–2 hétnél tovább tart, kezelni kell (Fisher 2002).

Az átmeneti hyperthyrotropinaemia (normális FT_4 és magas TSH) ritka, leggyakoribb oka a pajzsmirigy-diszgeneszis, diszhormonogenezis vagy TSHR-blokáló antitestek jelenléte.

Az idiopátiás hyperthyrotropinaemia nagyon ritka kórkép (Japánban írták le, 1:18 000). Az esetek nagy részében a TSH szintje 6 hónapon belül normalizálódik, de a TRH-stimulációra adott fokozott TSH-válasz 3–7 évig fennáll (Fisher 2002). Etiológiája nem tisztázott.

A pajzsmirigy *diszhormonogenezisére* vonatkozó adatokat a 7. táblázat részletesen feltünteti. Rendszerint autoszomális recesszív módon

7. táblázat. *A congenitalis hypothyreosis etiológiai tényezői.*

A rendellenesség típusa	Gyak.	Kórok
I. Pajzsmirigy-diszgenézis – ectopia – agenesia vagy hipogenézis	45% 25%	genetikai < 3%: TTF-1, TTF-2, Pax-8 génmutációk; idiopátiás más génmutáció miatt?
II. Pajzsmirigy diszhormonogenezis – TSH-válaszkészség zavara – Jodidtranszport-defektus – Organifikációs zavar – Thyreoglobulin-defektus – Jodtyrosin-dejodinase zavar	20% ritka ritka 1:40 000 1:40 000 ritka	TSH-receptorgén inaktíváló mutációja NIS-gén mutációja TPO-gén mutációja, zavart H ₂ O ₂ -termelés Tg-gén mutációja, Tg-sialysatio zavara jodtyrosin-dejodinase génmutációja (?)
III. Átmeneti hypothyreosis	4%*	anyai TSHR-blokkoló at., thyreostaticum, amiodaron, organikus jódegyület, egyéb
IV. Átmeneti és idiopátiás hyperthyrotropinaemia	< 1%*	mint a III-nál; diszgenézis szignifikáns reziduális pm. szövettel; enyhe pm. diszhormonogenezis; idiopátiás
V. Hypotalamo-hypophysealis defektus (diszgenézis, funkcionális hypopituitarismus, TSH-hiány)	5%	SHH, SIX-3, ZIC-2 vagy HESX-1 homeobox génmutációk; Pit-1, Prop-1 génmutációk; TSHb génmutáció

* Az átmeneti congenitalis hypothyreosis, ill. hyperthyrotropinaemia prevalenciája Európában és más, viszonylag jódiányos területeken 20-25%.

öröklődnek. Klinikai megnyilvánulásai hasonlóak a pajzsmirigy-diszgenézisekben észleltekhöz. A golyva jelen lehet már születéskor, más esetekben azonban csak később alakul ki. Kevés laboratórium rendelkezik egyelőre a kimutatásukhoz szükséges módszerekkel.

Centrális (hypotalamo-hypophysealis) hypothyreosis a congenitalis hypothyreosis jelentős etiológiai tényezője, 1:20 000–50 000 előfordulással. A hypotalamo-hypophysealis TSH-hiánnyal társuló betegségek az anencephalia, holoprosencephalia, septoopticus dysplasia, középhasadék-záródási zavarok, hypophysis hypoplasia/aplasia, mono- vagy politop hipofízis-elégtelenség. A kórokokat (azaz a különböző génmutációkat) ugyancsak a 7. táblázat ismerteti (Brown 1998; Wallis 1999; Lanctot 1999; Pohlenz 2002).

A congenitalis hypothyreosist kiváltó etiológiai tényezőket rendszerint nem lehet meghatározni újszülöttkorban, mivel a kezelést azonnal el kell kezdeni az idegrendszeri zavarok elkerülése s az IQ optimalizálása érdekében. A legtöbb esetben, a differenciáldiagnózis csak a 2–3. életévben valósítható meg, amikor a döntő jelentőségű vizsgálatok veszélytelenül elvégezhetők.

Az egyik forma, mégpedig a *pajzsmirigy-diszgenezisek* diagnosztizálása újszülöttkorban is lehetséges, ha rendelkezésre állnak megfelelő izotópos és ultrahangvizsgálatok. I^{123} -izotóp-scan használható a sugárexpozíció csökkentésére. A Tc is alkalmazható, de – noha a pajzsmirigy tüszősejtjeiben felhalmozódik – ez nem organifikálódik. *Ectopiás* pajzsmirigy fennállta a congenitalis hypothyreosis végleges diagnózisát biztosítja. A radiojódizotóp kötésének hiánya pajzsmirigy-agenesiára utal ugyan, de egyes újszülöttnél előfordulhat alacsony I^{123} -uptake és TSG-vel nem detektálható pajzsmirigy, a TSHR vagy a jodidcsapda (jódkötés) defektusa, illetve az anyai TSHR-blokáló antitestek miatt. Az ultrahangvizsgálat megerősítheti az ectopia vagy agenesia fennálltát. A serum-Tg meghatározása segítséget nyújthat nem-kaptáló vagy normális scan esetén. A nagyon alacsony vagy hiányzó Tg-szint nem-kaptáló pajzsmirigyű újszülöttnél pajzsmirigy-agenesiára utal, míg normális scan a Tg-szintézis zavarára. Pajzsmirigy-diszgenezisben a Tg-koncentráció magas értékét a reziduális pajzsmirigyiszövet mennyisége és a stimuláció foka határozza meg. Nagyon magas Tg-szint thyroxinszintézis-zavarra utal (Fisher 2002).

Igen nehéz diagnosztizálni a centrális (*hypothalamo-hypophysealis congenitalis hypothyreosis*). Ez a forma nem kórismézhető olyan screening-programokkal, amelyek csak a magas TSH-szintet követik, a primér hypothyreosis diagnózisára összpontosítva. A centrális forma ugyan gyakran jár normális (vagy, ritkán, éppen emelkedett) TSH-szinttel – a várt alacsony szint helyett –, akár izoláltan, akár politop hipofízis-elégtelenség keretében jelentkezik (Beck-Peccoz–Persani 2000; Kun et alii 2001). Ez az állapot rendszerint centrális éretlenséget vagy alacsony TBG-szintet tükröz. Ez a kérdés az FT₄ és a TBG meghatározásával tisztázható. A hypophyser TSH-hiány TRH-próbával mutatható ki: ilyenkor szubnormális TSH-választ kapunk. Ha azonban a TSH-válasz normális és/vagy prolongált, s a TSH-próbára (4 h-ra) jó FT₄-emelkedést kapunk, valószínűleg hypothalamicus TRH-hiányról van szó. A centralis hypothyreosis problémájára még visszatérünk a gyermekkori hypothyreosis tárgyalása során.

2.1.4.3. *Eredményeink megbeszélése az újravizsgálatok alapján (3,5–6 hónapos korban)*

Az EVSz szerint az újszülöttkorban meghatározott TSH-szint az Iodine Deficiency Disorders (IDD) – jódkhiány okozta megbetegedések – egyik fontos indikátora. Adott földrajzi területen 10 mNE/L-nél nagyobb TSH-értékek gyakorisága alapján 4 fokozatot különítenek el (Delange 1998):

8. táblázat. A 10 mNE/L-nél nagyobb TSH-értékek gyakoriságának fokozatai.

Gyakoriság	Jódhiányos állapot (IDD) fokozata
< 3%	enyhe
3–19,9%	mérsékelt
20–39,9%	súlyos
40% <	nagyon súlyos

Ha az általunk észlelt magas TSH-szintek 6%-os gyakoriságát vesszük alapul, akkor Maros megye *mérsékelt* jódhiányos területnek felel meg (a TSH > 10 mNE/L kritériuma alapján a gyakoriság 7,8% volt, ez azonban nem változtatja meg a besorolást).

A kóros hormonszintek átmeneti vagy persistens, tartós jellegének eldöntésére *további hormonmeghatározások* voltak és lesznek szükségese-
sek (ismétlésük elvileg havonta javallt).

A *magas TSH-szintű csecsemők visszahívásakor* a részvételi arány 62% volt. A 28, értesítésre visszahozott csecsemő közül, újszülöttkorban csak háromnál (7%) találtunk pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló klinikai jeleket. Így a tünetek alapján felismerésre kerülő hypothyreoticus esetek száma jóval kevesebb lenne, mint az, amelyet screening segítségével kóris-mézhettünk.

10 csecsemő pajzsmirigyműködése 3,5–6 hónapos korára *normalizálódott*, ezek hypothyreosisa *átmeneti* jellegű volt. Connatalis strumát ezeknél a csecsemőknél nem észleltünk. A nyolc kivizsgált anya közül ötnek különböző fokú (egy I. fokú diffúz, négy II. fokú diffúz, illetve göbös) golyvája van, endokrin járóbeteg-rendeléseken terhesség előtt nem voltak pajzsmirigy-diszfunkció miatt számon tartva. Ezek alapján és figyelembe véve, hogy Maros megye mérsékelt jódhiányos területnek felel meg, arra következtetünk, hogy ezen átmeneti pajzsmirigy-elégtelenségek etiológiájában az *anya jódhiánya*, illetve *genetikai tényezők* játszhatnak szerepet (Meng 1999. 34.; Paschke–Neumann 2000). Újabb vizsgálatok azt mutatják (Calciura et alii 2002), hogy *azoknál a gyermekeknél, akiknél újszülöttkorban átmenetileg magas TSH-t találtak, 2-3 éves korukra enyhe pajzsmirigy-diszfunkció* alakul ki.

A *8 persistens hypothyreosisban* szenvedő csecsemő (4 *szubklinikai*, 4 *manifeszt forma*) közül egynek I. fokú diffúz golyvát (1,2–1,3 cm átmé-
rőjű) diagnosztizáltunk pajzsmirigy-echográfiával. A hét kivizsgált anya közül négynek golyvája, egynek pedig postpartum thyroiditise van/volt. Golyvás anyától származó újszülötteknél 2-3-szor magasabb a connatalis golyva kialakulásának rizikója, mint az egészséges anyától származóknál.

A terhesek 2/3-ánál a 3. trimeszterre megnő a pajzsmirigy, a kompenzáló mechanizmusok kimerülése pedig terhesség alatt anyai szubklinikai hypothyreosist eredményez (Meng 1999. 34.). A persistens hypothyreosis esetek a foetus *jódhiánya* és feltehetőleg az anya terhesség alatti szubklinikai hypothyreosisa miatt léptek fel. Terhességben a hypothyreosis leggyakoribb oka, az anya jódhiánya mellett, a *Hashimoto-thyreoiditis*. Újabb vizsgálatok a *persistens szubklinikai hypothyreosis* gyermekeknél nagy gyakorisággal találtak pajzsmirigyellenes *antitesteket*, de *genetikai és morfológiai rendellenességeket* is (Calciura et alii 2002).

Az ambulancián vizsgált 13 csecsemő közül háromnál manifest hypothyreosist diagnosztizáltunk. Mivel esetükben nem rendelkezünk adatokkal az újszülöttkori pajzsmirigyfunkcióra nézve, nem tudtuk eldönteni a hypothyreosis átmeneti vagy persistens (tartós) jellegét.

A szubklinikai és manifest pajzsmirigy-elégtelenségben szenvedőket *T₄-kezelésben* részesítettük, napi *12,5–25 µg adagot* alkalmazva. Hasonló adagokat ajánlanak más szerzők is (Fisher 2002).

A későbbiekben a szokványos pajzsmirigy-vizsgálatokon kívül szükség lenne az anti-TPO antitestek meghatározása mellett az anti-Tg, anti-TSHR antitestek szintjének meghatározására is, ugyanis az anyagunkban is gyakran észlelt szubklinikai hypothyreosis egyre hangsúlyozottabb oka a TSHR génjének mutációja, amely enyhe TSH-rezisztenciát vált ki (Alberti et alii 2002; Fisher, 2002).

2.1.5. Következtetések

1. 30% körüli gyakorisággal észleltünk újszülötteknél *kóros TSH-értékeket*. 23,5%-nál a TSH-szint *alacsony* volt, ami más életkorban elsősorban hyperthyreosisra utalna, újszülötteknél azonban ez igen ritka (gyakorisága 1/50 000), s így az alacsony értékek inkább szabályozási *éretlenség* következményei. Erre utal az a tény is, hogy a koraszülötteknél az alacsony TSH-szintek előfordulása gyakoribb volt, mint az időre születetteknél. Az esetek egy részében, ahol az FT₄ is alacsony volt, a csökkent TSH *centralis hypothyreosist* jelzett.

2. 6 (illetve 7,8%)-ban észleltünk *magas TSH-értékeket*, amely az irodalmi adatok szerint ritkán (1/4 000) congenitalis *permanens hypothyreosis*, sokkal gyakoribban (1/10) kompenzált vagy átmeneti *hypothyreosis* indikátora, melyet főleg a *jódhiány* okoz. Az észlelt gyakoriság *mérsékelt jódhiányos* állapotnak felel meg, ami Maros megyében is fennáll. Hypothyreosis bizonyítása esetén a *T₄-kezelést* azonnal el kell kezdeni

(a jódhányos esetekben napi 12,5 µg rendszerint elegendő), s a kezelés hatékonyságát ismételt ellenőrzésekkel kell biztosítani. Ellenkező esetben felléphetnek a hypothyreosis idegrendszeri és egyéb szövődményei.

3. Az eredmények alapján *indokolt* az újszülöttek *screeningje* congenitalis pajzsmirigy-elégtelenség irányába *TSH*-meghatározással, amelyet szükség esetén az *FT₄*-szint mérésével egészítünk ki.

4. Mivel a jódhány jelentős százalékban *átmeneti* hypothyreosist okoz, a kóros hormonszintek átmeneti vagy tartós jellegének eldöntésére *ismételt* hormonmeghatározások szükségesek.

2.2. Gyermek-, pubertás- és ifjúkori pajzsmirigy-elégtelenség

2.2.1. Bevezetés

Ebben a korban a leggyakoribb endokrin megbetegedés.

a) *Gyermekkorban* a pajzsmirigy-elégtelenség fő okai a *congenitalis pajzsmirigy-eredetű (primer) diszfunkciók*, illetve a terhesség alatt és/vagy közvetlen utána kialakuló pajzsmirigyhormon- és jódhány. A congenitalis hypothyreoticus esetek döntő többségét (80% felett) a pajzsmirigy-diszgenézisek (hypoplasiák/aplasiák) és az *ectopiák* alkotják (Kun 2000. 191–192.). A diszgenézisek rendszerint *súlyos* hypothyreosist okoznak. Az enyhébb pajzsmirigy-dysplasiák következtében elsősorban szubklinikai hypothyreosis lép fel (Meng 1999. 82.). A szubklinikai hypothyreosisban szenvedő kisgyermekek 1/3-ának anamnézisében *átmeneti congenitalis hypothyreosis* szerepel. A *hormonogenesis zavarai* (pl. Pendred-szindróma) megfelelő jódelátottságú területeken a congenitalis formák kb. 10%-át adják (Kun 2000. 191–192.). Az egyéb primer okok ritkábbak, a congenitalis formák 1%-át sem teszik ki, így: az anyából a magzatba átjutó gátló antitestek, az anya jódhányja (pl. *endémiás golyva*, illetve kretinizmus során) vagy -túlsúlya, esetleg radioaktív jódkelése (utóbbi súlyos formákat okoz), az anya thyreostaticus kezelése és egyéb betegségek (pl. congenitalis nephrosis).

A pajzsmirigy-elégtelenség *szerezett formái jódhány* vagy -túlsúly, *golyvakeltők*, thyreostaticumok, műtét vagy nyaki sugárkezelés és számos betegség (pl. nephrosis, leukémia) következményei lehetnek. Nem ritka a *juvenilis krónikus lymphocytás thyroiditis* sem, amely autoimmun gyulladás, és a felnőttkori Hashimoto-thyreoiditisnek felel meg. Egyesek ide sorolják az újszülöttkorban még ki nem mutatható hormonképzési

zavarokat és pajzsmirigy-diszgeneziseket, melyek később dekompenzálódnak és kimutatható hypothyreosisra vezetnek (Kun 2000. 191.).

Gyermekkorban ritkábban fordulnak elő a hypothyreosis *centrális (hypothalamo–hypophysealis) formái*, a *perifériás* és „*metabolikus*” pajzsmirigy-elégtelenség (pl. Refetoff-szindróma) pedig még a központi formáknál is ritkább (Kun 2000. 191–192.).

Gyermekkori hypothyreosisban *kétéves kor után válik nyilvánvalóvá a pszichomotoros fejlődés elmaradása* és a *kognitív rendellenességek*: beszédzavarok (dadogás), figyelem- és memóriazavar, érzelemsivárság, érdektelenség. Súlyos esetekben idiócia, süketség vagy süketnémaság állhat fenn. Endémiás kretenizmus esetén a mentális retardáció különböző súlyosságú fokozatai (kretenizmus, imbecilitás, idiócia) vannak jelen. Az újszülöttkori enyhe, szubklinikai és/vagy átmeneti formák szövődményei későbbi életperiódusokban nyilvánulnak meg, a mentális kapacitás (intelligenciahányados) csökkenéséhez vezetve (Pinchera 1998; Klein 2001).

Fizikai vonatkozásban a *hossznövekedés elmaradása, csontfejlődési rendellenességek, járási zavarok, a fogzás késése és rendellenességei* jellemzőek. A pubertás felé közeledve a nemi fejlődés zavarai, késői és inkomplett pubertás jellemzi. Endémiás kretenizmusban akár a *szexualizáció* teljes elmaradása is bekövetkezhet.

b) *Pubertás- és ifjúkori* (12–18 évesek) pajzsmirigy-elégtelenséget ritkán okoz congenitalis hypothyreosis, kivéve a dystopiás (thyreoglotticus vagy lingvális) pajzsmirigyek későn kezdődő működési zavarait. Ebben az életkorban leggyakrabban az *autoimmun thyreoiditisek* (főleg a Hashimoto thyreoiditis juvenilis formája), kevésbé a De Quervain thyreoiditis, illetve a jódtúlsúly és -hiány, műtéti beavatkozás, vagy radiójódkezelés miatt fejlődik ki a pajzsmirigy hipofunkciója (Bürgi 1998).

A *juvenilis krónikus lymphocytás thyreoiditis* előfordulása 14–18 éves kor közt maximális, főleg leányoknál gyakori; ötéves kor alatt igen ritka. Kóroktanában a növekvő jódkínálatot tartják fontosnak, de az öröklött tényezők szerepe is alapvető. Nemegyszer társul más autoimmun, illetve genetikusan determinált betegségekkel: diabetes mellitus, Turner-, Klinefelter-szindróma, Down-kór (Kun 2000. 231–232.).

Jódhiányos területeken, illetve a pubertásra jellemző nagyobb hormonszükséglet miatt, ebben az élettani periódusban gyakrabban fejlődik ki egyszerű golyva, enyhe vagy mérsékelt hypothyreosis.

A gyermek-, pubertás- és fiatalkori pajzsmirigy-elégtelenség *szövődményeinek* gyakorisága és súlyossága az életkortól, az etiológiai tényezőktől,

a betegség fennállásának időtartamától és súlyosságától, valamint a kezelés megfelelő időbeni elkezdésétől függ.

A *juvenilis hypothyreosis* a csontkor lemaradását és a növekedés zavarát, ezáltal felnőttkori alacsonynövést okoz; ezen szövődmények annál kifejezettebbek, minél hosszabb ideje állt fenn a pajzsmirigy-elégtelenség.

A peripubertális időszakban a hypothyreosis súlyos szövődménye a *nemi fejlődési zavarok* kialakulása. Elsősorban a *pubertás késik*, de az esetek jelentős részében *pubertas praecox* is kifejlődhet (Krassar 2000; Kun 2000): kislányoknál megnagyobbodott ovariumok és hüvelyi vérzés, fiúknál megnagyobbodott herék és a herecsatornácskák korai érése a jellemző. Mindkét nemnél elmarad az adrenarche (Bürgi 1998). Pubertas praecox esetén a nemi hormonok korai termelődése a növekedési porcok idő előtti elcsontosodását váltja ki, ezáltal a serdülő megfelelő kezelés nélkül nem éri el a normális felnőttkori magasságot. Ezért is fontos időben felismerni és kezelni a hypothyreosist.

Tekintve a fentieket és figyelembe véve, hogy a pajzsmirigy-elégtelenség hormonszubsztitúcióra nagyon jól válaszol, ezek a szövődmények elkerülhetők.

Célunk volt felmérni a gyermek- és pubertáskori pajzsmirigy-elégtelenség és szövődményeinek gyakoriságát az Endokrinológiai Klinikára beutalt betegek körében és – informative – az endokrin járóbeteg-rendelőben vizsgáltknál. Adatokat gyűjtöttünk arra nézve, hogy milyen gyakorisággal van jelen a gyermek- és ifjúkori hypothyreosis, tanulmányoztuk etiológiai megoszlását, súlyossági formáinak gyakoriságát.

2.2.2. Anyag és módszer

A Marosvásárhelyi Endokrinológia Klinikára 2001. november 1–2002. augusztus 10. között beutalt összes beteg közül és a marosvásárhelyi, segesvári, dicsőszentmártoni és régeni endokrinológiai járóbeteg-rendeléseken 2001. november 1–2002. augusztus 10. közötti vizsgált 1935 beteg közül értékeltük az 1–18 éves életkorú, pajzsmirigy-elégtelenségben szenvedő páciensek egészségi állapotát, betegségük evolúcióját, a szövődmények jelenlétét.

Az 1154 *beutaltból* 20, illetve a 1355 *járóbeteg* (1935 vizsgálat) közül 34 hypothyreoticus esetet találtunk 1–18 életév között.

III. generációjú ECLIA és Immulite tesztekkel használtunk, melyeknek működési jellemzőit az újszülöttkori hypothyreosis fejezetében ismertettük. A TSH- és FT₄-szint normálértékei gyermek-, pubertás- és if-

júkorban megfelelnek a felnőttekének: TSH=0,4–4 mNE/L, FT₄=0,932–1,8 ng/dL.

Ezenkívül, szükség esetén a magánlaboratóriumokban végzett laborvizsgálatokat is igénybe vettük, normálértékek: TSH=0,44–3,45 mNE/L, FT₄=10,7–21,7 pmol/L, illetve FT₄=7,2–17,2 pg/mL.

A pajzsmirigy-elégtelenséget gyakran okozó autoimmun thyreoiditisek fennálltának bizonyítására *pajzsmirigyellenes antitesteket* (anti-TPO, anti-TRAb, anti-Tg, anti-TSHR) kell meghatározni. Ezek közül az anti-TPO ellenanyagok időszakosan meghatározhatók két hormonológiai laboratóriumban: normálértékei 0–35, ill. 0–50NE/mL. Ennél nagyobb szérumszint autoimmun folyamatra utalhat.

A paraklinikai vizsgálatok közül nagyobb gyermekeknél szükség esetén elvégeztük a jódkaptációs görbét (RIC), a thyreoscintigrammot (TSG), a pajzsmirigy-echographiát, illetve a vékonytű-biopsziát (FNA).

2.2.3. Eredmények

A Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikára *beutalt* 1154 beteg közül 232 esetben állapítottunk meg pajzsmirigy-elégtelenséget, ami *20,2%-os* gyakoriságnak felel meg. A 232 hypothyreoticus betegből *20 volt 1–18 év közötti* életkorú, ez az összes beutalt esethez viszonyítva *1,7%-os* gyakoriságot, az összes beutalt hypothyreoticus esethez viszonyítva *8,6%-os* gyakoriságot jelent. Ha csak ezt a *korosztályt* vesszük figyelembe, a 129 (100%) 1–18 éves betegből *20 (15,5%) hypothyreoticus*, *20-at (15,5%)* más pajzsmirigy-diszfunkcióval, *89-et (69%)* pedig egyéb, nem pajzsmirigy-eredetű betegséggel kezelték. A *20* pajzsmirigy-elégtelenségben szenvedő betegből *12* fiú és *8* leány (fiú/leány arány 3:2) volt.

9. táblázat. *A beutalt és a járóbeteg-rendelőben kivizsgált 1–18 éves hypothyreoticus betegek százalékos aránya az összes beutalt és a hypothyreoticus esetekhez viszonyítva.*

Relatív incidencia	Hypothyreoticus gyermekek	
	beutalt	járóbeteg
Összes beteghez képest	1,7% (20/1154)	2,5% (34/1355)
Hypothyreoticus betegekhez képest	8,6% (20/232)	11,1% (34/307)

10. táblázat. *A beutalt gyermek-, serdülő- és ifjúkori hypothyreoticus esetek etiopatogenetikai megoszlása.*

Primer	Esetszám	Szekunder	Esetszám
Congenitalis hypothyreosis etiológiai pontositás nélkül; (1 congenitalis mixödéma)	6	politop hipofízis-elégtelenség	3
Pendred-szindróma	1	operált craniopharyngeoma	1
Pajzsmirigy-agenesia	1		
Autoimmun thyreoiditis (15 éves)	1		
Etiopatogenetikai diagnózis nélkül	7		
Összesen	16	összesen	4

A pajzsmirigy-elégtelenség osztályozása a *golyva léte* alapján: a 20-ból 4 betegnél van jelen I/b és II. stádiumú diffúz vagy göbös golyva (egyénél Pendred-szindróma, kettőnél a jódhiány és egynél az autoimmun thyreoiditis talaján alakult ki).

11. táblázat. *A beutalt gyermek-, serdülő- és ifjúkori hypothyreosisok súlyossági fok szerinti megoszlása.*

Súlyossági fok	Esetek száma	Forma
Szubklinikai	6	Primer (5); Szekunder (1)
Manifeszt, közép súlyos	11	Primer (9); Szekunder (2)
Manifeszt, súlyos	3	Primer (2): 1 mixödémás forma (súlyos jódhiány); 1 neuropátiás forma (pajzsmirigy-agenesia); Szekunder (1): politop hipofízis-elégtelenség.

A 6 szubklinikai formából 4-nél nem észleltünk a pajzsmirigy-elégtelenségre jellemző tüneteket, míg a másik 2 latens forma volt: egy 14 éves serdülőnél affektív-emocionális labilitás, a tanulásban csökkent szellemi teljesítmény és intermittens fejfájás állott fenn, egy másik esetben pedig szövődményekkel komplikálódott congenitalis hypothyreosis szubklinikai fázisában kezeltük a beteget.

A *szövődményeket* vizsgálva megállapítható, hogy a 20-ból 16 (80%) gyermeknél lépett fel különböző súlyosságú pszichomotoros és/vagy csontfejlődési, hosszsnövekedési, dysmorphicus zavar. Négy (20%) gyermeknél (egyikük 8 éves), illetve 12–15 éves serdülőnél nem alakultak ki komplikációk.

12. táblázat. *A gyermek-, serdülő- és ifjúkori hypothyreosis szövődményeinek gyakorisága.*

Szövődmény	Esetszám	
Pszichomotoros fejlődési zavar + beszédzavar	6 összesen 3	30 %
Mentális zavar – enyhe – mérsékelt – mentális retardáció	7 összesen 1 3 3	35 %
Süketség	1	5 %
Dysmorphicus alacsonynövés	7	35 %
Hyperprolactinaemia	1	
Gynaecomastia	2	

Négy gyermeknél a pszichomotoros, mentális zavar alacsonynövés-sel társult. Egy esetben percepciós süketséget észleltünk, más szövődmény nélkül.

A centrális hypothyreosisban szenvedő 4 gyermek közül egynél nem alakultak ki szövődmények, kettőnél alacsonynövés állt fenn, egynél pedig a pszichomotoros fejlődés lemaradása társult nanismussal.

A serdülők közül két fiúnál a szubklinikai pajzsmirigy-elégtelenséghez egy- vagy kétoldali gynaecomastia társult. Egy 14 éves fiúnál hyperprolactinaemiát állapítottunk meg.

Vizsgálva a pajzsmirigy-elégtelenséghez társuló más endokrin betegségeket, a 20 gyermek közül nyolcnál nem találtunk más endokrin zavart. A *szekunder formák* esetében *politop* vagy *globális hipofízis-elégtelenség* volt jelen, illetve az operált craniopharyngeomás fiatalnál (17 éves) emellett még *diabetes insipidus* is kialakult.

A súlyos mentális retardációval járó három esetből kettőnek *hypercholesterinaemiája* volt, egyiküknek – a hypothyreosis mellett – *pszichoszociális nanismus* is szerepelt a diagnózisában. A harmadik retardált gyermeknél rachiticus maradványtüneteket és polimorf dysplasiát találtunk.

A többi öt, Tanner I/II., II. és III. stádiumban levő serdülő fiú (12–14 évesek) közül három reaktív hypercorticismussal járó elhízásban is szenved, ez utóbbiakból egyiknél még kétoldali gynaecomastia, másiknál pedig funkcionális adiposogenitalis szindróma társult.

13. táblázat. *A hypothyreosishoz társuló endokrin megbetegedések.*

Globális vagy politop hipofízis-elégtelenség	4 eset
Diabetes insipidus	1
Pszichoszociális nanismus	1
Rachitismus maradványtünetei, polimorf dysplasia	1
Reaktív hypercorticismussal járó elhízás	3
Adiposogenitalis szindróma (funkcionális)	1

A nem-endokrin betegségek közül leggyakrabban a hypothyreosis következményeként fellépő *anaemia* (3 gyermeknél), *hypercholesterinaemia* (2), két esetben kriptogén krónikus hepatitisz, illetve pitvari septumdefektus volt jelen. Egy 15 éves (pajzsmirigy-agenesiás) kislánynál epilepszia társult enuresis nocturnával.

A 34 hypothyreoticus járóbetegre vonatkozóan, sajnos, nem kaptunk megfelelő dokumentációt ahhoz, hogy adataikat részletesen és megbízhatóan feldolgozhattuk volna.

2.2.4. Megbeszélés

A hypothyreosis 1–18 év közötti gyakoriságát vizsgálva megállapítható, hogy a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikára beutalt összes beteg 1,7%-át, míg a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Járóbetegrendelésen nyilvántartott összes beteg 2,5%-át képezi. Ha az összes (232) pajzsmirigy-elégtelenségben szenvedő beutalt esethez viszonyítjuk, akkor a gyermekek és serdülők aránya 8,6%, míg a járóbeteg-rendelésen nyilvántartott összes (307) hypothyreoticus esethez képest 11,1% (9. táblázat). A különbség feltehetően annak tulajdonítható, hogy más a klinikára beutalt betegállomány összetétele, mint a járóbeteg-rendelésé (pl. a járóbeteg-rendelőben a kibocsátott betegek követése mellett még az egyéb, átmeneti vagy enyhébb, szövődménymentes és a beutalást visszautasító eseteket is nyilvántartják).

A beutalt gyermekek nemek közti aránya 3:2, azaz 12 fiú és 8 kislány szenvedett pajzsmirigy-elégtelenségben. A fiúk főleg centrális hypothyreosis és serdülőkori endokrinzavarok kapcsán kerültek beutalásra.

Etiológiai szempontból az 1–18 éves beutalt hypothyreoticus betegek nagy része (80%) primer, pajzsmirigy-eredetű formában szenved, jóval kevesebbnek (20%) van szekunder, hipofízis-eredetű pajzsmirigy-elégtelensége. Az irodalomban nagyon ritkának tartott tercier (hypothalamicus) vagy a perifériás és a „metabolikus” pajzsmirigy-elégtelenség tiszta formában nálunk nem fordult elő (kivéve a craniopharyngeoma miatt

műtött gyermekek, ahol hypothalamicus összetevő is minden bizonnyal fennáll). A megoszlás reálisabb megítélése érdekében nagyobb számú hypothyreoticus gyermekekkel kellene végezni a vizsgálatokat, azonban ehhez több éves követésre lenne szükség.

A primer pajzsmirigy-elégtelenség leggyakoribb oka a *congenitalis diszfunkció*, amely nálunk főleg jóddhiány eredménye, kevésbé pajzsmirigyhormon-szintéziszavar (2 esetben) és pajzsmirigy-diszgenézis (1 esetben athyreosis) következménye.

Az *autoimmun thyreoiditisek*, főleg a juvenilis *krónikus lymphocytás thyreoiditis* előfordulása 14–18 éves kor között maximális, főleg lányoknál gyakori. Az Endokrinológiai Klinikára ilyen pajzsmirigybetegséggel egy 14 éves kislány volt beutalva. A Hashimoto-thyreoiditis és így e forma etiopathogenesisében is a növekvő jódkínálatnak és az öröklött tényezőknak van szerepe. A mi esetünkben a gyermek 13 éves korában 6 hónapig jódkézelésben részesült, ami után pajzsmirigy-növekedést vett észre (jelenleg II. stádiumú golyvája van). Irodalmi adatok alapján az autoantitestek prevalenciája gyermekeknél kb. 2,4%.

A *szekunder hypothyreosist* okozó gyermekkori *hipofízis-elégtelenség* ritka kórkép (1:3700), fiúknál gyakoribb (Kun 2000. 109.). Mi 4 esettel talákoztunk a 10 hónap alatt, mindeniket már a korábbi években kóris mézték. Fiú/lány arány 2:1. A centrális pajzsmirigy-elégtelenség tipikus laboratóriumi leletei az alacsony TSH-szint mellett redukálódott FT₄-szint. Egyik esetünkben a TSH szintje normálisnak mutatkozott (=1,27 µNE/mL), ám az FT₄=3,53 pg/mL volt, jóval alacsonyabb a normálisnál (N:7,2–17,2 pg/mL). Ez a *paradox* eredmény a csökkent bioaktivitású, de az immunológiai tesztekben megőrzött antigenitású TSH-glikoproteinnek tulajdonítható. A TSH-bioaktivitás csökkenésében a redukált TRH-szekréciónak és/vagy az alacsony FT₄-szintnek van szerepe, mindkettő moduláló szerepet töltve be a TSH bioszintézisében (a tireotrop sejtekben befolyásolják a szializálási folyamatot) (Kun 2001).

A beutalt hypothyreoticus esetek 20%-ánál találtunk golyvát. Más felmérések szerint mérsékelt jóddhiányos vidékeken a golyva gyakorisága gyermekkorban kb. 16% (Vitti 1998).

A kialakuló *szövődmények* gyakorisága, súlyossága és reverzibilitása nemcsak életkorfüggő, hanem a betegség jellege, stádiuma, a kezelés megkezdésének időpontja és minősége is befolyásolja.

A gyakori szövődmények magyarázata, hogy a beutaltak általában *súlyos* pajzsmirigy-elégtelenségben szenvedtek. A 20-ból csak 4 gyermeknél nem alakult ki komplikáció. Ennek magyarázata egyrészt az, hogy náluk

enyhe, mérsékelt (2 szubklinikai és 2 manifeszt, középsúlyos) hypothyreosis állt fenn, másrészt, hogy a pajzsmirigy-elégtelenség az utóbbi 10 hónap során alakult ki, és a kezelés rögtön elkezdődött.

A primer congenitalis hypothyreosis súlyos eseteiben (3 betegnél) 2–8 hónapos korban kezdték a pajzsmirigyhormon-szubsztitúciót, de a *mentális retardáció*, pszichomotoros zavarok ekkor már jelentkeztek. Ennek oka a foetalis, illetve a születés utáni első 8 hónap alatt végbemenő idegrendszeri fejlődéshez feltétlen szükséges pajzsmirigyhormonok és jó hiánya. Ezen *kritikus periódus* alatt elmaradt hormonszubsztitúció *irreverzibilis idegrendszeri zavarokat* váltott ki. Az 5–7 éves korban *diagnosztizált* hypothyreoticus eseteink jelenleg szubklinikai vagy mérsékelt súlyosságúak, de a fennálló *neuromotoros fejlődési zavarok, beszédzavar, alacsonynövés* arra utalnak, hogy az idegrendszer fejlődésének kritikus időszakában pajzsmirigy-elégtelenség állhatott fenn. A súlyos mentális retardáció és pszichomotoros fejlődési zavar, illetve süketség irreverzibilis komplikációk. A szubklinikai formában jelentkező *tanulási teljesítménycsökkenés* reverzibilis szövődmény. Két fiatal fiú (16, illetve 17 éves) alacsonynövése csak részben korrigálható, a többi nanizmus, tekintve a gyermekek életkorát, még válaszol pajzsmirigyhormon-kezelésre. A családon kívül nevelkedő gyermek törpenövésének kifejlődésében nemcsak a pajzsmirigyhormonok hiánya, hanem a pszichoszociális tényező is szerepelt.

A *szekunder* hypothyreosis leggyakoribb szövődménye a *növekedés retardációja* volt (4 esetből 3-nál). A hypophysealis formákkal társult nanizmus azonban nem kizárólag a pajzsmirigyhormonok hiányának, hanem ugyanakkor a hipofízis politop elégtelensége kapcsán jelentkező bizonyított *GH-hiánynak* is tulajdonítható (a betegek GH-szubsztitúciót is kapnak).

A társuló endokrin betegségek egyrészt a szekunder hypothyreosist okozó politop vagy globális hipofízis-elégtelenség, másrészt – a 10–14 éveseknél – a pubertás kapcsán fellépő elhízás okozta hypercorticismus, illetve a funkcionális adiposogenitalis szindróma voltak.

2.2.5. Következtetések

1. A hypothyreosis *gyakoriságát* vizsgálva, a Marosvásárhelyi Endokrinológiai *Klinikára* beutalt összes beteg *1,7%-a volt 1–18 év közötti hypothyreoticus gyermek, illetve fiatal*, a Marosvásárhelyi Endokrinológiai *Járóbeteg-rendelésen* pedig az összes nyilvántartott beteg *2,5%-a*. A *pajzsmirigy-elégtelenségben* szenvedő *beutalt* esetek *8,6%-a*, a

járóbetegrendelőben nyilvántartott összes hypothyreoticus beteg 11,1%-a gyermek, serdülő, illetve ifjú volt.

2. *Etiológiai szempontból* az 1–18 éves beutalt hypothyreoticus betegek nagy része (80%) *primer*, pajzsmirigy-eredetű formában szenved, jóval kevesebbnek (20%) *szekunder*, hipofízis eredetű pajzsmirigy-elégtelensége van.

3. A *primer pajzsmirigy-elégtelenség* leggyakoribb oka a *congenitalis* diszfunkció, amely nálunk *főleg jódhiány* eredménye, ritkábban volt *pajzsmirigyhormon-szintéziszavar* (2 esetben) és pajzsmirigy-diszgenézis (1 esetben *athyreosis*) következménye. A jódhiány a pubertás során gyakran vezet a hypothyreosis mellett golyvához is, ilyenkor ugyanis erősen fokozódik a jódszükséglet, melyet a mérsékelten jódhiányos terület már nem képes biztosítani (a beutalt betegeknél ez nem volt evidens, valószínűleg az esetek kis száma és szelektált jellege miatt). Irodalmi adatok alapján a *juvenilis krónikus lymphocytás thyreoiditis* előfordulása 14–18 éves kor között maximális, főleg leányoknál. Az 5 beutalt 14–16 éves serdülő közül egy kislánynál észleltük ezt az etiológiai tényezőt.

4. A ritkábban előforduló *szekunder* pajzsmirigy-elégtelenség etiológiai tényezője a mi beteganyagunkban nagyobb részt *politop hipofízis-elégtelenség* volt, egy esetben pedig *operált craniopharyngeoma*. Gyakoribb volt fiúknál (3:1 – fiú:lány), az irodalmi adatokkal összhangban.

5. *Centrális hypothyreosisban* a TSH-szint meghatározása mellett feltétlenül szükséges az FT₄-szinté is, mert a keringő TSH-glikoproteinek csökkent bioaktivitásúak lehetnek, habár az immunológiai tesztekben megőrzi antigenitásukat. Ilyenkor kaphatunk *normális*, esetleg akár magas TSH-értékeket is. A mi egyik esetünkben hasonló helyzettel találkoztunk: a TSH-szint normálisnak mutatkozott, ám az FT₄ kifejezetten alacsony, hypothyreosist bizonyítva. (Az évek során több ilyen esetünk is volt, főleg hypophysaer nanosomiával társulva.)

6. *Szövődmények gyakran*, a beutalt hypothyreoticus gyermekek és fiatalok 80%-ánál jelentkeztek. Közülük az esetek 35%-ában volt jelen különböző fokú, egészen *mentális retardációig* menő pszichés zavar. *Pszichomotoros fejlődési zavar* (pl. beszédzavar), illetve *alacsonynövés* a szövődményes hypothyreosisok 30, illetve 35%-ánál lépett fel. Egy betegnél (5%) társult az alapbetegséghez *süketség*.

2.3. Felnőttkori pajzsmirigy-elégtelenség

2.3.1 Bevezetés, célkitűzések

A felnőttkori pajzsmirigy-elégtelenség reális *frekvenciája* nem ismert, elsősorban azért, mert nagyszámú beteg szenved szubklinikai vagy latens formákban. Az átlagpopulációban incidenciája meglepően magas és növekvő tendenciát mutat.

A klinikailag *manifest* hypothyreosis 1,4%-ban fordul elő nőknél és 0,1%-ban férfiaknál (Kun 2000). A nők 4–8%-ának, a férfiak 3%-ának van *szubklinikai* pajzsmirigy-elégtelensége (Vanderpump 2000). A klasszikus, manifest forma a hypothyreosisok 27–29%-át teszi ki, nőknél 10-szer gyakoribb, mint férfiaknál.

A hypothyreosis gyakoribb *időseknél*, így az ún. harmadik életkorban a népesség 3%-át érintheti. A szubklinikai forma öregeknél kb. 10% előfordulást mutat. Az időskori hypothyreosis gyakoriságában, jellegzetességeiben eltér a 30–60 (65) évesekétől, ezért ezt majd külön fejezetben tárgyaljuk.

A felnőttkori hypothyreosis etiológiájában *elsősorban a primér formák* szerepelnek. Ezeket felosztják golyva nélküli és golyvával társuló formákra. A golyva nélküli pajzsmirigy-elégtelenség kóroktanában leggyakrabban *autoimmun thyroiditis* szerepel, mely a pajzsmirigyszövet pusztulását, atrófiáját okozza. Ez eredményezheti az ún. felnőttkori primér mixodémát. Ablatív kezelés (*műtét, radioaktív jód*) után ugyancsak gyakori a hipofunkció fellépte. Tartós, nagy dóziszú *glükokortikoid-kezelés* szintén kiválthatja, de lehet *idiopátiás* forma is.

A *golyvával* társuló formák etiológiája sokféle. Endémiás golyva kere-tében a *jódhiány*, a *strumigén anyagok*, máskor a *jódtúlsúly* (röntgen-kontrastanyagok, amiodaron és egyéb jódtartalmú gyógyszerek), illetve *más gyógyszerek* (thyreostaticumok túladagolása, lítium) a leggyakoribb okok.

A *centrális formák* jóval ritkábban fordulnak elő és kevésbé súlyosak, mint a pajzsmirigy-eredetűek, de társulhatnak más trophormonhiánnyal (GH, ACTH, gonadotropinok) is. A perifériás és „metabolikus” formák a legritkábbak.

A megbetegedés az esetek nagy részében egész *életen át tartó kezelést* igényel. A betegség evolúciója kóroktanától és a kezeléstől függ. A *tünetmentes* formák *manifestté* alakulhatnak hónapok vagy évek leforgása alatt.

A pajzsmirigyhormonok hiánya gyakorlatilag minden szövet, szerv, szervrendszer metabolizmusát, működését befolyásolja, reverzibilis és

irreverzibilis *szövődményeket* hozva létre. Alapjában véve a *metabolizmus* és az *oxigénellátás csökkenésén, mixödémás infiltráció és hyperlipidaemia* kialakulásán keresztül váltja ki az elváltozásokat.

A *szív- és érrendszeri* komplikációk gyakoriak: magas vérnyomás (esetenként hipotenzió), coronariaelégtelenség, angina pectoris, heveny myocardium infarctus, szívelégtelenség (Brassai 1999), vezetési zavarok. Perifériás keringési zavarok jelentkezhetnek az artériális rendszer beszűkülésével. Súlyos formákban mixödémás kardiopátia, pericarditis mixoedematosa (Brassai 1999) alakulhat ki. Az organikus elváltozások megjelenése előtt a betegség kedvezőbben kezelhető, azonban az atherosclerosis, a szív mixödémás infiltrációjának kialakulásakor a folyamat már csak kisebb mértékben és nehezebben befolyásolható.

Az *idegrendszerben* a neuronok alacsony energetikai anyagcseréje, az oxigénellátás csökkenése és a perineuronális infiltráció miatt hallásszavar, szédülés, különböző polineuropátiák alakulnak ki. A kezdeményezőkézség csökkenése, letargia, apátia, depressziós tendencia jelentkezik. A *40-50 évesek enyhe depressziója*, amelyet gyakran a kezdődő öregedés számlájára írnak, szubklinikai (latens) hypothyreosis megnyilvánulása is lehet, amely jól válaszol pajzsmirigyhormon-szubsztitúcióra. Ritkán mixödémás elmezavar is felléphet.

A *nemi működések zavara* nőknél negatív irányú cikluszavarok, anovuláció és következményes gyermektelenség, galactorrhoea, mastopathia, polycystás ovarium szindróma formájában manifesztálódik. Férfiaknál potenciazavarok lépnek fel. Mindkét nemnél gyakori az *infertilitás*, s ha határesetben be is következik a terhesség, ez gyakran szövődményes, károsítja a magzatot.

Az *endokrin zavarok* elsősorban *hyperprolactinaemiás állapot* kiváltásában nyilvánulnak meg. Ez felelős egyrészt az előbb említett reprodukciós működészavarokért, másrészt a jóindulatú *emlőbetegségek* bizonyos százalékának kialakulásáért. A benignus mastopathia jelentőségét elsősorban gyakori előfordulása (a 30 év és a menopauza közti nők 50%-ánál észlelhető) s egyes formáinak az *emlőrákra* való fokozott hajlama magyarázza.

Diabetes mellitus az esetek 5%-ában alakul ki, a pancreas angiosclerosis miatt.

Súlyos, régóta fennálló és kezeletlen primér pajzsmirigy-elégtelenségben *hypophysis hyperplasia*, nagyon ritkán *reaktív hypophysis microadenoma* fejlődik ki.

A *vérképzőrendszeri zavarok* normokróm, normocytaer és hipokróm, microcytaer (vashiányos) *anémiában* nyilvánulnak meg. Autoimmun eredet esetén társulhat hiperkróm macrocytaer, azaz Addison-Biermer anémia is.

Célunk volt felmérni a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikára beutalt, valamint a járóbeteg-rendelőben kivizsgált felnőtt betegek körében a pajzsmirigy-elégtelenség etiológiai tényezőinek, valamint különböző formáinak és szövődményeinek gyakoriságát.

A *szubklinikai hypothyreosis* általános magas prevalenciája miatt a beutalt betegek körében a veszélyeztetett korosztályoknál (főleg az időseknél – lásd ott), illetve hypothyreosisra utaló enyhe tünetek fennálltakor TSH- és FT₄-meghatározásokat végeztünk. Vizsgáltuk ezen formák társulását dyslipidaemiás állapotokkal és az esetleges szövődmények kialakulását, illetve a leggyakoribb etiológiai tényezőket.

2.3.2. Anyag és módszer

A Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikára 2001. november 1–2002. augusztus 10. között beutalt 232 hypothyreoticus beteg közül 190 tartozott a felnőttek (19–65 év) korosztályába.

A Maros megyében működő endokrin járóbeteg-rendelőkben lévő regiszterek inhomogenitása és hiányosságai, valamint az egyes endokrinológus orvosok diagnosztikai értékrendje közötti különbségek miatt ezen a téren nem tudtunk egységes és reális adatfeldolgozást végezni. Ezért a járóbetegek körében fellépő pajzsmirigy-elégtelenség és szövődményei gyakoriságának felmérésére egyetlen orvos (Dr. Kun) betegeinek egészségi állapotát követtük, és jegyeztük fel pontosan a hypothyreosis jellegzetességeit és szövődményeit, illetve társulását más betegségekkel. Így a 2001. november 1–2002. augusztus 31. között regisztrált 2057 vizsgálat összesen 1199 járóbeteg endokrin vizsgálatának és szükség szerinti periódikus követésének felelt meg.

A diagnózis tisztázására használt *laboratóriumi* és *paraklinikai* vizsgálatok megtalálhatók a 2.2.2. fejezetben. TSH-, FT₄-, anti-TPO antitest- és bizonyos esetekben joduria-meghatározást végeztünk. A paraklinikai vizsgálatok közül a jódkaptációs görbét (RIC), a thyreoscintigrammot (TSG) és szükség szerint a vékonytű-biopsziát (FNA) vettük igénybe. Az emlők klinikai vizsgálata mellett emlőechográfiát és mammográfiát végeztünk. Az esetek nagy részében a nőgyógyászati vizsgálatot méh- és petefészkek-echográfia egészítette ki.

2.3.3. Eredmények

2.3.3.1. A pajzsmirigy-elégtelenség incidenciája

A Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikára beutalt 1154 betegből összesen 232 (20,1%) volt hypothyreoticus. Az összes (694) beutalt 19–65 év közötti beteg közül 190-nek volt/van pajzsmirigy-elégtelensége (27,4%). Ezen esetek az összes beutalt beteg 16,5%-át, míg az összes beutalt hypothyreoticus beteg 81,9%-át tették ki.

A járóbetegek közül 220 felnőttkori (19–65 év közti) hypothyreosis állapotunk meg. Ez az esetszám az összes járóbeteg 18,5%-át jelenti, s az összes (307) hypothyreosisos járóbeteg 71,4%-ának felel meg.

14. táblázat. A felnőttkori pajzsmirigy-elégtelenség incidenciája a beutalt és a járóbetegek körében.

Követett paraméterek	Beutalt betegek	Járóbetegek
hypothyreosisok száma	190	220
nő	169	201
férfi	21	19
nő/férfi arány	8:1	10:1
összes betegből	16,5%	18,5%
összes (életkortól független) hypothyreoticus betegből	81,9%	71,4%

NB. A nő/férfi-arány csaknem azonos a beutalt és a járóbetegek esetében.

A pajzsmirigy-elégtelenség diagnózisát az FT₄- és/vagy TSH-szintek alapján állapítottuk meg. A *primér* manifeszt formáknál a TSH-értéke mindig emelkedett volt, az FT₄-é pedig alacsony. Ha a magas TSH mellett az FT₄ szintje a normális alsó határán volt, szubklinikai formát diagnosztizáltunk.

Centrális pajzsmirigy-elégtelenségben a hormonleleteket nem lehet mindig ilyen egyértelműen értékelni. Tipikus esetben a hypothalamus-hypophysis érintettsége miatt a TSH titere alacsony. A 10 centrális elégtelenségben meghatározott thyreotrophormon-szint (ez 3 esetben nem volt megállapítva) a következőképpen oszlott meg:

15. táblázat. *Centrális hypothyreosisban mért TSH-szintek megoszlása.*

TSH-szint	Esetszám
alacsony	4
normális	3
magas	3
nincs meghatározva*	3

* A diagnózis a patológiás kontextuson alapszik (2 hypophysectomia után és 1 empty sella során fellépett hypothyreosis alacsony FT₄-gyel, pajzsmirigy-elváltozás nélkül)

Tehát hat esetben normális vagy magas TSH-szérumszinteket találtunk.

2.3.3.2. Osztályozás etiopatogenetikai tényezők, súlyosság és a golyva jelenléte alapján

A Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikára beutalt 190 hypothyreotikus eset *etiopatogenezisét* vizsgálva az eredményeket a 16. táblázat mutatja.

16. táblázat. *A felnőttkori pajzsmirigy-elégtelenség etiopatogenetikai megoszlása.*

	primér forma		szekundér forma		vegyes (primér + szekundér) forma (?)	
	abszolút	relatív	abszolút	relatív	abszolút	relatív
összesen	175	92,1%*	13	6,8%	2	1,2%
nő	160	84,2%	8	4,2%	1	0,6%
férfi	15	7,9%	5	2,6%	1	0,6%

* A százalékos értékeket az összbetegszámhoz (190) viszonyítottuk.

A 169 nőbeteg közül 94,4% primér, 4,7% hypophysealis, 0,6% pedig vegyes (?) eredetű pajzsmirigy-elégtelenségben szenvedett. A 21 férfibetegből 71,4%-nak primér, 23,8%-nak hypophysealis, 4,8%-nak pedig vegyes (?) eredetű hypothyreosisa volt.

A *primér hypothyreosis etiológiájában* elsősorban az *ablatív kezelés* (thyroidectomy és/vagy radioaktívjód, összesen 37,7%) és az *autoimmun thyreoiditisek* különböző formái (31,4%) szerepelnek. A jódhiány okozta endémiás golyva (IDD) diagnózisa – meglepő módon – csak 3 esetben fordult elő. Egy 21 éves nőnél (0,6%) athyreosis, egy 36 éves férfinál pedig congenitalis mixödéma (0,6%) állott fenn. A gyógyszerek közül elsősorban a *thyreostaticumok* (methimazol) s az *amiodaron* váltott ki pajzsmirigy-elégtelenséget. Egy Turner-szindrómás (mozaicizmusos) betegünk-nél a hypothyreosist Hashimoto-thyreoiditis hozta létre ezelőtt 16 évvel (32 éves korában). 39 esetben (22,3%) az etiológia ismeretlen (feltehetően jódhiányos endémiás golyva) volt, ill. a betegek kivizsgálása

17. táblázat. A 175 primér felnőttkori pajzsmirigy-elégtelenség kóroktani tényezői.

Etiológia	Nő	Férfi	Összesen
Congenitalis hypothyreosis	1 athyreosis	1 mixödéma	2 (1,14%)
Jódhiány okozta endémiás golyva	3	–	3 (1,71%)
Pajzsmirigygyulladás összesen:	48	7	55 (31,4%)
– Hashimoto-thyreoiditis	33	6	
– atrófiás krónikus thyreoiditis	14	1	
– szubakut thyreoiditis	1	–	
Ablatív kezelés összesen:	63	3	66 (37,7%)
– thyroidectomia	47	1	
– thyroidectomia + radioaktívjód-kezelés	11	1	
– radioaktívjód-kezelés	5	1	
Gyógyszerek összesen:	5	–	5 (2,86%)
– thyreostaticum	4	–	
– amiodaron	1	–	
Egyéb összesen:	5	–	5 (2,86%)
– golyvarecidíva	1	–	
– dekompenzált pajzsmirigy-adenoma	1	–	
– malignus göb	2	–	
– emlőrák-metasztázis	1	–	
Ismeretlen eredet	34	3	39 (22,3%)
Megfigyelés és kivizsgálás alatt	1	1	
Összesen	160	15	175

Nő/férfi arány 10,7:1

18. táblázat. A 13 centrális felnőttkori hypothyreosis etiológiai megoszlása.

Etiológia	Nő	Férfi	Összesen
empty sella szindróma	1	1	2
hypophysis microadenoma	2	–	2
hypophysis macroadenoma	–	2	2
GH-termelő daganat (acromegalia)	–	1 műtött	1
hypophysis microprolactinoma	3	–	3
hypophysis prolactinoma	1	–	1
hypophysis macroprolactinoma	1 műtött	1	2

A nő/férfi arány 1,6:1.

még folyamatban van. Az endokrin járóbeteg-rendelésen kivizsgáltak közül 217-nél (97,7%) észleltünk pajzsmirigy-eredetű hypothyreosist.

A 13 *szekundér pajzsmirigy-elégtelenség* leggyakoribb oka a *hipofízis expanszív folyamata* volt (10 esetben). Egy nőnél hypophysis macroprolactinoma kezelésére alkalmazott *műtét* okozott globális hipofízis-elégtelenséget. Két esetben *empty sella* szindróma, egyben pedig *acromegalia* volt a hipofízis-elégtelenség oka, és ezáltal a szekundér pajzsmirigy-elégtelenség kiváltója. A hypothyreoticus járóbetegek közül 5-nek (2,5%) volt centrális pajzsmirigy-elégtelensége.

Két beutalt betegnél (1 nő, 1 férfi) a *primér* és a *szekundér* potenciális etiológiai tényezők *egyaránt* jelen voltak: Hashimoto-thyreoiditis és hypophysis microadenoma, illetve IDD (micropolinodularis golyvával) és hypophysis microadenoma.

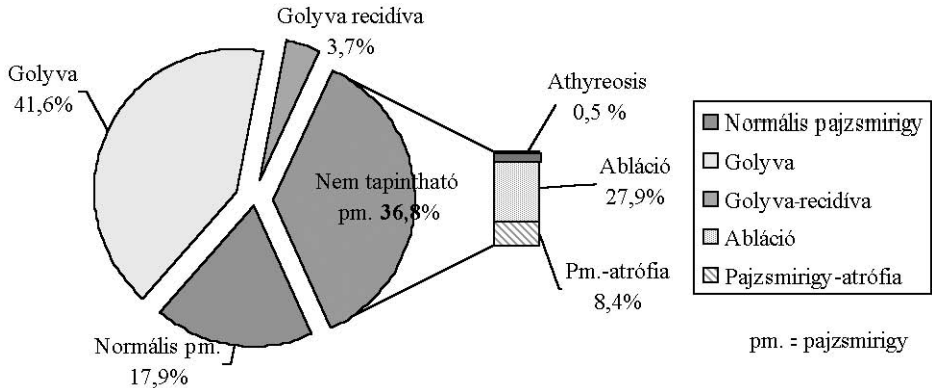
19. táblázat. A hypothyreosis súlyossági fokozatainak megoszlása felnőtteknél.

Követett paraméterek	Súlyossági fok		
	szubklinikai	középsúlyos	súlyos
esetszám	31	124	35
átlagéletkor	47 év	47 év	48 év
szövődmények jelenléte	22 (71%)	95 (72,6%)	28 (80%)
dyslipidaemia jelenléte	9 (29%)	56 (45,2%)	24 (68,6%)
átlag koleszterinszint	204,6 mg%	223,1 mg%	266,8 mg%

A *szubklinikai* hypothyreosis feltételezett *hiperlipémizáló* hatását vizsgálva, egy-egy kontrollcsoport átlagos koleszterinszintjéhez hasonlítottuk a szubklinikai formában szenvedő csoport (31 beteg) átlag-koleszterinszintjét. A 27 személyből álló kontrollcsoport átlagéletkora 44 év volt. Tagjait véletlenszerűen választottuk ki a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika azon betegei közül, akiket nem pajzsmirigybetegség miatt utaltak be, és semmi olyan betegségben nem szenvedtek, amely evidens módon befolyásolná a zsírsanyagcserét. A kontrollcsoport átlag-koleszterinszintje 189,5 mg% volt (11 személynél 200 mg% fölötti koleszterinszintet találtunk).

Azon betegek közül, akiknek *pajzsmirigye nem volt tapintható*, 53 műtött, 16 pajzsmirigy-atrófiás, egy pedig veleszületetten athyreoticus volt. A pajzsmirigy atrófiája legnagyobb részben felnőttkori idiopátiás mixödéma keretében jött létre, ritkábban radioaktívjód-kezelés miatt.

A 86 *golyvás* beteg közül 7-nél (3,7%) struma-recidíva alakult ki (ezeket nem foglaltuk be a 20. táblázatba, ugyanis a pácienseknél 14–20, vagy



5. ábra. A felnőttkori hypothyreosisok megoszlása a golyva jelenléte alapján.

annál több éve történt a pajzsmirigyműtét (egy beteget kivéve, akit 4 éve operáltak), és utána elhanyagolták a hypothyreosis kezelését, illetve a golyvarecidíva profilaxisát.

20. táblázat. A felnőtt golyvás hypothyreosisok (79 eset) megoszlása a golyva mérete és típusa (diffúz/göbös) alapján.

		Méret (stádium)					összesen
		I/a	I/b.	I.b/II	II	III	
Golyva-típus	diffúz	5	9	1	2	–	17
	göbösödő	–	–	–	2	–	2
	pseudonodularis	–	–	–	1	–	1
	göbös	4	12	–	4	–	20
	micropolinodularis	1	2	1	1	–	5
	polinodularis	1	9	4	18	2	34
összesen		11	32	6	28	2	79

2.3.3.3. Szövődmények

A szövődmények értékelésére külön vizsgáltuk a szív-ér-, ideg-, endokrinrendszerben, illetve a reproduktív működésekben és az emlőmirigyekben kialakuló komplikációkat. 42 (22%) betegnél még nem alakultak ki komolyabb szövődmények, azonban közülük 16-nál (8,4%) különböző fokú és típusú *dyslipidaemia* jelentkezett.

A 190 betegből összesen 105-nek (55,2%) van egy vagy több szív-érrendszeri megbetegedése. 14 esetben a cardiovascularis betegség a

hypothyreosis fellépte előtt már kialakult. Ezenkívül hatnál társult cukorbetegség, kettőnél metabolikus X-szindróma, egy esetben nem differenciált kollagenózis (systemas lupus erythematodes + polyneuritis), egynél az alapbetegség acromegalia, egynél pedig Turner-szindróma volt. Így az elváltozások egy része (13,3%) nem kizárólag a hypothyreosis eredménye, illetve a pajzsmirigy-elégtelenségen kívül más betegségek is hozzájárultak kifejlődésükhöz (10,5%). Az említett esetekben fellépett cardiovascularis betegségek száma a 21. táblázatban *-jellel, illetve # jellel van feltüntetve. A tisztán hypothyreosis okozta szív-érrendszeri szövődmények 80 (42,1%) betegnél voltak jelen.

21. táblázat. A szív-érrendszeri betegségek gyakorisága hypothyreoticus felnőtteknél.

Társuló szív-érrendszeri betegség	Esetszám (abszolút és%)	
Dysmetabolicus cardiomyopathia	31	16,3%
Ischaemiás cardiopathia	69 (18:8*, 10 [#])	36,3%
Angina pectoris	28	20%
– effort angina	19 (4*)	
– intrikált angina	9 (1 [#])	
Szívinfarktus	4 (3:1*, 2 [#])	2%
Magas vérnyomás	71	37,4%
– határeset	2	
– I. stádium	32 (9:6*, 3 [#])	
– I./II. stádium	4 (1 [#])	
– II. stádium	33 (5:2*, 3 [#])	
Hypertensiv cardiopathia	20 (2 [#])	10,5%
Kezdődő dilatatív cardiomyopathia	1 [#]	0,5%
Szívelégtelenség	17 (9:2*, 7 [#])	8,1%
Vezetési zavarok (szárblokk, I. fokú AV-blokk)	9 (3*, 2 [#])	3,5%
Pericarditis	1	0,5%

*: a cardiovascularis betegség a hypothyreosis kialakulása előtt már jelen volt

#: egyéb elősegítő betegségek: diabetes mellitus, metabolikus X-szindróma, acromegalia, Turner-szindróma, systemás lupus erythematodes társulása

A hypothyreoticus járóbetegek közül 30,6%-os (68 eset) gyakorisággal volt jelen valamilyen cardiovascularis megbetegedés: magas vérnyomás 47 (21,2%), dysmetabolicus cardiopathia 20 (9%), angina pectoris 20 (9%), szívelégtelenség 12 (5,4%), vezetési zavar 3 (1,4%) betegnél állott fenn.

Idegrendszeri és pszichiátriai betegség 44 (23,2%) páciensnél alakult ki. 14 esetben (44 beteg 31,8%-a) a hypothyreosishoz társultak egyéb idegrendszeri (organikus) és pszichiátriai kórképek, illetve toxikus vagy gyógyszer okozta ártalmak, valamint egy esetben Turner-szindróma. Az említett esetekben kialakult idegrendszeri és pszichiátriai kórképek száma a 22. táblázatban zárójelben van feltüntetve.

Organikus idegrendszeri megbetegedés (pl. stroke, súlyos agyi ischaemia) 3 betegnél alakult ki, náluk párhuzamosan jelentkezett egy vagy több pszichiátriai elváltozás: krónikus organikus pszichoszindróma (2-nél), depressziós szindróma (1-nél), neuraszténia, neurotikus szindróma (2-nél).

Pszichiátriai kórkép 7 nőbetegnél (4 major depresszió, 1 szorongásos-cenestopathiás neurózis, 2 neurotikus szindróma) volt jelen. Az egyik major depresszióban szenvedő páciensnél generalizált szorongásos szindróma, egy másiknál személyiségzavar társult. A szorongásos-cenestopathiás neurózis kapcsán szomatogén depresszió lépett fel, fóbiás elemekkel.

A *pszichostimuláló/deprimáló szereket* (alkohol, pszichotrop gyógyszerek, pl. meprobamat) 3 esetben fogyasztottak abuzív módon a páciensek. A 2 gyógyszerdependens nőbeteg közül egyik depressziós szindrómában, másik kevert, depressziós és szorongásos szindrómában szenvedett. Az alkoholfogyasztó férfibetegnél személyiségzavar alakult ki.

A *Turner-szindrómás* nőbetegnél dobhártya hipotrófiát és nagyothalást állapítottak meg.

Tehát a 14 betegnél a párhuzamosan társuló szindrómák miatt összesen 20 kórképet diagnosztizáltak (a 22. táblázatban ennyi kórkép jelenik meg zárójelben). A 14 páciensből 3 férfi, közülük kettőnél organikus idegrendszeri elváltozás, egynél pedig toxikus ártalom (etanol) szerepelt az anamnézisben. A 44 beteg nagy része (72,7%) 45 év feletti.

A többi 30 betegnél nem voltak jelen idegrendszeri vagy pszichiátriai súlyosbító tényezők, s így ebben a csoportban minden páciensnél csak egy-egy idegrendszeri vagy pszichiátriai kórkép alakult ki.

A *2 mentális retardáció congenitalis hypothyreosis* keretében fejlődött ki. Az athyreosis esetében a szellemi lemaradás mellett társadalmi beilleszkedési zavar is társult. A congenitalis mixodémás második beteg intelligenciahányadosa 80 (a normális alsó határán), logikai társítási zavarok, csökkent mentális teljesítmény jellemzi.

A járóbetegrendelésen nyilvántartott felnőtt betegek közül 34-nél (15,3%) észleltünk depressziós tüneteket. Ezekből hathoz organikus idegrendszeri elváltozás vagy súlyos pszichiátriai kórkép társult.

Az *endokrin rendszerben* fellépett komplikációk: a beutalt betegeknél 7 golyva-recidíva (a 60 pajzsmirigyirtott beteg 11,6%-a), 12 betegnél (6,3%) hyperprolactinaemiás állapot (az esetek 1/3-ában prolactinoma is jelen volt), a congenitalis mixödémás férfinél alacsonynövés és egy esetben (0,5%) reaktív hypophysis microadenoma. Utóbbi betegnél a hypothyreosist 20 éve diagnosztizálták, de nem volt kezelve (TSH > 50 μ NE/mL). A járóbetegek közül 4-nél golyva-recidíva (az 59 pajzsmirigyirtott 6,6%-a), egynél pedig reaktív hypophysis adenoma fejlődött ki. *Nemi működési*

22. táblázat. A felnőttkori hypothyreosishoz társuló idegrendszeri és pszichiátriai kórképek.

Idegrendszeri és pszichiátriai betegség/kórkép	Kórképek száma	
	összes*	több kórkép**
Mentális retardáció (congenitalis hypothyreosis esetében)	2	
Depressziós szindróma	12	(2)
Szomatogén depresszió fóbiás elemekkel	2	(1)
Szomatogén major depresszió	4	(4)
Kevert depressziós és szorongásos szindróma	4	(1)
Szorongásos szindróma (pánik- vagy generalizált szorongásos szindróma)	5	(3)
Disszociatív (konverziós) szindróma: a mozgás és az érzékelés disszociatív zavarai	1	
Szomatoform szindróma	1	
Neuraszténia, neurotikus szindróma	5	(2)
Neurotikus szindróma depressziós elemekkel	1	
Szorongásos-cenestopathiás neurózis	2	(2)
Személyiségzavar	3	(2)
Krónikus organikus pszichoszindróma	2	(2)
Percepció nagyothallás	5	
Kevert típusú nagyothallás	1	(1)
Dobhártya-hipotrófia (Turner-szindrómában)	1	(1)

* A 44 beteg közül 30-nak csak hypothyreosisa és egy-egy társuló idegrendszeri elváltozása vagy pszichiátriai kórképe volt. Ez a számoszlop a 30 eset mellett magába foglalja a mellette levő oszlop kórképeit is (20-at), és így az összes (30 + 20) társuló kórképet jelzi.

** 14 betegnél, akiknél az említett kórképeket elősegítő tényezők is fennálltak, a hypothyreosishoz nem egy esetben egyszerre több neurológiai és/vagy pszichiátriai betegség társult (összesen 20 szindróma, zárójelben feltüntetve).

zavarok 33 (17,4%) páciensnél jelentkeztek. Nő/férfi arány 32:1. A perimenopauzában levő nők cikluszavarait figyelmen kívül hagytuk. A prokratív időszakban levő és nem hysterectomizált 75 nő közül 17-nek volt menstruációs cikluszavara (22,6%).

23. táblázat. *Menstruációs cikluszavarok felnőttkori hypothyreosisban.*

Cikluszavar	Esetszám
szabálytalan ciklus	3
tachy – polymenorrhoea	5
bradymenorrhoea	3
amenorrhoea	4
meno – metrorrhagia	3

A tachy-polymenorrhoeás esetekből 3-nál ováriális ciszta is társult. Az amenorrhoeás nőbetegek közül 3-nál a hypothyreosis szekundér formája volt jelen, amelyet hypophysaer prolactinoma okozott. A menometrorrhagiák minden esetében méhfibróma volt jelen.

Infertilitás 4 betegnél (3 nő, 1 férfi) lépett fel, egy nőnél pedig sterilitás. Polycystás ovarium szindrómát két esetben találtunk (járóbetegeknél 6 nőnél). Egy páciensnél autoimmun petefészkek-elégtelenség fejlődött ki, az autoimmun polyendocrinopathia keretében (ovárium-elégtelenség és Hashimoto-thyreoiditis).

A 175 beutalt nőbeteg közül 13-nál (7,4%) alakult ki az évek során méhfibróma. A járóbetegek közül 15-nek (6,6%) van méhfibrómája, vagy az anamnézisében szerepel emiatt végzett hysterectomia.

A beutaltak közül 26 (14,8%) nőbetegnél léptek fel az *emlők morfológiai elváltozásai és működési zavarai*. A 23 morfológiai elváltozásokos beteg közül egynél acromegalia, kettőnél pedig hyperprolactinaemiás állapot áll fenn.

24. táblázat. *Az emlők morfológiai elváltozásai felnőttkori hypothyreosisban.*

Elváltozás típusa	Esetszám
Emlőmirigy hyperplasia	1
Emlőmirigy dysplasia*	1
Kezdeti mastopathia*	3 (1)
Fibrocisztás mastopathia*	14 (1)
Emlőfibroadenoma	3 (2)
Emlőciszta	1

* Az emlődyoplasiák (jóindulatú emlőbetegségek) különböző formái

Az emlőmirigy funkcionális zavarai 7 esetben léptek fel: öt nőnél bilaterális galactorrhoea, kettőnél (bilaterális) szekretáló emlők. Ezekből az esetekből négyhez funkcionális hyperprolactinaemia, egyhez prolactinoma társult.

A hypothyreoticus járóbetegek közül 17-nél (7,7%) társult az emlőmirigyek zavara: morfológiai elváltozása (12 eset) vagy galactorrhoea (5 eset).

A hypothyreosis *vérképzőrendszerre* kifejtett hatásának következményei az *anémiák*, amelyek a mi beutalt beteganyagunkban 30 (15,8%) páciensnél jelentkeztek.

2.3.3.4. Hypothyreosishoz társuló más endokrin és nem-endokrin megbetegedések

Az endokrin betegségek közül egyes esetekben a *pajzsmirigykiirtás miatt fellépő parathyreopriv hypoparathyroidismus* 7 (11,6%) és a *hipofízis expanzív folyamatai* és/vagy *ablatív kezelésének következményei* fejlődtek ki. A 13 *szekundér hypothyreosissal* 9 (69,2%) esetben *centralis hypogonadismus* és ugyancsak 9 (69,2%) betegnél *centrális mellékvesekéreg-elégtelenség* társult.

Egy betegnél *autoimmun polyendocrinopathia* (ovárium-elégtelenség társulása Hashimoto-thyreoiditissel) állott fenn.

Az anyagcsere-betegségek is gyakoriak, legtöbbször az *obesitas* és *dyslipidaemiás* állapotok fordultak elő (a szubklinikai hypothyreosisban fellépő dyslipidaemiákról már volt szó). Anyagunkban a *hyperlipidaemia* általában 38,4%-ban, a *hypercholesterinaemia* majdnem 30%-ban, míg a *hypertrigliceridaemia* és a kevert dyslipidaemia ritkábban (kb. 4, illetve 6%-ban) fordult elő (lásd 25. táblázat).

Az osteoporosis jelentkezési frekvenciája 13,2% (25 eset) volt, de ennek kialakulását nem maga a hypothyreosis magyarázza.

A hypothyreoticus járóbetegek közül 62 (28%) szenved különböző fokú *obesitasban*, 10 (4,5%) II. típusú cukorbetegségben, 4 (3,1%) *metabolikus X-szindrómában*.

A beutalt hypothyreoticus betegek társuló *tápcsatornai zavarait* a 26. táblázat tartalmazza.

A járóbetegek közül 38-nak (17,1%) volt valamilyen gyomor-béltraktusi megbetegedése, zömében epekőbetegség, krónikus cholecystitis, epehólyagműtét utáni állapot és krónikus hepatitis.

Tüdőbetegség 14 beutalt betegnél (7,4%) társult a pajzsmirigy-elégtelenséghez: 2 pneumónia, 2 pleuritis, 2 krónikus bronchitis, 2 krónikus obstructív bronchopneumopathia, 3 *tüdőasztma*, 1 *diffúz interszticiális fibrosis*, 2 kevert ventillációs diszfunkció.

25. táblázat. *Anyagcsere-betegségek gyakorisága felnőttkori hypothyreosisban (beutalt betegeknél).*

Megbetegedés	Esetszám	Gyakoriság (%)
Elhízás	75	39,5
– I. fokú: BMI = 30–35 kg/m ²	38	20
– II. fokú: BMI = 35–40 kg/m ²	24	12,7
– III. fokú: BMI > 40 kg/m ²	13	6,8
Hyperlipidaemia	73	38,4
– hypercholesterinaemia	55	28,9
– hypertrigliceridaemia	7	3,7
– kevert dyslipidaemia	11	5,8
II. típusú diabetes mellitus	6	3,2
Glukózintolerancia	5	2,6
Metabolikus X-szindróma	4	2,1
Reaktív hypercorticismus	3	1,6
Hyperuricaemia	2	1,1

26. táblázat. *Gyomor-béltraktusi megbetegedések társulása felnőttkori hypothyreosishoz (beutalt betegeknél).*

Megbetegedés	Esetszám	Gyakoriság (%)
Összesen	64	33,7
Biliaris dyskinesia	6	3,2
Epekőbetegség	8	4,2
Krónikus cholecystitis	6	3,2
Cholecystectomy utáni állapot	9	4,7
Steatosis hepatis	15	7,9
Krónikus hepatitis	13	6,8
Egyéb	7	3,7

Nem-endokrin *autoimmun-betegséget* 12 nőbetegnél észleltük. 8 esetében a nem-endokrin immunopathia autoimmun thyreoiditishez társult: 4 betegnél Hashimoto-, 3-nál atrophias thyreoiditis, egynél pajzsmirigyirtott Basedow–Graves-kór állott fenn. Az összes autoimmun thyreoiditishez (65 eset: 39 Hashimoto-thyreoiditis, 15 atrophias thyreoiditis, 11 thyreostaticummal, radiójóddal vagy pajzsmirigyirtással kezelt Basedow–Graves-kór) viszonyítva a 8 eset 12,3%-os előfordulásnak felel meg. A többi 4 nem-endokrin autoimmun-megbetegedés a 125 nem-autoimmun hypothyreoticus beteg 3,2%-át teszi ki.

27. táblázat. *Nem-endokrin immunopathiák társulása krónikus autoimmun thyreoiditishez felnőtteknél.*

Megbetegedés	Esetszám
rheumatoid arthritis	5
systemás lupus erithematodes	1
egyéb collagenosisek	2
dermatomyositis	1
psoriasis vulgaris	1
Sjögren-szindróma	1
diffus alopecia	1

2.3.4. Megbeszélés

A beutalt betegek körében a felnőttkori (19–65 évesek) *hypothyreosis* gyakorisága 16,5%, míg a járóbetegek közt 18,5% volt. A kapott eredményeket kiértékelve, a *hypothyreosis* sokkal gyakoribbnak bizonyult, mint ahogy az a szakirodalmi adatokban szerepel (Vitti et alii 1998; Kun 2000. 195.; Vanderpump 2000; Mann 2001). Magyarázata egyrészt az lehet, hogy a beteganyag egy endokrinológiai klinikára beutaltakból tevődött össze. Másrészt a pajzsmirigy-betegségek gyakorisága az endokrin kórképek közül a legnagyobb, s ez jelentősen függ a földrajzi területtől is (Vanderpump 2000). *Jódhiányos* vidékeken megnő az endémiás golyva, a pajzsmirigy-autonómia, a *hypothyreosis* incidenciája (Vanderpump 2000). Irodalmi adatok alapján mérsékelt jódhiányos területeken az endémiás golyva életkor szerint 16–70%-ban, a pajzsmirigy autonómiája 1–15,5%-ban, az autoimmun thyreoiditis 3,5%-ban fordul elő (Vitti et alii 1998). A mi beteganyagunkban leggyakoribbnak bizonyult etiológiai tényező az *ablatív kezelés* volt, amelyet az esetek 26%-ában göbös, polynodularis vagy gigantikus golyva, és 14%-ában polynodularis toxikus golyva vagy toxikus adenoma miatt végeztek el.

A *nő/férfi-arány* *hypothyreosis* beutaltaknál 8:1, járóbetegeknél 10:1 volt. A szakirodalmi adatok alapján a nők 5-10-szer gyakrabban szenvednek pajzsmirigy-elégtelenségben, mint a férfiak (Kun 2000. 194.; Vanderpump 2000; Hehrmann 2001). A primér forma esetében a nő/férfi-arány beutalt betegeknél 10,7:1 (160:15), járóbetegeknél 11:1 (200:18) volt. A beutalt betegek 6,8%-a (13 eset) szenvedett centrális pajzsmirigy-elégtelenségben, 1,6:1 nő/férfi (8:5) aránnyal. A járóbetegek közül 4 ilyen

esetünk volt (3 nő, 1 férfi). Szakirodalmi adatok alapján a szekundér hypothyreosis körülbelül 1:1 arányban érinti a nemeket (Meng 1999. 68.).

A *pajzsmirigy-eredetű formák* leggyakoribb oka (37,7%) az *ablatív kezelés* (zömében *thyroidectomia*). A pajzsmirigy-műtétet az esetek 2/5-ében rosszindulatú daganat, 2/5-ében egyszerű vagy toxikus golyva, 1/5-ében autoimmun thyreoiditis vagy adenoma miatt hajtották végre. A primér formák más okai az *autoimmun thyreoiditisek* (31%), ritkábban *gyógyszerek*, *endémiás golyva*, *congenitalis hypothyreosis* (egy-egy athyreosis, illetve congenitalis mixödéma) voltak. Újabb adatok szerint a pajzsmirigy-diszgenézisek (hypoplasia, aplasia, ectopia) a TTF-1, TTF-2, PAX-8 transzkripciósi faktorok genetikai zavara következtében jönnek létre (Krude–Grüters 2000). A TTF-1 mutációja a pajzsmirigy agenesiáját, a TTF-2 zavara pajzsmirigyectopiát vagy -agenesiát okoz (Schmutler 2000; Hennemann–Krenning 2001/b).

A *szekunder formák etiológiai tényezői* nagyjából (3/4-e) a *hipofízis organikus elváltozásai* (*nem-szekretáló adenoma*, *prolactinoma*, *GH-termelő daganat*) voltak. A többi 1/4-et *empty sella szindróma* (2 eset) és *ablatív kezelés* (1 eset) okozta.

Golyva 86 (45,3%) betegnél volt jelen. Ebből 7 recidíva volt, amely gyakran a pajzsmirigyirtás után hosszú ideig elhanyagolt kezelés következménye. A többi 79 páciens 2/3-ánál göbös vagy polynodularis, 1/3-ánál diffúz vagy göbösödő golyva volt jelen. A göbös, polynodularis golyvák zöme Hashimoto-thyreoiditis keretében fejlődött ki, ritkábban thyreostaticumokkal kezelt Basedow-kór, olykor rákgyanús göbök formájában vagy emlőrák pajzsmirigy-metasztázisa kapcsán. Diffúz golyva általában fiataloknál, újonnan diagnosztizált Hashimoto-thyreoiditisben és endémiás thyreopathia keretében jelentkezett.

A *hormonszintek meghatározása* alapján történt a pajzsmirigy-elégtelenség diagnózisának felállítása, illetve a primér formákban hozzájárult súlyosságának tisztázásához. Pajzsmirigy-eredetű hypothyreosis manifest formájában az FT₄ szintje alacsony, a TSH-é magas, szubklinikai formában a TSH magas értékei mellett az FT₄ még normális. Szekundér hypothyreosisban a hormonmeghatározások eredményei nem értékelhetőek ilyen egyértelműen. Tipikus esetekben alacsony FT₄ melletti csökkent TSH-szint a jellemző. A 13 szekundér hypothyreosisban szenvedő beutalt beteg közel felében (6 esetben) a TSH szintje normális (3) vagy emelkedett (3) volt. Szakirodalmi adatok alapján a centrális pajzsmirigy-elégtelenségben jelentkező normális vagy magas TSH-szintek magyarázata az, hogy csökkent a TSH-molekulák bioaktivitása, viszont megőrzik

antigenitásukat az immunológiai tesztekben. A csökkent bioaktivitás a redukált TRH-szekréciónak és/vagy az FT₄ csökkenésének tulajdonítható. A TSH bioszintézisében a TRH-nak és az FT₄-nek moduláló szerepe van, mert befolyásolják a szializálási folyamatot a thyreotropsejtekben (lásd a gyermek-, pubertás- és ifjúkori hypothyreosis fejezetében is, illetve Beck-Peccoz–Persani 2000, Kun et alii 2001).

A hypothyreosis *súlyossági fok* szerinti osztályozásában *középsúlyos formát* az esetek 2/3-ában észleltünk, a többi 1/3-ban *a szubklinikai és a súlyos formák fele-fele arányban* oszlottak meg.

A *szubklinikai hypothyreosis* a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikára beutalt betegek körében 2,7% gyakoriságú volt, a *beutalt hypothyreoticus esetek* 16,3%-át képezve. Az endokrin járóbeteg-rendelő összes betege közül 1,4%, a hypothyreoticus betegek közül 7,7% szenvedett ebben a formában. A Whickham-tanulmány (Vanderpump 2000) alapján beutalt hypothyreoticus betegek 11%-ánál találtak szubklinikai hypothyreosist (8% nő, 3% férfi). Ez a forma *mérsékelten jódhányos területeken az átlagpopuláció 7%-át*, a 60 év felettiak 7–10%-át érintheti. *Bő jódelátottságú területeken* prevalenciája az átlagpopulációban akár 18–24%-ot is elérhet, pl. Magyarországon (Vanderpump 2000; Fardella et alii 2000). Más adatok alapján az átlagpopulációban életkortól függően 0,5–6%-nál jelentkezik ez a forma (Mann 2001). A szubklinikai hypothyreosis etiológiai tényezői ugyanazok, mint a manifesztéi. A mi felméréseink alapján gyakrabban egyszerű göbös golyva miatt végzett *hemithyreoidectomia*, máskor *totalis thyreoidectomia* után, vagy újonnan felismert *krónikus lymphocytás thyreoiditis* kapcsán lépett fel, *kisebb százalékban hypophysis adenoma, endémiás golyva és amiodaron-kezelés* volt az ok.

A szakirodalmi adatok azt mutatják, hogy *totalis thyreoidectomia* után körülbelül egy hónap alatt alakul ki, szubklinikai hypothyreosison keresztül, a *manifeszt forma*.

A *súlyos formák* beutalt betegek körében 3%-ban, beutalt hypothyreoticus betegek körében 18,4%-ban fordultak elő. Nő/férfi arány 3,3:1. A kóroktani tényezők leggyakrabban *az autoimmun thyreoiditisek, főleg az atrófiás forma*, kevésbé a Hashimoto-thyreoiditis. Ezenkívül súlyos forma alakult ki *rég fennálló, kezeletlen*, illetve *congenitalis hypothyreosis* kapcsán.

Ismert tény, hogy a manifeszt hypothyreosis súlyossági foka függvényében különböző mértékű *dyslipidaemiát* okoz. Az utóbbi években számos tanulmány foglalkozott a *szubklinikai forma* hiperlipémizáló hatásával, és ezáltal az atherosclerosis kialakulásában játszott szerepével (Michalopoulou 1998; Meier et alii 2001; Wiersinga 2001; Zarkovic et alii

2001; Szántó 2001). A szubklinikai forma lenne felelős a *hypercholesterinaemiás állapotok 2/3-áért* (id. Kun 2000. 200.). A mi anyagunkban a beutalt szubklinikai hypothyreosisban szenvedő betegek 1/3-ánál észleltünk magas összkoleszterinszintet (maximum: 305 mg%), az átlagos érték 204,6 mg% volt, 15,1 mg%-kal több, mint a kontrollcsoportnál.

A szövődmények gyakorisága beutalt hypothyreoticus betegeknél 77,9% volt.

Túlnyomó többségben a *szív-érrendszeri megbetegedések* jelentkeztek (55,2%), kizárólag a hypothyreosisnak tulajdonított cardiovascularis szövődmények 42,1%-ban léptek fel. Ennek magyarázata a hypothyreosis lipidanycserére és szív-érrendszerre gyakorolt kedvezőtlen hatásaiban keresendő. A hypothyreosis anyagcsere és hemodinamikai jellemzői révén, azaz a hypercholesterinaemia és hipertenzió révén növeli az *atherosclerosis* rizikóját, elősegítve a *coronariasclerosist*. Ugyanakkor a pajzsmirigy hormon-hiány *negatív chronotrop és inotrop* hatást fejt ki a szívre (Kahaly 2000). Szakirodalmi adatok alapján már a tünetmentes *szubklinikai* hypothyreosisban is fellépnek enyhe, reverzibilis cardiovascularis morfológiai és funkcionális elváltozások (Kahaly 2000; Hennemann–Krenning 2001b; Monzani et alii 2001; Hennemann–Krenning 2002).

Beutalt beteganyagunkban az *idegrendszeri és pszichés kórképek* 23,2%-os frekvenciával (44 esetben) fordultak elő. Leggyakrabban a *depressziós* és a *szorongásos* szindrómák vagy ezek keveréke lépett fel. A betegek nagy része (72,7%) 45 év feletti volt. Nő/férfi-arány 11:1. Négy esetben volt szó férfibetegről, azonban ezek közül egynél congenitalis hypothyreosis kapcsán kialakuló mentális retardáció, kettőnél organikus idegrendszeri elváltozás, egynél toxikus ártalom (alkohol) társult a pszichogén zavarhoz. A 44 beteg közül négynek volt szubklinikai hypothyreosisa.

A hypothyreosisnak és a depresszióknak sok közös klinikai tünete van (csökkent életminőség, érdektelenség, szorongás, memóriazavar, alvászavar), melyek javíthatók T₄-kezeléssel (Bjerke–Bjoro–Heyerdahl 2001). Szakirodalmi adatok alapján a bipoláris depresszió válasza a terápiára kedvezőbb, gyorsabb, ha a betegek párhuzamosan T₄-kezelésben is részesülnek (Cole et alii 2002). Hypothyreosisban a depresszió előfordulása nagyobb, mint az átlagpopulációban (Ráduly 1999), ugyanakkor depressziós szindrómával diagnosztizált betegeknél gyakrabban társul hypothyreosis, mint az átlagpopulációban (Munoz-Cruzado Poce et alii 2000).

A pajzsmirigy-elégtelenség és az affektív, illetve kognitív zavarok közti kapcsolat elméleti magyarázata még nem teljesen tisztázott. A szakirodalomban ezzel kapcsolatosan számos, de ugyanakkor egymástól eltérő

elméleti hipotézis alakult ki. Hypothyreosisban a TSH kóros szintje, a pajzsmirigyhormon-hiány, a hormonszintek hirtelen változása pajzsmirigyirtás kapcsán, illetve a cirkadián ritmus felborulása együttesen váltaná ki a hypothalamus–hipofízis–pajzsmirigy-tengely működési zavarát (Ráduly 1999). Mások szerint az agyban a T₄ vér–agy-gáton való áthaladási zavara és a II. típusú dejodinase inhibíciója miatt lokális pajzsmirigy-hormonhiány lép fel, amely depressziót váltana ki (Bjerke–Bjoro–Heyerdahl 2001; Foltyn et alii 2002). A részletek kifejtését e dolgozat kerete nem teszi lehetővé.

Az *endokrin-rendszerbeli szövődmények* közül főleg hyperprolactinaemiás állapotok léptek fel. A *hyperprolactinaemia* gátolja a gonadotropinok és ezáltal a nemi hormonok szekrécióját. Ebből kifolyólag alakul ki nőknél *cikluszavar, anovulációs ciklusok, infertilitás*.

A mi beteganyagunkban a beutalt hypothyreoticus menstruáló nők 22,6%-ában észleltünk cikluszavart. Az 5 tachy-polymenorrhoeás nőbeteg közül 3-nál társult ováriumciszta, a 4 amenorrhoeás beteg közül 3-nál hypophyseaer prolactinoma volt jelen. A 3 bradymenorrhoeás nőbeteg hypothyreosisához nem társult egyéb olyan betegség, amely a nemihormon-szekréciót megzavarta volna. Infertilitás 4 betegnél (3 nő, 1 férfi, azaz 5%-nál), sterilitás egy nőnél alakult ki. Ezekből két esetben szubklinikai hypothyreosis állt fenn.

A fertilis időszakban a hypothyreosis kapcsán változik a ciklus hossza, illetve a menstruációs vérzés jellege. Oligo- vagy amenorrhoea, polymenorrhoea és menorrhagia léphet fel. Ez utóbbi az anovulációnak tulajdonítható (Kun 2000. 196.; Krassar 2000; Mann 2001). Irodalmi adatok alapján pajzsmirigy-elégtelenségben a menstruációs zavarok frekvenciája 23,4%, háromszor gyakoribb, mint az átlagpopulációban (Krassar 2000). Szubklinikai hypothyreosis egyetlen tünete lehet a megmagyarázhatatlan etiológiájú infertilitás. Ebben az esetben javallt a szubklinikai forma kezelése, T₄-gyel, 25–75 µg/nap adagban (Mann 2001).

Mastopathia fibrocystica a beutalt nők körében 14,8%-os, a hypothyreoticus járóbetegknél 7,7%-os gyakorisággal fordult elő. Az utóbbi időben az emlődysplasia létrejöttében a hyperoestrogenismuson kívül a *hyperprolactinaemiának* is szerepet tulajdonítanak. Nem észleltek ugyan szignifikáns különbséget a mastopathiások és a kontrollcsoportok PRL-szintjei közt, de az esetek egy részében kimutatható a hyperprolactinaemia, máskor csak a fokozott PRL-rezerv. Hyperprolactinaemiát elég gyakran kiválthat a hypothyreosis is (Kun 2000. 404–409.). A macrocystás mastopathia esetében az emlőrák-rizikó 2–4-szer nagyobb, mint a

mastopathiák más formáiban. A mi beteganyagunkban egy operált emlő-karcinómás beteg volt számon tartva.

A társuló más endokrin betegségek egyrészt a *thyroidectomy*, illetve a *hipofízis expanzív folyamatai*, valamint azok *ablatív kezelése* kapcsán léptek fel. Ugyanakkor gyakoriak voltak az anyagcsere-betegségek is. Az *elhízás* 39,5%-os, a *hyperlipidaemia* 38,4%-os frekvenciával fordult elő. 6,3%-ban (12 beteg) súlyfölsöletet (BMI > 27 kg/m²) észleltünk. Tehát a beutalt hypothyreoticus betegek összesen 45,8%-ának volt nagyobb testsúlya a normálisnál. Az irodalmi adatok szerint az átlagpopuláció több mint 50%-a súlyfölsölettel küszködik. A hypothyreosis önmagában nem okoz jelentős elhízást, inkább álelhízásról lehet beszélni, mert a szövetek mixödémás infiltrációja és vízretenciója alakul ki (Kun 2000. 196, 481–483.).

A *hypercholesterinaemiát* az epetermelés kifejezett csökkenése magyarázza, enyhén csökkent bioszintézis mellett. Fokozódik a triglyceridszintézis a májban. Leggyakrabban II. típusú hyperlipoproteinaemia lép fel (Kun 2000. 196.).

A társuló más endokrin betegségek közül az osteoporosis 13,2%-ban (25 eset) fordult elő a beutalt hypothyreoticus betegeknél. Ez a kórkép kezelése szempontjából fontos. Újabb adatok azt mutatják ugyanis, hogy az ösztrogénterápiában részesülő postmenopausalis nők T₄-szükséglete megnő a nemihormon-szubsztitúció idején (Mann 2001). Normális pajzsmirigyfunkciójú nők pajzsmirigye képes adaptálódni, és a megnőtt TBG-szint miatt megemelkedett pajzsmirigyhormon-szükségletet biztosítani. Hypothyreoticus nőknél viszont a magasabb TBG-szint miatt az FT₄ lecsökken, és jelentős TSH-szint emelkedést vált ki. (Mann 2001). Ezek a változások az ösztrogénterápia bevezetése után körülbelül 12 hétre alakulnak ki, tehát ezalatt javallt a T₄-szubsztitúció újraértékelése, szükség esetén az adag emelése (Arafah 2001).

A nem-endokrin megbetegedések közül meg kell említenünk a *gyomor-béltraktusi* kórképeket, amelyek előfordulása a beutalt hypothyreoticusok esetében 33,7% (64 eset). A leggyakoribbak az *epehólyag* betegségei, 15,3%-os frekvenciával. Pajzsmirigy-elégtelenségben az epehólyag adinámiája, hipokinézise vagy akinézise alakul ki, ami hozzájárul az epékőképződéshez.

Légzőszervi betegségek a beutalt hypothyreoticus betegek esetében 7,4%-ban társultak: pneumónia, pleuritis, krónikus bronchitis, tüdőasztma, krónikus obstructív bronchopneumopathia formájában. Irodalmi adatok alapján a mucopolysaccharida-infiltráció miatt gyakoriak a légzőkészülék gyulladásai, melyek kezelésre rosszul reagálnak. Gyakori a

krónikus bronchitis és a tüdőfertőzés a csökkent ventiláció miatt. Súlyos mixödémás állapotban kétoldali pleuralis folyadékgyülem keletkezhet.

Nem-endokrin autoimmun betegségek 12 nőnél (6,3%) társultak a pajzsmirigy-elégtelenséghez. 8 esetben a hypothyreosis etiológiai tényezője autoimmun thyreoiditis volt: 4 Hashimoto-thyreoiditis, 3 atrophias thyreoiditis, és egy Basedow-kór miatti thyreoidectomia. Az autoimmun thyreoiditisek 12,3%-ához, a nem-autoimmun hypothyreosisok 3,2%-ához társult nem-endokrin autoimmun kórkép. Tehát jóval gyakrabban társul más immunopátia, ha az etiológiai tényező autoimmun thyreoiditis. A szakirodalom szerint magas az immunthyreoiditisekhez társuló nem-endokrin immunopátiák prevalenciája: anaemia perniciosa, myasthenia gravis, vitiligo, Sjögren-szindróma, rheumatoid arthritis, idiopathias trombocytopenias purpura, systemas lupus erithematodes, krónikus aktív hepatitis, coeliakia, primér biliaris cirrhosis (Hehrmann 2001).

2.3.5. Következtetések

1. A beutalt betegek körében a felnőttkori (19–65 évesek) *hypothyreosis gyakorisága* 16,5%, míg a járóbetegeknél 18,5% volt.

2. A *pajzsmirigy-eredetű formák* leggyakoribb oka az *ablatív kezelés* (37%, zömében thyreoidectomia) és az *autoimmun thyreoiditisek* (31%), ritkábban gyógyszerek, endémiás golyva, congenitalis hypothyreosis voltak. A *szekunder formák* etiológiai tényezői főleg (3/4-e) a *hipofízis organikus elváltozásai* (nem-szekretáló adenoma, prolactinoma, GH-termelő daganat), ritkábban (1/4-e) *empty sella* szindróma és az ablatiós kezelés volt.

3. A hypothyreosis *súlyossági* fokát tekintve *középsúlyos formát* az esetek 2/3-ában észleltünk, a többi 1/3-ban a *szubklinikai és a súlyos formák fele-fele arányban* oszlottak meg.

A *szubklinikai hypothyreosis* a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikára beutalt betegek körében 2,7% gyakoriságú volt, a *beutalt hypothyreoticus esetek* 16,3%-át képezve. Az endokrin járóbeteg-rendelés összes betege közül 1,4%, a hypothyreoticus betegek közül 7,7% szenvedett ebben a formában. A szubklinikai hypothyreosis etiológiai tényezői ugyanazok, mint a manifesztéi. A mi felméréseink alapján gyakrabban egyszerű göbös golyva miatt végzett *hemithyreoidectomia*, máskor *totalis thyreoidectomia* után, vagy újonnan felismert *krónikus lymphocytás thyreoiditis* kapcsán lépett fel, *kisebb százalékban hypophysis adenoma, endémiás golyva és amiodaron-kezelés* volt az ok. Szakirodalmi adatok

szerint totalis thyreoidectomia után körülbelül egy hónap alatt alakul ki szubklinikai hypothyreosison keresztül a manifeszt forma.

A *súlyos formák* a beutalt betegek körében 3%-ban s a beutalt hypothyreoticus betegek közt 18,4%-ban fordultak elő. A kóroktani tényezők leggyakrabban az *autoimmun thyreoiditisek, főleg az atrófiás* forma, kevésbé a Hashimoto-thyreoiditis. Ezenkívül súlyos forma alakult ki *rég fennálló, kezeletlen*, illetve *congenitalis* hypothyreosis kapcsán.

4. A *szubklinikai* forma hiperlipémizáló hatását tanulmányozva beutalt beteganyagunkban az esetek *1/3-ánál* észleltünk magas összcholesterinszintet (maximum: 305 mg%) az átlagos 204,6 mg%-hoz képest, ami 15,1 mg%-kal volt nagyobb, mint a kontrollcsoportnál.

5. A *szövődmények* gyakorisága a *beutalt* hypothyreoticus betegeknel 77,9% volt. Túlnyomó többségben *szív-érrendszeri megbetegedések* társultak (55,2%), s kizárólag a hypothyreosisnak tulajdonított cardiovascularis szövődmények 42,1%-ban léptek fel. A hypothyreoticus járóbetegek közül 30,6%-os (68 eset) gyakorisággal volt jelen valamilyen cardiovascularis megbetegedés. Beutalt beteganyagunkban az *idegrendszeri és pszichés kórképek* 23,2%-os frekvenciával fordultak elő. Leggyakrabban a *depressziós* és a *szorongásos szindrómák* vagy ezek keveréke lépett fel. A betegek nagy része (72,7%) 45 év feletti volt. A járóbeteg-rendelésen nyilvántartott felnőtt betegek 15,3%-ánál észleltünk depressziós tüneteket. Az *endokrin-rendszerbeli szövődmények* közül főleg hyperprolactinaemiás állapotok léptek fel. A *hyperprolactinaemia* miatt alakul ki nőknél *cikluszavar, anovulációs ciklus, infertilitás*. A mi beteganyagunkban a beutalt hypothyreoticus menstruáló nők 22,6%-ában észleltünk cikluszavart. *Mastopathia fibrocystica* a beutalt nők körében 14,8%-os, a hypothyreoticus járóbetegeknél 7,7%-os gyakorisággal fordult elő.

A társuló *más endokrin betegségek* egyrészt a thyreoidectomia, illetve a hipofízis expanzív folyamatai, valamint azok ablatív kezelése kapcsán léptek fel. Ugyanakkor gyakoriak voltak az anyagcserebetegségek is. Az *elhízás* 39,5%-os, a *hyperlipidaemia* 38,4%-os frekvenciával fordult elő, 6,3%-ban súlyfölséget (BMI > 27 kg/m²) észleltünk.

A *nem-endokrin megbetegedések* közül megemlítjük a *gyomor-béltraktusi* kórképeket, amelyek előfordulása a beutalt hypothyreoticusok esetében 33,7%. A leggyakoribbak az *epihólyag* betegségei 15,3%-os frekvenciával. *Légzőszervi betegségek* a beutalt hypothyreoticus betegek 7,4%-ában társultak. *Nem-endokrin immunopátiák* az autoimmun thyreoiditisek 12,3%-ához, a nem-autoimmun hypothyreosisok csupán 3,2%-ához társultak.

2.4. Hypothyreosis és terhesség

2.4.1. Bevezetés

Terhesség alatt jelentősen változik a pajzsmirigy működése, egyrészt azért, hogy *fokozódik* a szervezet *jód- és pajzsmirigyhormon-szükséglete*, másrészt azért, mert számos *pajzsmirigyfunkciót serkentő* tényező lép fel. Nő a golyva kifejlődésének kockázata, főleg endémiás *jódhiányos* vidékeken, és a hypothyreosis kialakulása is gyakoribb. Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy az anyai hypothyreosis kb. *50%-át jódhiány* okozza. A golyva kialakulhat a *foetusnál* is, és súlyos jódhiányban nemcsak *connatalis struma*, hanem *connatalis hypothyreosis* is létrejöhet.

Terhességben *fokozódik a jódigény*. Ennek több oka van:

- *Ösztrogének* hatására nő a májban a *TBG-szintézis*, ez nagyobb mennyiségű T_4 -, T_3 -at köt meg, így *szabad frakciójuk* szintje a normális alsó határa felé *csökken*, amely a TSH-szekréció enyhe növekedését váltja ki;
- Nő a *jód-clearance* s így a *jódürítés a veséken keresztül*;
- A relatív jódhiányt elősegíti a *diaplacentaris jódvesztés* is;
- A terhesség korai időszakában a *placentalis hCG* növekedése a terhes nők kb. *15%-ánál* a pajzsmirigyműködés fokozódását váltja ki, s így a TSH-t csökkenti; strumigén *gyógyszerek* vagy egyéb körülmények is szerepet játszhatnak.

A *pajzsmirigyhormon-szükséglet* terhességben körülbelül *40%-kal növekszik*, és a kompenzáló mechanizmusok kimerülése következtében a *terhesség második felében szubklinikai vagy manifeszt pajzsmirigy-elégtelenség* alakulhat ki. Ugyanakkor a terhesség *súlyosbítja* a pajzsmirigy-elégtelenséget, pl. szubklinikai formát manifesztté alakíthat (Kun 2000. 201–202.; Meng 1999. 34.; Pinchera–Mann–Hostalek 1998).

A jódhiány mellett terhesség idején az *autoimmun thyreoiditisek* (főleg a Hashimoto-thyreoiditis) az anyai pajzsmirigy-elégtelenség legfontosabb etiológiai tényezői (Kun 2000. 201.).

Hypothyreosisban ritkán észlelhető terhesség, mert ez a betegség *meddőséget okoz*.

Teherbe jutás esetén a hypothyreosis negatívan befolyásolja a terhesség lefolyását, különböző *anyai és magzati szövődményeket* idézve elő: terhességi magasvérnyomást, vesztítést, koraszülést, szülési komplikációkat (pl. postpartum vérzés), illetve magzati fejlődési rendellenességeket. Foetalis distressz-szindróma is gyakran előfordul, s ez akár császármetszést is

szükségessé tehet. Mindezek a komplikációk korrelációban vannak a hypothyreosis súlyosságával (Kun 2000. 201–202.).

A terhesség I. trimesonjában fellépő jód- és pajzsmirigyhormonhiány a magzatnál súlyos idegrendszeri károsodásokat, a II–III. trimesonban főleg növekedési zavarokat idéz elő, az idegrendszer enyhébb érintettsége mellett.

A fentiek alapján fontosnak tartjuk a terhesek endokrin kivizsgálását már az I. trimesztertől kezdve, és periodikus követésüket a II–III. trimeszter alatt.

Célunk volt:

- felmérni a terhesek körében a pajzsmirigy-elégtelenség *gyakoriságát*;
- megállapítani a különböző *klinikai formák* megoszlását;
- kiszűrni a *szubklinikai* pajzsmirigy-elégtelenség eseteit, és a jódprofilaxis mellett beindítani a megfelelő szubsztitúciós kezelést;
- vizsgálni a hypothyreosis hatását a terhesség, a szülés lefolyására, és regisztrálni az esetleges *szövődmények* kialakulását;
- vizsgálni a terhességi pajzsmirigy-hipofunkció kihatását az *újszülöttek* egészségi állapotára.

A fenti célkitűzések elérését és a biokémiai formák felderítését a klinikai kivizsgálás mellett részleges TSH-screening segítségével igyekeztünk megvalósítani. Ismereteink szerint ilyen felmérésre nem került eddig sor Romániában, noha a jódhiány fennálltának és mértékének tisztázására joduria-screening-vizsgálatokat már végeztek.

2.4.2. Anyag és módszer

A *marosvásárhelyi*, a *segesvári*, a *régeni* és a *dicsőszentmártoni* endokrin *járóbeteg-rendelő*kben 2001. november 1–2002. június 15. között vizsgált 329 terhes nőnél meghatároztuk a TSH szintjét, illetve szükség esetén az FT₄-ét is. Összesen 1529 terhestől vettünk vérmintákat hormonmeghatározásra, de a rendelkezésre álló kittek csak az említett 329 vizsgálat elvégzését tették lehetővé (a fennmaradt vérminták részben feldolgozására később nyílt újabb lehetőség). A terhesek egy részénél (lehetőségeinkhez mérten) megmértük az anti-TPO antitestek titerét és a vizeletben a jódürítést is.

Minden terhesnél jódprofilaxist alkalmaztunk (Káliumjodid 1 mg-os tablettából hetente kettő, vagy Iodide® 0,2 mg, illetve Iodetten® 0,2 mg-os tableta naponkénti adagolásával), s ha pajzsmirigy-elégtelenség lépett fel, T₄-kezelést is beindítottunk.

A szövődmények vizsgálatára a marosvásárhelyi endokrin járóbeteg-rendelőben nyilvántartott terhesek, valamint az I. és II. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika szülészeti és újszülöttosztályának kórlapadatait gyűjtöttük össze és dolgoztuk fel.

A TSH-meghatározást az újszülöttkori hypothyreosis fejezetében ismertetett ECLIA (2001. november 1–2002. január 16. között) és Immulite (2002. január 17–2002. június 15.) módszerrel valósítottuk meg. A június 15. után begyűjtött vérmintákat – kettek hiányában – nem állt módunkban feldolgozni.

A terhesek TSH és FT_4 normálértékeit a következő táblázatban foglaltuk össze:

30. táblázat. A TSH és FT_4 normálértékei terhes nőknél.

	TSH	FT_4
ECLIA-módszer		
I. trimeszter	0,2–3,5 mNE/L	0,86–1,86 ng/dL
II–III. trimeszter		0,64–1,92 ng/dL
Immulite-módszer		
I. trimeszter	0,4–4,0 mNE/L	0,86–1,86 ng/dL
II–III. trimeszter		0,64–1,92 ng/dL

A TSH normálértékei függenek az alkalmazott módszertől, az FT_4 -éi a terhesség korától.

Az *anti-TPO antitestek* normálértékei laboratóriumunkban: 0–35 NE/mL.

Az endémiás golyva s a vele kapcsolatos zavarok (iodine deficiency disorders – IDD) diagnosztizálásában segít a 24 órás *joduria* meghatározása. Erre a célra szemikvantitatív *gyorstesztet* használtunk. Ez egyszerű, gyors módszer, és eredményei a joduriát mérő standard módszerekéhez viszonyítva kevesebb mint 5%-os eltérést mutatnak (Rendl et alii 1998). Az eredmények értékelésére három értékintervallumot különít el, amelyekbe a kapott érték besorolható: < 10 $\mu\text{g}\%$, 10–30 $\mu\text{g}\%$ között, és > 30 $\mu\text{g}\%$.

A 329 terhes nő mindenikénél meghatároztuk a TSH szintjét: 192-nél az ECLIA-, 137-nél az Immulite módszerrel. Az FT_4 szintjét 122, az anti-TPO antitestek titerét 23, a joduriát 35 terhesnél mértük meg.

2.4.3. Eredmények

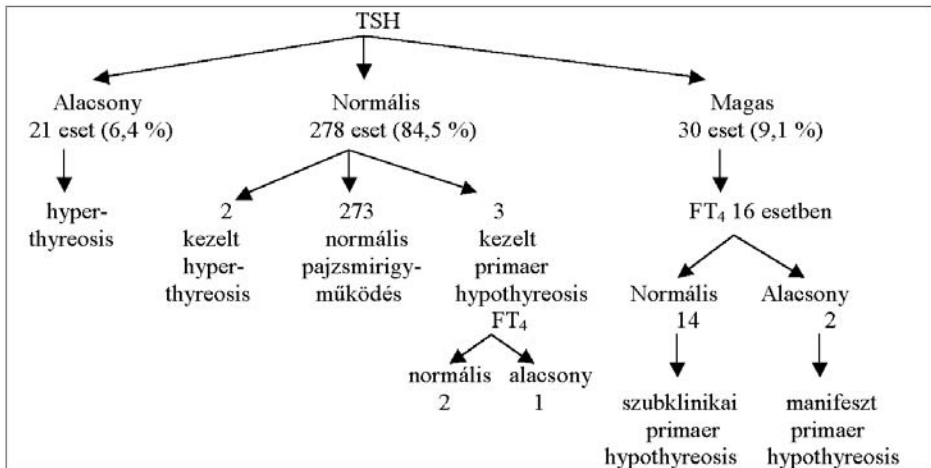
A 329 terhes nő átlagéletkora $26,6 \pm 9,1$ év volt. 192 terhes nő TSH-szintjét ECLIA-, 137-ét Immulite-módszerrel határoztuk meg.

31. táblázat. Az ECLIA (Elecsys 1010) és az Immulite-módszerrel meghatározott 192, illetve 137 TSH-szint megoszlása.

ECLIA- (Elecsys 1010) módszer			Immulite-módszer		
TSH (mNE/L)	Esetszám		TSH (mNE/L)	Esetszám	
N: 0,2–3,5	192	100%	N: 0,4–4,0	137	100%
alacsony	11	5,7%	alacsony	10	7,3%
normális	158	82,3%	normális	120	87,6%
magas	23	12%	magas	7	5,1%

Az ECLIA-tesztel meghatározott 158 normális TSH-szintű terhes nő közül 52-nél meghatároztuk az FT₄-ét is. 51 esetben az FT₄ értéke normális, egyben viszont alacsony volt. A 23 magas TSH-szintű terhes nő közül 12-nél sikerült megmérni az FT₄ szintjét is, amely 10 esetben normális, kettőben alacsony volt.

Az Immulite-tesztet alkalmazva 120 terhes nőnél normális, 7-nél magas TSH-szintet észleltünk. Utóbbiak közül a négyenél megmért FT₄-koncentráció normális volt.



7. ábra. A pajzsmirigy-diszfunkciók megoszlása a hormonszintek alapján terheseknél.

A két módszerrel nyert TSH- és FT₄-értékek figyelembevételével nyert eredményeket a 7. ábra szemlélteti.

Az ábra adataiból kitűnik, hogy összesen 5 *terhes* szenvedett *manifest primer hypothyreosisban* (az FT₄-ük kezdetben szubnormális volt), akik közül 3 a vizsgálat időpontjában szubsztitúciós kezelés alatt állt, mely azonban egyiküknél elégtelen volt. A másik két, addig kezeletlen manifest primer hypothyreosist a terhesség idején diagnosztizálták. A manifest hypothyreosissal diagnosztizált terhesek közül 4 pajzsmirigyirtáson esett át a terhesség előtt.

A 30 *terhes* közül, akiknél TSH- és FT₄-meghatározásokat végeztek 14-nek volt *szubklinikai hypothyreosisa* (magas TSH mellett normális FT₄-szint).

A 23 esetben meghatározott *anti-TPO antitestek* titere 21 *terhes* nőnél normális volt, kettőnél magas, ami krónikus thyreoiditisre utal.

A 35 vizsgált *vizeletjód-koncentráció* 24 esetben volt *alacsony, azaz kisebb mint 10 µg%, jódhiányra utalva*. 7-nél a joduriát 10–30 µg% intervallumban találtuk, míg 4-nél magasabb volt 30 µg%-nál.

A *terhes* nők első kivizsgálása és hormonszintjeik meghatározása, illetve egyéb laboratóriumi vizsgálataik elvégzése a terhesség különböző periódusaiban történt.

32. táblázat. *A terhesség különböző periódusaiban vizsgált nők pajzsmirigyállapota.*

Periódus	Esetszám	Magas TSH	Golyva	Pajzsmirigybetegség a terhesség előtt
I. trimeszter	99	9 (9%)	45 (46,9%)	3 pajzsmirigyirtás: TSH normális (2), illetve magas (1)
II. trimeszter	133	11 (8,3%)	63 (47,7%)	pajzsmirigyirtás (1) kezelt hypothyreosis (1)
III. trimeszter	92	10 (10,9%)	54 (58,7%)	–
Nincs adat	5	–	3	–
Összesen	328	30	165	

Minden trimeszterben a nők kb. 8–10%-ánál észleltünk magas TSH-szinteket. Az I–II. trimeszterben az esetek körülbelül felében, a *III. trimeszterben majdnem 2/3-ában* fejlődött ki különböző méretű *golyva*.

A 329 *terhes* nő közül 164-nek (49,8%) normális vagy kisebb méretű pajzsmirigye volt (közülük 4 pajzsmirigyirtáson esett át), 165-nek

(50,2%) viszont *golyvája* fejlődött ki. A golyvák nagy része (>80%) diffúz, méretük alapján 141 (85,5%) I. stádiumú, 23 (13,9%) II. stádiumú, és egy (0,6%) II/III. stádiumú volt.

A 30 magas TSH-szintű terhes nő közül 9 szülés vagy valamilyen komplikáció miatt került beutalásra a nőgyógyászati klinikára 2001 augusztus 10-ig. A 9-ből 7-nél lépett fel a terhesség vagy a szülés alatt komplikáció: kettőnél *vetélés veszélye*, három esetben *koraszülés*, két nőnél terhesség okozta *magas vérnyomás*.

A 9 terhes nő közül eddig *nyolcan szültek*. Az egyik terhesnél, akinél a III. trimeszterben (vagyis későn) Hashimoto-thyreoiditist diagnosztizáltak, egyszerre több szövődmény alakult ki: bisymptomaticus (magas vérnyomás ödémával), késői terhességi toxicosis súlyos preeclampsia, uteroplacentaris apoplexia. Ezek és az újszülött hypoxiája miatt császármetszést kellett végezni. A 32-33 hetes koraszülöttnél súlyos acut asfixia lépett fel, az Apgar-osztályozás 1/1', 2/5', 3/10' volt. A 14. napon bekövetkezett halálát cardiorespiratoricus stopp, súlyos asfixia, pulmonalis hypertonia, pneumónia és hialinmembrán-betegség összessége okozta. Feltehető, hogy az említett terhességi toxikózis és súlyos következményeinek kialakulásában a pajzsmirigyzavarokon kívül más tényezők is közrejátszottak, ugyanis az anya hypothyreosisa nem volt nagyon kifejezett. A többi 7 újszülött közül egy koraszülött volt kissúlyú, míg hat klinikai vizsgálata nem mutatott ki kóros elváltozást.

A többi 21 magas TSH-szintű terhes nőnél 2002. augusztus 10-ig nem lépett fel terhességi szövődmény, illetve még nem érték el a szülés időpontját. Ezekben az esetekben a terhesség és a szülés lefolyása s az esetleges szövődmények ezután kerülnek kiértékelésre.

2.4.4. Megbeszélés

A 329 terhes nőből 56-nak volt *kóros TSH- vagy pajzsmirigyhormon-szintje*, illetve részesült kezelésben valamilyen *pajzsmirigybetegség miatt* már a *terhesség előtt* (17%).

A terhes nők körében közel 10%-os (30 eset) *gyakorisággal* észleltünk *magas TSH-szinteket*. Ebből 4 esetben a hypothyreosis (pajzsmirigyirtás miatt) már a terhesség előtt fennállt, 26 nőnél pedig a terhesség alatt alakult ki. A terhesség előtt T₄-kezelésben részesülő három hypothyreoticus nő TSH-szintje normális volt, közülük kettőnél az FT₄ is normális, egynél azonban alacsony értéket mutatott. Szakirodalmi adatok alapján a pajzsmirigy-működési zavarok frekvenciája terhesség

idején kb. 10% (0,4–25%), ami nagymértékben függ a *jódhiány* súlyosságától és az *autoantitestek* jelenlététől is (Hauerová et alii 2000).

A magas TSH-értékű terhesek közül a 16-nál a meghatározott FT_4 szint zömében (14-nél) normális volt, ami *szubklinikai hypothyreosist* jelent. A szubklinikai forma egyrészt a terhesség idején megnövekedett jód- és pajzsmirigyhormon-szükséglet (Meng 1999. 34.), a jódhiány, illetve a krónikus lymphocytás thyreoiditis miatt alakul ki (Badenhoop 2000; Hehrmann 2002). A Hashimoto-thyreoiditis prevalenciája terhes nők körében 0,8–1% körüli (Badenhoop 2000).

A *szubklinikai hypothyreosis* kiszűrését és kezelését az utóbbi években kezdték javallni a szakemberek (Mann 2001; Hehrmann 2002), mert felismerték szerepét az *anyai és magzati szövődmények* kialakulásában: terhességi és szülési komplikációkat, illetve magzatfejlődési zavarokat okozhatnak. Abalovich et alii (2002) adatai szerint a nem megfelelően kezelt manifeszt formákban a *vetélés*, illetve *koraszülés* gyakorisága 60%, illetve 20% volt, szubklinikai formákban ugyanezek gyakorisága meghaladta a 70%-ot, illetve kb. 7% volt. Megfelelő T_4 -szubsztitúció esetén a manifeszt hypothyreoticus terhes nők 100%-a, a szubklinikai formában szenvedőknek csak 90%-a szült normális terminusra (Abalovich et alii 2002).

A terhességet, a szülés lefolyását és a postpartalis állapotot, valamint a foetus fejlődését befolyásolják a terhesség idején jelenlévő *anti-TPO antitestek* is. A terhes nők kb. 9%-ánál észleltek emelkedett anti-TPO ellenanyagszinteket (Hehrmann 2002). A mi beteganyagunkban 23 terhes nőnél mértük meg az anti-TPO ellenanyagszintet, és két esetben észleltünk magas értékeket. Az utóbbiak egyikénél a III. trimeszterben kórismézték a Hashimoto-thyreoiditist. Ennél a terhesnél magas vérnyomás, ödéma, preeclampsia, koraszülés lépett fel, újszülöttjénél súlyos asfixia, majd exitus következett be.

A 35 vizsgált *vizeletjód-koncentráció* közül 24-nél észleltünk 10 $\mu\text{g}\%$ -nál *kisebb* értékeket, amely a szervezet jódhiányát mutatja és következőképpen a golyva, a hypothyreosis, a foetalis idegrendszer fejlődési zavarainak fokozott kockázatára utal. A joduria meghatározására randomizált módon kiválasztott terhesek zömében normális, elvértve alacsony TSH-szinteket kaptunk.

A 30 magas TSH-szintű terhes nő közül 9 esetét elemeztük. A többi 21 esetünk terhességének és szülésének lefolyása később lesz kiértékelhető, vagy azért mert eddig még nem szültek, vagy azért, mert a vizsgálati periódus végéig nem lépett fel náluk terhességi szövődmény.

A 9 terhes nő közül nyolc szült a vizsgálati periódus végéig, illetve egyet a terhesség 8–9. hetében fellépő abortusz veszélye miatt utaltak be nőgyógyászati klinikára. *Anyai szövődmény* 7 terhes nőnél fejlődött ki: 2 esetben vetélés veszélye, 2 terhesség okozta magas vérnyomás, 1 ödémás állapot, 1 praeclampsia, 1 postpartum vérzés, 3 koraszülés. Az összesen 10 kialakult szövődmény közül 6 egy-egy esetben lépett fel, egy szülő nőnél pedig 4 komplikáció társult egyszerre: magasvérnyomás, ödéma, praeclampsia, koraszülés (lásd előbb).

A nyolc szülésből 5 időre született és 3 koraszülött származott. 7 újszülött (5 időre született és két koraszülött) érett, és klinikai vizsgálat alapján egészséges volt. Egyik koraszülött kissúlyú volt, de normális vitális funkciókkal. Egy 32-33 terhességi hétre született koraszülöttnél léptek fel a már többször is említett súlyos komplikációk.

A magzat fejlődésében fellépő *rendellenességek* súlyossága arányos a terhesség idején kialakuló pajzsmirigy-elégtelenség mértékével, fennállásának időtartamával, illetve attól is függ, hogy az anyai jódszint és pajzsmirigy-diszfunkció melyik terhességi trimenonban lépett fel. A mi beteganyagunkban a terhes nők első kivizsgálása 99-nél (30%) az I. trimenonban, 133-nál (40,5%) a II., 92-nél (28%) a III. trimenonban történt. Az I. trimenonban 9 (9%), a II-ban 11 (8,3%) és a III-ban 10 (10,9%) magas TSH-szintű terhes nőt szűrtünk ki.

Az I. trimenonban kialakuló jód- és pajzsmirigyhormon-hiány miatt különösen a magzat idegrendszeri fejlődése károsodik, ugyanis jódszint hiányában a magzati szervezet nem tud pajzsmirigyhormont termelni. A terhesség korai szakaszában fennálló jódszint hiány vezet a legsúlyosabb idegrendszeri károsodásokra. Szélsőséges esetekben fejlődik ki az endémiás kretinizmus *neuropátiás formája*, amelyet süketnémaság, neuromuscularis zavarok (végtagok spasticus paresise, egészen a járásképtelenségig) jellemeznek. Az első trimenonban fennállott jódszint hiány miatt kialakuló irreverzibilis laesiók nem javulnak pajzsmirigyhormon-terápiára, különben is születéskor e hormonok szintje már normális is lehet. Ezért fontos a prevenció már a terhesség alatt. A neuropátiás forma súlyossága változó: a beteg lehet kretén, imbecilis vagy idióta.

A későbbi periódusokban (II–III. trimenonban) főleg *növekedési zavarok* keletkezhetnek, amelyek születés idején már észlelhetők. Nem irreverzibilisek. Az endémiás kretinizmus *mixödémás formája* alakulhat ki ebben a periódusban: aránytalan törpenövés (a törzshöz képest rövid végtagok, elődomborodó has) jellemzi, golyva is lehet, de hiányozhat is (utóbbi rendszerint súlyosabb forma), a növekedési porcok az élet végéig nyitva

maradhatnak. Kialakulhat a *vegyes forma* is, melyben a neuropátiás és az endokrin tünetek egyaránt fennállnak (Kun 2000. 218–219.).

A fenti szövődmények főleg súlyos formákban lépnek fel. A *prevenció* fontos, ugyanis ezek a problémák megelőzhetők a jódiány korrekciójával és a pajzsmirigyhormonok megfelelő dózisu adagolásával.

Profilaktikus jódadagolásra nemcsak endémiás vidéken élő terheseknél van szükség, hanem *minden terhesnél*. Szubsztitúciót biztosítunk golyvamentes euthyreosisban, amikor a TSH-szint normális, és nem mutathatók ki TPO-ellenes antitestek. *Jódot* rendszerint 200–260 $\mu\text{g}/\text{nap}$ adagban alkalmazunk. Ha *TPO-ellenes antitestek* vannak jelen, a jódpofilaxisra akkor is szükség van, főleg a magzat szempontjából. Fel kell ilyenkor világosítanunk a terheseket, hogy a jódadagolás hypothyreosist válthat ki, és szükség esetén – ennek felismerésére – rövid tartamú vizsgálatokat kell végezni terhesség alatt is. Mindez a szoptatás idejére vonatkozóan is érvényes.

Az *endémiás golyva kezelése* nem végezhető terhesség idején csupán T_4 -gyel. A terhes nő és a magzat fokozott jódszükséglete megköveteli *jódkészítmények* alkalmazását. Egyes szerzők szerint elegendő a jód önmagában is. Ez azt jelenti, hogy *ha euthyreoticus diffus golyva* áll fenn, adhatunk csupán *jódot* (az említett adagban), vagy *társíthatjuk* ezt olyan adag (pl. 50–75 $\mu\text{g}/\text{nap}$) T_4 -gyel, amely *nem szupprimálja a TSH-t*.

Hypothyreosisban enyhe vagy kifejezettebb tünetek, pl. tanulási és koncentrációs zavarok, hallászavar, teljesítménycsökkenés, depresszióra való hajlam stb. jelentkezik. A terhes nők kb. 1/3-ánál a terhesség II. felében csökken a T_4 , nő a T_3/T_4 arány és a TSH. Ilyenkor, a megfelelő jódbevitel *mellett* szükséges a T_4 -szubsztitúció is (ennek adagját egyénileg kell beállítani úgy, hogy a TSH-t ne szupprimálja).

Ugyanakkor *terheseknél és szoptatós anyáknál el kell kerülni* minden *pajzsmirigygátló hatású gyógyszert* (ez a legszélesebb értelemben értendő (ilyen gyógyszerek csak kifejezett szükség esetén rövid ideig, a legkisebb adagokban adhatók); tilos a terhesek dohányzása).

Szoptatás idején is fokozott a jódigény: a bevitt jódmennyiség, illetve a pajzsmirigyhormonok kb. 20%-a az anyatejvel ürül. A thyreostaticumok is bejutnak a tejbe, de kisebb mennyiségben. *Jódot* profilaktikus célra, ekkor is rendszerint 200–260 $\mu\text{g}/\text{nap}$ adagban alkalmazunk.

2.4.5. Következtetések

1. A 329 terhes nő 17%-a mutatott *kóros TSH- vagy pajzsmirigyhormon-szinteket*, ill. részesült kezelésben valamilyen *pajzsmirigybetegségben* már a *terhesség előtt*. A terhes nők körében közel 10%-os (30 eset) *gyakorisággal* észleltünk *magas TSH-szinteket*. Ebből 4 esetben a *hypothyreosis* (pajzsmirigyirtás miatt) már a *terhesség előtt* fennállt, 26 nőnél pedig a *terhesség alatt alakult ki*. A terhesség előtt T_4 -kezelésben részesülő három hypothyreoticus nő TSH-szintje normális volt, közülük kettőnél az FT_4 is normális, egynél azonban alacsony értéket mutatott. A 30 magas TSH-jú terhes közül a 16-nál meghatározott FT_4 szintje zömében (14-nél) normális volt, tehát a 30 terhes legalább felénél *szubklinikai hypothyreosis* állt fenn.

2. A vizsgált 9 magas TSH-jú terhes nő közül *nyolc szült* a vizsgálati periódus végéig, illetve egyet a terhesség 8–9. hetében fellépő abortusz veszélye miatt utaltak be az egyik nőgyógyászati klinikára. *Anyai szövődmény* 7 terhes nőnél fejlődött ki. Az egyik terhesnél, akinél a III. trimeszterben (vagyis későn) Hashimoto-thyreoiditist diagnosztizáltak, egyszerre több szövődmény alakult ki: bisymptomaticus (magasvérnyomás ödémával), késői terhességi toxicosis súlyos preeclampsia, uteroplacentaris apoplexia. Ezek és az újszülött hypoxiája miatt császármetszést kellett végezni. Az így 32–33. terhességi hétre született koraszülöttnél súlyos komplikációk léptek fel, amelyek a születés utáni 14. napon végül is az újszülött halálát okozták. Feltehető, hogy az említett terhességi toxikózis és súlyos következményeinek kialakulásában a pajzsmirigyzavarokon kívül más tényezők is közrejátszottak, ugyanis az anya hypothyreosisa nem volt nagyon kifejezett.

3. A *nyolc* esetben bekövetkezett *szülésből* 5 időre született és 3 koraszülött származott (egyikük az említett súlyos szövődményekkel, melyek exitusra vezettek). 7 újszülött (5 időre született és két koraszülött) érett, és klinikai vizsgálat alapján egészséges volt. Egyik koraszülött kis-súlyú volt ugyan, de normális vitális funkciókkal.

4. *Profilaktikus jódagadásra* nemcsak endémiás vidéken élő terheseknél van szükség, hanem *minden terhesnél*. *Jódot* rendszerint 200–260 $\mu\text{g}/\text{nap}$ adagban alkalmazunk. Ha *TPO-ellenes antitestek* vannak jelen, a jódpofilaxisra akkor is szükség van. *Hypothyreosis* fennállása esetén a jódbevitel *mellett feltétlenül szükséges* a T_4 -szubsztitúció is (ennek *adagját egyénileg* kell beállítani). A megfelelő prevenció, illetve kezelés *elhangyagolása súlyos következményekre vezethet mind az anya, mind a magzat szempontjából*.

2.5. Időskori pajzsmirigy-elégtelenség

2.5.1 Bevezetés

Nehezebb a felismerése, mert a hypothyreosis szokványos, de még inkább az enyhe, szubklinikai formáinak tünetei egybeesnek a normális öregedési folyamatok számos megnyilvánulásával. A manifeszt formák klinikai képe az esetek nagy részében nem eléggé jellemző, a kompenzált formák pedig általában aszimptomatikusak.

Előfordulása az életkor előrehaladtával egyre gyakoribb. Frekvenciája a harmadik életkorban 3% (Kun 2000. 202.). A manifeszt pajzsmirigy-elégtelenség *gyakoribb idős korban*, mint a 65 évnél fiatalabb felnőtteknél. Ugyanakkor a *szubklinikai* formák prevalenciája is sokkal magasabb, mint más életkorban. Jellemző, hogy az időskori szubklinikai formák *nagy hányada* alakul át *manifeszt* formává. A szubklinikai és manifeszt formák okait ugyanazok az etiológiai tényezők képezik, legfeljebb a megoszlás változik az egyes kórokok között.

Célunk volt felmérni a beutalt és a járóbetegek körében az időskori (65 év feletti) hypothyreosis és szövődményeinek gyakoriságát, az etiológiai tényezők megoszlását, a különböző súlyosságú formák előfordulását és a társuló endokrin és nem-endokrin megbetegedések gyakoriságát. A nehezebb feismerhetőség miatt (nem jellegzetes vagy enyhe tünetek) a nagyon előrehaladott életkorú öregeknél a gyakori szubklinikai formákat – lehetőségeink szerint – hormonmeghatározásokkal igyekeztünk kiszűrni.

2.5.2. Anyag és módszer

A Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikára 2001. november 1–2002. augusztus 10. közötti periódusban beutalt betegek közül kiválasztottuk a 65 év feletti hypothyreoticus eseteket (22 beteg), illetve az endokrin járóbeteg-rendelőben 2001. november 1–2002. augusztus 31. között vizsgált hypothyreoticus betegek közül ugyanezt a korosztályt (26 beteg). Követtük az időskori pajzsmirigy-elégtelenség jellegzetességeit és szövődményeit, illetve társulását más endokrin és nem-endokrin betegségekkel. A diagnózis tisztázására elsősorban a TSH, az FT₄, az anti-TPO antitestek szintjét határoztuk meg.

TSH-vizsgálatot a pajzsmirigyműködés megítélésére s a pajzsmirigybetegek állapotának követésére használtunk, 22 beutaltból 19-nél volt meghatározva. Az FT₄ szintjének ismerete fontos a manifeszt hypothyreosis

kórismézésére, a megfelelő kezelés beállítására és ellenőrzésére. A 22 betegből 15-nél volt meghatározva. A szubklinikai hypothyreosis kórismézésére párhuzamosan végeztük a TSH és az FT₄ meghatározását. Az autoimmun kóreredit tisztázására az anti-TPO ellenanyagok titerét vizsgáltuk meg 9 esetben. Az alkalmazott paraklinikai vizsgálatok azonosak voltak a felnőttkori hypothyreosis fejezetében leírtakkal.

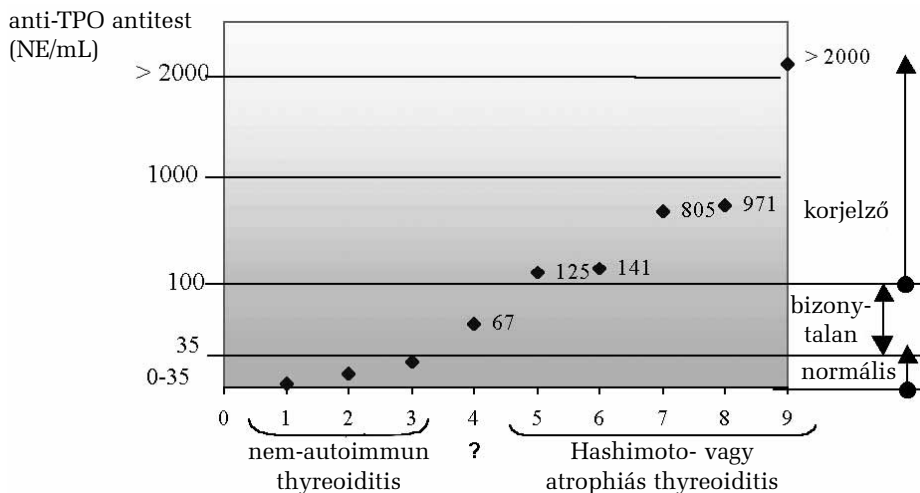
2.5.3. Eredmények

2001. november 1–2002. augusztus 10. között huszonnégy 65 év feletti beteget kezeltünk pajzsmirigy-elégtelenséggel a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikán. Ez a szám a 232 hypothyreoticus esetből 10,5%-os incidenciának felel meg. A járóbeteg-rendelőben kezelt 307 pajzsmirigy-elégtelenségben szenvedő páciens közül 26 (8,5%) volt 65 év feletti. A beutalt betegek átlagéletkora 69,5 ± 7,3 év, a járóbetegeké 69,8 ± 7,8 év. Az idős hypothyreoticus beutaltak nő/férfi aránya 6:1 (19:3), a járóbetegeknél 4:1 (21:5).

28. táblázat. Az időskori hypothyreosis etiopatogenetikai megoszlása.

Primér pajzsmirigy-elégtelenség	Beutalt betegek		Járóbetegek	
	22 (100%)		25 (96,2%)	
<i>Ablatív kezelés</i>	8	36,4%	10	40%
– thyreoidectomia	4	18,2%	7	28%
– thyreoidectomia + radioaktív jód	3	13,6%	3	12%
– radioaktív jód	1	4,6%	–	–
<i>Autoimmun thyreoiditis</i>	5	22,7%	6	24%
– Hashimoto-thyreoiditis	3	13,6%	3	12%
– atrophias thyreoiditis	2	9%	3	12%
<i>Gyógyszerek</i>	5	22,7%	2	8%
– thyreostaticum	3	13,6%	1	4%
– jód (amiodaron, Lugol-oldat)	2	9%	1	4%
Az etiológia nem ismert vagy kivizsgálás alatt	4	18,2%	7	28%
Szekunder pajzsmirigy-elégtelenség: Hypophysis microadenoma	–		1 (3,8%)	

A TSH-meghatározást 19 beutalt betegnél végeztük el. Ebből 5 esetben értéke normális volt: 3 beteg már korábban T₄-kezelés alatt volt, kétónél pedig normális TSH mellett alacsony FT₄-értékeket kaptunk.



6. ábra. A 9 idős betegnél meghatározott anti-TPO antitestek titerének megoszlása.

A szubklinikai hypothyreosisban szenvedő betegeknél – az FT₄ normális szintje mellett – a TSH szintje enyhén emelkedett, 4–8,5 mNE/L közti intervallumban volt.

A 15 beutalt betegnél meghatározott FT₄-szint 11 esetben alacsony, 4-ben normális volt.

A két szubklinikai formában meghatározott antitest-titer normáltartományban volt. A többi megoszlása az ábra alapján nyilvánvaló.

A *súlyossági fok* alapján osztályozva a beutaltak közül 14 (63,6%) beteg szenved középsúlyos, 4 (18,2%) szubklinikai és 4 (18,2%) súlyos formában. A szubklinikai formák mind új esetek, kettőnek etiológiája még nem tisztázott, egy amidaron- és egy thyreostaticum-kezelés után lépett fel. A súlyos formák inkább felnőttkori primér mixodéma (2) keretében léptek fel, illetve Hashimoto-thyreoiditis (1) és pajzsmirigyirtás (1) kapcsán.

A *golyva* jelenléte szerinti osztályozás:

- 4 (18,2%) betegnek normális méretű pajzsmirigye volt;
- 9 (40,9%) pajzsmirigye nem volt tapintható (7 pajzsmirigyirtás után, 2 atrophias thyreoiditis miatt);
- 9 (40,9%) golyvát észleltünk: konzisztencia alapján 8 göbösét és egy diffúzt, illetve méret alapján 4 eset I/b. stádiumú, 3 beteg II., és 2 eset III. stádiumú volt.

A 9 golyvás beteg közül egy, és a különböző etiológiájú golyva miatt műtött páciens közül ugyancsak egy férfi volt. A 4 szubklinikai forma közül 2-nél találtunk golyvát.

Szív-érrendszeri megbetegedés a beutaltak 95,5%-ánál, a járóbetegek 65,4%-ánál társult.

29. táblázat. *Hypothyreosishoz társuló cardiovascularis megbetegedések időskorban.*

Kórkép	Beutalt betegek		Járóbetegek	
Magas vérnyomás	17	77,3%	13	42,3%
Hipertenzív cardiopathia	3	13,6%	–	–
Ischaemiás cardiopathia	14	63,6%	11	50%
Dysmetabolicus cardiopathia	4	18,1%	4	15,4%
Angina pectoris	5	22,7%	4	15,4%
Szívelégtelenség	8	36,4%	5	19,2%
Vezetési zavar	2	9%	2	7,7%
Szisztémás atherosclerosis*	1	4,5%	–	–

*Bizonyára több esetben is fennállott, mind a beutaltaknál, mind a járóbetegeknél, de a kórismében ez nem volt feltüntetve

Anémia a beutaltaknál 3 esetben (13,6%) fordult elő.

Az *anyagcsere-betegségek* közül a beutaltaknál 16 esetben *hyperlipidaemia* (72,7%, ennek keretében: 12 hypercholesterinaemia, 1 hypertriglyceridaemia, 3 kevert forma), 9 esetben *elhízás* (40,9%, ebből I. fokú 5, II. fokú 3, III. fokú 1), egy esetben II. típusú cukorbetegség és egy másikban metabolikus X-szindróma társult a hypothyreosissal.

Percepció *süketség* 3 (13,6%) betegnél alakult ki. *Légzőszervi megbetegedés* 3 páciensnél fordult elő.

A krónikus lymphocytás thyreoiditisszel társuló egyik legritkább, de legsúlyosabb megbetegedés a *malignus lymphoma*. Az összes Hashimoto-thyreoiditises esetből (43) egy 68 éves férfibetegnél fordult elő.

2.5.4. Megbeszélés

Az időskori hypothyreosis gyakoriságában, klinikai manifesztációiban, evolúciójában, prognózisában, a súlyossági formák és az etiológiai tényezők megoszlásában, kezelési javallatokban, valamint a szövődmények jellegeiben és előfordulásában eltér a fiatal és középkorú felnőttek pajzsmirigy-elégtelenségétől.

Az időskori hypothyreosist a beutaltak közül 22, a járóbetegek közül 26 esetben észleltük. A beutalt hypothyreoticus betegek 10,5%-a, a hypothyroticus járóbetegek 8,5%-a volt 65 év feletti életkorú. Nő/férfi-arány beutaltaknál 6:1, járóbetegeknél 4:1 volt. A 22 beutalt beteg 18%-a szubklinikai, 64%-a középsúlyos és 18%-a súlyos formában szenvedett.

Az irodalmi adatok nem egységesek *incidenciájának* megítélésében. Így, egyes adatok szerint az átlagpopulációban a 60 év felettek közül a nők 4%-a, a férfiak 0,8%-a szenved hypothyreosisban (Vanderpump 2000). Más adatok a *szubklinikai* pajzsmirigy-elégtelenség jelentőségét hangsúlyozzák, amely 2-3-szor lenne gyakoribb, mint a manifeszt forma. Gyakorisága 0,6–7,8% európai országokban (Hehrmann 2001), 60 év fölötti nőknél pedig 7–10% (Mann 2001). A Colorado Thyroid Prävalenz Study alapján előfordulása 74 éves férfiaknál 16%, nőknél 21% (Mann 2001).

Időskorban a szubklinikai forma jelentősége annak is tulajdonítható, hogy az életkor előrehaladtával arányosan egyre nagyobb százaléka alakul át manifeszt formává. Míg más életkorban évente 5–7%-os a transformáció, ez időskorban elérheti a 15%-ot is (Wiersinga 2001; Szántó, 2001b). Más adatok szerint a szubklinikai hypothyreosissal diagnosztizált páciensek 30%-ának lett 10 év után manifeszt pajzsmirigy-elégtelensége (Vanderpump 2000).

Az evolúció és prognózis függ az *autoantitestek* jelenlététől is. A Whickham-tanulmány (ami 20 év klinikai adatait dolgozta fel) azt mutatja, hogy a szubklinikai hypothyreosisok anti-TPO antitestek hiányában évente 33%-os, az ellenanyagok jelenlétében pedig 55%-os gyakorisággal alakulnak át manifeszt pajzsmirigy-elégtelenséggé. Ebből az következik, hogy az autoimmun thyreoiditisek kapcsán fellépő szubklinikai formák evolúciós kockázata nagyobb. Rövid, pár éves tanulmány szerint, a magas TSH-jú (és normális FT₄-szintű) esetek 7%-ában a TSH normalizálódott, 77%-ában változatlanul emelkedett maradt, míg 17%-ában manifeszt hypothyreosissá fejlődött (Wiersinga 2001).

A beutalt 65 év feletti betegeink közül 4 nőbetegnél diagnosztizáltunk szubklinikai hypothyreosist. Kettőnél a vizsgált anti-TPO antitestek titere normális volt. A szubklinikai forma átalakulását manifesztté klinikánkon csak több éves követés után lehetne megállapítani.

A hypothyreosis etiológiai tényezői anyagunkban elsősorban az ablatív kezelés (beutaltaknál 36,4%, járóbetegeknél 38,5%) és az autoimmun thyreoiditisek (beutaltak 22,7%-a, járóbetegek 23%-a) voltak. A Hashimoto- és az atrophiás thyreoiditis kb. ugyanolyan esetszámban fordult elő. Eredményeinkkel egybehangzóan különböző szerzők az időskori

hypothyreosis leggyakoribb kóroktani tényezőinek az autoimmun thyreoiditiseket és az ablatív kezelést találták (Diez 2002). A százalékos megoszlás közti különbségek a vizsgált beteganyagtól és a szóban forgó földrajzi terület jódeállottságától függnnek.

Ehhez a két kórokhhoz viszonyítva kisebb gyakorisággal (beutaltak 22,7%-a, járóbetegek 8%-a) észleltünk gyógyszerek (thyreostaticum, jódtartalmú gyógyszerek: amiodaron, Lugol-oldat) okozta hypothyreosist. Ugyanez az etiológiai tényező más életkorban jóval ritkábban (pl. a mi anyagunkban a felnőtteknél 3,4%-os gyakorisággal) okoz pajzsmirigy-elégtelenséget. Ennek magyarázata lehet az időskori ritmuszavarok gyakorisága és az amiodaron terápiás térhódítása. Az amiodaron nemcsak magas jódtartalma miatt okoz pajzsmirigyműködési zavart, hanem direkt a pajzsmirigysejtekre kifejtett toxikus hatása révén is. Magas jódtartalmánál fogva TPO-gátlást, tartós alkalmazása esetén autoimmun thyreoiditist is képes kiváltani (Kolcsár 1999; Kun et alii 1999; Kun 2000. 183–184).

Magas életkorban a hypothyreosist okozó autoimmun thyreoiditisek elsősorban a Hashimoto- és az atrophias thyreoiditis, ritkábban az amiodaron- és a cytokin-indukálta thyreoiditis (Heufelder–Joba 2001). Hashimoto-thyreoiditisben és primér mixodémában az anti-TPO antitestek kb. 90%-os gyakorisággal vannak jelen (Kun 2000. 147.). 75 év feletti nőbetegek 8%-ánál találtak autoimmun thyreoiditisre utaló emelkedett anti-TPO ellenanyag-szintet (Heufelder 2001. 82.).

A *szövődményeket* vizsgálva a *beutalt* betegek 95,5%-ánál, a *járóbetegek* 65,4%-ánál társult valamilyen *szív-érrendszeri* megbetegedés. Az időskori hypothyreosis cardiovascularis következményei a felnőttkori hypothyreosisnál tárgyaltaokhoz hasonlóak.

A beutalt betegek 40,9%-a szenvedett különböző fokú *elhízásban*, kb. annyian, mint a 19–65 év közötti életkorúak (39,5%). Ez azonban nem tekinthető csupán a hypothyreosis következményének.

Hashimoto-thyreoiditishez ritkán társuló *malignus lymphomát* egy 68 éves férfibetegnél észleltünk.

Nem alakult ki még egységes álláspont a szubklinikai hypothyreosis kezelésének szükségességét illetően. Tekintetbe véve, hogy ez az állapot fokozza az atherosclerosis rizikóját, és időskorban gyakran átmeny manifeszt formába, a jelenlegi tendencia az, hogy 65 éven felül ez kezelendő, főleg ha tünetek is jelentkeznek, illetve ha golyva, magas anti-TPO antitest-titer, hyperlipidaemia van jelen (Wiersinga 2001; Mann 2001; Szántó 2001).

Az időskori hypothyreosis korai felismerése és kezelése érdekében Heufelder (2001) javasolja, hogy a nők esetében, akiknél ez gyakrabban kialakul autoimmun thyreoiditis kapcsán, vezessenek be TSH-screening-et, és a TSH-meghatározást 1-2 évente ismételjék meg.

2.5.5. Következtetések

1. A beutalt pajzsmirigy-elégtelenségben szenvedő betegek 10,5%-a, a járóbetegek 8,5%-a volt 65 év feletti életkorú. *Nő/férfi*-arány beutaltaknál 6:1, járóbetegeknél 4:1 volt. A beutalt idős hypothyreoticus betegek 18%-a *szubklinikai*, 64%-a *középsúlyos* és 18%-a *súlyos* formában szenvedett.

2. Időskorban a *szubklinikai forma jelentősége* abban áll, hogy egyrészt elősegíti az *atherosclerosis* kialakulását, másrészt az életkor előrehaladtával arányosan egyre nagyobb hányada alakul át *manifeszt* formává. Míg más életkorban évente 5-7%-a válik manifesztté, időskorban ez elérheti a 15%-ot is (Wiersinga 2001; Szántó, 2001b). A szubklinikai forma manifesztté alakulásának mértékét és jelentőségét klinikánkon csak *több éves követés után* lehetne felbecsülni. A beutalt 65 év feletti betegeinkből 4 *nőbetegnél* diagnosztizáltunk szubklinikai hypothyreosist. Közülük kettőnél a mért anti-TPO antitestek titere normális volt.

3. Nem alakult ki még egységes álláspont a *szubklinikai hypothyreosis kezelésének* szükségességét illetően. A jelenlegi tendencia az, hogy 65 éven *felül* ez kezelendő, főleg ha tünetek is jelentkeznek, illetve ha golyva, magas anti-TPO antitest-titer, hyperlipidaemia van jelen.

4. A hypothyreosis *etiológiai tényezői* elsősorban az *ablatív* kezelés (beutaltaknál 36,4%, járóbetegeknél 38,5%) és az *autoimmun thyreoiditisek* (beutaltak 22,7%-a, járóbetegek 23%-a) voltak. Eredményeink összhangban vannak az idevonatkozó irodalmi adatokkal (Diez 2002). A Hashimoto- és az *atrophiás thyreoiditis* kb. fele-fele arányban fordult elő. Ehhez a két kórokhöz viszonyítva kisebb gyakorisággal (beutaltak 22,7%-a, járóbetegek 8%-a) észleltünk *gyógyszerek* (thyreostaticumok, jódtartalmú gyógyszerek: amiodaron, Lugol-oldat) okozta hypothyreosist.

5. A *szövődményeket* vizsgálva a *beutalt* betegek 95,5%-ánál, a *járóbetegek* 65,4%-ánál társult valamilyen *szív-érrendszeri megbetegedés*. A beutalt betegek 40,9%-a szenvedett különböző fokú *elhízásban*. A Hashimoto-thyreoiditishez ritkán társuló *malignus lymphomát* egy 68 éves férfibetegnél észleltünk.

6. Az időskori hypothyreosis *korai felismerése és kezelése* érdekében irodalmi adatok javasolják, hogy a *nők* esetében, akiknél ez gyakrabban

kialakul (főleg autoimmun thyreoiditis kapcsán), vezessenek be TSH-screeninget, és a TSH-meghatározást 1-2 évente ismételjék meg.

3. Összefoglalás

Vizsgálataink a pajzsmirigy-elégtelenség és szövődményeinek gyakoriságát mérték fel Maros megyében, életkorok szerint. Az 1409 *újszülött-nél* végzett *screening* során 6%-ban észleltünk hypothyreosist, zömében átmeneti formát, amelyet főleg e megyére jellemző mérsékelt jódhiányos állapot magyaráz, és csak ritkán persistens congenitalis hypothyreosist. Ilyenkor a T₄-kezelést (rendszerint 12,5 µg/nap adagban) azonnal el kell kezdeni, és ismételt ellenőrzésekkel követni, a (főleg idegrendszeri) szövődmények elkerülésére. Következésképp, az újszülöttek screeningjét, amelyet fejlettebb országokban már évtizedek óta végeznek, nálunk is rendszeressé kell tenni.

A *gyermekkori* hypothyreosis többsége (80%) jódhiány okozta primér forma volt. A szekunder formákat főleg polytop hipofízis-elégtelenség eredményezte. A gyakrabban (30–35%-ban) észlelt szövődmények: pszichomotoros és mentális retardációig menő idegrendszeri zavar és alacsonynövés.

A *felnőttkori* hypothyreosis (19–65 év közt) a járó-, illetve beutalt endokrin betegek 16–18%-át adta. Leggyakoribb okai: pajzsmirigy-abláció és autoimmun thyreoiditisek. Középsúlyos formát az esetek 2/3-ában észleltünk, a többi 1/3-ban a szubklinikai és a súlyos formák fele-fele arányban oszlottak meg. Szövődmények a beutalt hypothyreoticus felnőttek 78%-ánál fordultak elő, így szív-érrendszeri komplikációk (55%), idegrendszeri és pszichés zavarok (23%, főleg depresszió és szorongás), hyperprolactinaemia és következményei. A dyslipidaemiás állapotok már a szubklinikai formáknál jelentkeztek. *Időseknél* (65 év felett) főleg középsúlyos pajzsmirigy-elégtelenség fordult elő, az előző korcsoporthoz hasonló etiológiával és megoszlással, de a szív-érrendszeri szövődmények sokkal gyakoribbak voltak. A korai felismerés érdekében ennél a korcsoportnál felmerül a screening szükségessége.

A 329 *terhes nőnél* végzett *screening* során (a közel 10%-ban) felfedezett – főleg szubklinikai – hypothyreosis anyai és magzati szövődményekre vezetett: fenyegető vetélés, koraszülés, késői terhességi toxicosis. Elkerülésükre jódprofilaxis (és hypothyreosisban T₄ társítása) minden terhesnél indokolt és kötelező.

SZAKIRODALOM

- ABALOVICH, M.–GUTIERREZ, S.–ALCARAZ, G. et alii
2002 Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12. 1. 63–68.
- ALBERTI, L.–PROVERBIO, M. C.–COSTAGLIOLA, S.
2002 Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87. 6. 2549–2555.
- ARAFAH, Baha M.
2001 Increased Need for Thyroxine in Women with Hypothyroidism during Estrogen Therapy. *N. Engl. J. Med.* 344. 23. 1743–1749.
- BADENHOOP, K.
2000 Hashimoto-Thyreoiditis in der Schwangerschaft. In: Derwahl, K. M.–Heufelder, A. E. (hg.): *Endokrine Erkrankungen während der Schwangerschaft und Postpartalphase*. Berlin, Blackwell Wissenschafts Verlag. 68–72.
- BECK-PECCOZ, P.–PERSANI, L.
2000 Role of TRH in modulating TSH bioactivity. In: LH Duntas, L. H.–Guillemin R. (eds.): *Hypothalamic Releasing Hormones*. Athens, Beta medical arts. 17–22
- BJERKE, S. N.–BJORO, T.–HEYERDAHL, S.
2001 Psychiatric and cognitive aspects of hypothyroidism. *Tidsskr Nor Laegeforen* 121. 20. 2373–2376.
- BONGERS-SCHOKKING, J. J.–KOOT, H. M.–WIERSMA, D. et alii
2000 Influence of timing and dose of thyroid replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 136. 292–297.
- BRASSAI Z.
1999 *Kardiológia és angiológia*. Budapest, Springer Orvosi Kiadó kft. 80–81.
- BROWN, S. A.–WARBURTON, D.–BROWN, L. Y. et alii
1998 Holoprosencephaly due to mutation in ZIC-2, a homologue of Drosophila odd paired. *Nature Genetics*. 20. 180–183.

BÜRGI, H.

1998 Hypothyroidism and puberty. In: Pinchera, Aldo–Mann, Klaus–Hostalek, Ulrike (eds.): *The Thyroid and Age, Merck European Thyroid Symposium Italy, April 30–May 2, 1998*. Stuttgart, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. 171–177.

CALCIURA, F.–MOTTA, R. M.–MISCIO, G.

2002 Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87. 7. 3209–3214.

CASTANET, M.–POLAK, M.–BONAITI-PELLIE, Lyonnet S. et alii

2001 Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86. 2009–2014.

COLE, D. P.–THASE, M. E.–MALLINGER, A. G. et alii

2002 Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *Am. J. Psychiatry* 159. 1. 116–121.

CONNELLY, J. F.–RICKARDS, A. L.–COAKLEY, J. C. et alii

2001 Newborn screening for congenital hypothyroidism. Victoria, Australia, 1977–1997, Part 2. Treatment progress and outcome. *J. Pediatr Endocrinol. Metab.* 14. 1611–1634.

DELANGE, F.

1998 Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of IDD control. In: Pinchera, Aldo–Mann, Klaus–Hostalek, Ulrike (eds.): *The Thyroid and Age, Merck European Thyroid Symposium Italy, April 30–May 2, 1998*. Stuttgart, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. 121–134.

DIEZ, J. J.

2002 Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med.* 57. 5. 315–320.

FARDELLA, C.–GLOGER, S.–FIGUEROA, R. et alii

2000 High prevalence of thyroid abnormalities in a Chilean psychiatric outpatient population. *J. Endocrinol. Invest.* 23. 2. 102–106.

FISHER, Delbert A.

2002 Congenital Hypothyroidism. *Thyroid International* 3/2002. 1–12.

- FOLTYN, W.–NOWAKOWSKA-ZAJDEL, E.–DANIKIEWICZ, A. et alii
2002 Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression. *Psychiatr. Pol.* 36. 2. 281–292.
- HAUEROVÁ, D.–PIKNER, R.–MRAZOVÁ, D. et alii
2000 TSH, free T₄ and anti-TPO levels in pregnant women.
In: Péter Ferenc–Wiersinga, Wilmar–Hostalek, Ulrike (eds.): *The Thyroid and Environment, European Thyroid Symposium-Budapest 2000, June 22–25*. Stuttgart, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. 342.
- HENNEMANN, G.–KRENNING, E. P. (eds.)
2001a Report of the 12th International Thyroid Congress, October 22–27, 2000. *Thyroid International* 1/2. 9–12.
2001b Report of the 27th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Warsaw, Poland, August 25–29, 2001. *Thyroid International* 6. 3–12.
2002 Report of the 73rd Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington, DC, November 7–10, 2001. *Thyroid International* 1. 3–5.
- HEHRMANN, Rainer
2001 Subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen im Alter – Einführung. In: Derwahl, K. M.–Heufelder, A. E.–Kerner, W. (hg.): *Endokrine Erkrankungen im Alter und latente Funktionsstörungen*. München, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. 13–21.
2002 Immunthyreopathien in der Schwangerschaft – Auswirkungen auf den Fetus. In: Mann, K.–Weinheimer, B.–Janßen, O. E. (hg.): *Schilddrüse und Autoimmunität*. Berlin, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. 284–294.
- HEUFELDER, Armin E.–JOBA, Werner
2001 Autoimmunthyreoiditiden im Alter. In: Derwahl, K. M.–Heufelder, A. E.–Kerner, W. (hg.): *Endokrine Erkrankungen im Alter und latente Funktionsstörungen*. München, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, 79–88.
- KAHALY, George J.
2000 Cardiovascular and Atherogenic Aspects of Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 10. 8. 665–679.
- KLEIN, R. Z.–SARGENT, J. D.–LARSEN, P. R. et alii
2001 Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *The Journal of Medical Screening* 8. 1. 18–20.

KOLCSÁR Melinda–KUN Imre

1999 Amiodaron okozta pajzsmirigy-működési zavarok.
Orvostudományi Értesítő. 72. 45–48.

KRASSAR, Gerasimov E.

2000 Thyroid disease, menstrual function and fertility. *Thyroid International* 1.

KRUDE, H.–GRÜTERS, A.

2000 Behandlung und Prognose der konnatalen Hypothyreose. In: Derwahl, K. M.–Heufelder, A. E. (hg.): *Endokrine Erkrankungen während der Schwangerschaft und Postpartalphase*. Berlin, Blackwell Wissenschafts Verlag. 94–97.

KUN Imre

2000 *Klinikai endokrinológia*. Kolozsvár, Erdélyi Múzeum-Egyesület

KUN Imre–BUDAN Imola–BALÁZS József et alii

2001 Central hypothyroidism with normal or elevated TSH levels. In: *Al IX-lea Congres Național de Endocrinologie. Rezumatele lucrărilor. Cluj-Napoca, 13–15 septembrie 2001*. 89. és In: *5th European Congr. Endocrinol. Abstract Book-Turin, Italy, 9–13 June 2001*, P–759.

KUN Imre–KOLCSÁR Melinda–NĂȘĂLEAN, Anisie

1999 Prevenirea complicațiilor tiroidiene induse de amiodaronă. In: *Congresul Național Anual de Endocrinologie, Constanța–Mamaia, 23–25 septembrie 1999*. 45–46.

LA FRANCHI, S.

1999 Congenital Hypothyroidism: Etiologies, diagnosis and management. *Thyroid*. 7. 735–740.

LANCTOT, C.–GAUTHIER, Y.–DROUIN, J.

1999 Pituitary homeobox (Ptx-1) is differentially expressed during pituitary development. *Endocrinology*. 140. 1416–1422.

MACCHIA, P. E.–DE FELICE, M.–DI LAURO, R.

1999 Molecular genetics of congenital hypothyroidism. *Curr Opin. Gen. Devel.* 9. 289–294.

MANN, K.

2001 Latente Schilddrüsenfunktionsstörungen. Welche Diagnostik, welche Therapie? In: Hensen, J.–Allolio, B.–Grussendorf, M. et alii (hg.): *VI. Intensivkurs für Klinische Endocrinologie, 24–27. Oktober 2001, Hannover*. 209–218.

MEIER, C.–STAUB, J. J.–ROTH, C. B. et alii

2001 TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86. 10. 4860–4866.

MEIER, C.–MÜLLER, B.–GUGLIELMETTI, M. et alii

2002 Reduktion des koronaren Risikos durch Senkung des LDL-Cholesterins. Effekte einer kontrollierten Doppelblindstudie mit L-Thyroxin bei subklinischer Hypothyreose. In: Mann, K.–Weinheimer, B.–Janßen, O. E. (hg.): *Schilddrüse und Autoimmunität*. Berlin, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. 267–272.

MENG, Wieland

1999 *Die Krankheiten der Schilddrüsen*. Jena, Berlin, Urban & Fischer Verlag

MICHALOPOULOU, Georgia–ALEVIZAKI, Maria–

PIPERINGOS, Gregory et alii

1998 High serum cholesterol levels in persons with ‘high-normal’ TSH-levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *European J. Endocrinol.* 138. 141–145.

MONZANI, F.–DI BELLO, V.–CARACCIO, N. et alii

2001 Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86. 3. 1110–1115.

MUNOZ-CRUZADO POCE, M. J.–CARCIA NAVAS, A. J.–

MORENO GOMEZ, M. L. et alii

2000 Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression. *Aten. Primaria* 26. 3. 176–179.

OLIVIERI, A.–Stazi, M. A.–MASTROIACOVO, P.

2002 A Population-based Study on the Frequency of Additional Congenital Malformations in Infants with Congenital Hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87. 2. 557–562.

PASCHKE, R.–NEUMANN, S.

2000 Genetic predisposition versus iodine deficiency as a risk factor for goiter and hypothyroidism. In: Péter Ferenc–Wiersinga, Wilmar–Hostalek, Ulrike (eds.): *The Thyroid and Environment, European Thyroid Symposium – Budapest 2000, June 22–25*. Stuttgart, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. 15–23.

PFANNENSTIEL, P.–HOTZE, L. A.–SALLER, B.

1999 *Schilddrüsen-Krankheiten. Diagnose und Therapie*, 4. Auflage, Berlin Henning

PINCHERA, Aldo–MANN, Klaus–HOSTALEK, Ulrike (hg.):

1998 *The Thyroid and Age. Merck European Thyroid Symposium Italy, April 30–May 2, 1998*. Stuttgart, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH

POHLENZ, J.–DUMITRESCU, A.–AUMANN, U. et alii

2002 Congenital secondary hypothyroidism caused by exon skipping due to a homozygous donor splice site mutation in the TSH β subunit gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87. 336–339.

RADETTI, G.–GENTILI, L.–PAGANINI, C. et alii

2000 Psychomotor and audiological assessment of infants born to mothers with subclinical thyroid dysfunction in early pregnancy. *Minerva Pediatrics* 52. 12. 691–698.

RÁDULY Levente

1999 *Relațiile dintre tulburările afective și disfuncțiile tiroidiene. Lucrare de diplomă*. Universitatea de Medicină și Farmacie, Tg. Mureș

RENDL, J.–BIER, D.–GROH, TH. et alii

1998 Rapid urinary iodide test. In: Pinchera, Aldo–Mann, Klaus–Hostalek, Ulrike (hg.): *The Thyroid and Age, Merck European Thyroid Symposium Italy, April 30–May 2, 1998*. Stuttgart, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. 358.

SCHMUTZLER, C.

2000 Schilddrüsen-spezifische Transkriptionsfaktoren. In: Derwahl, K. M.–Heufelder, A. E. (hg.): *Endokrine Erkrankungen während der Schwangerschaft und Postpartalphase*. Berlin, Blackwell Wissenschafts Verlag, 11–20.

SÓLYOM János

1998 *Gyermekgyógyászati diagnosztika és hormonvizsgálatok*. Budapest, Medicina

SZÁNTÓ, Zsuzsanna

2001a Sindromul Turner asociat cu boli autoimune. In: *Al IX-lea Congres Național de Endocrinologie. Rezumatele lucrărilor. Cluj-Napoca, 13–15 septembrie 2001*. 149.

2001b *Importanța depistării și tratării hipotiroidiei subclinice și latente*. Societatea Română de Endocrinologie și Cercul Științific Studentesc de Endocrinologie: Reuniunea de referate „Actualități în endocrinologie”. Tg. Mureș, 11. decembrie 2001.

SZÁNTÓ, Zsuzsanna–KUN Imre

2002 Újszülöttek screeningje pajzsmirigy-diszfunkciók felismerésére. In: *IX. Tudományos Diákköri Konferencia – Marosvásárhely, 2002. március 21–24*. 21–22

TOFT, A. D.

2001 Thyroid hormone treatment, how and when? *Thyroid International* 4. 3–9

TOMESCU, E.–SIMESCU, M.–ZAHARESCU, J.

2002 Hipotiridismul primar tranzitoriu detectat prin screening pentru hipotiridism congenital în două regiuni cu deficit iodat moderat. In: *ISPNE Regional Congress for Central and Eastern Europe, Bucharest, 2002, June 6–8*. Abstract Book, 82–83.

VANDERPUMP, M. P. J.

2000 Epidemiology of goiter and hypothyroidism. In: Péter Ferenc–Wiersinga, Wilmar M.–Hostalek, Ulrike (eds.): *The Thyroid and Environment. European Thyroid Symposium – Budapest, 2000, June 22–25*. Stuttgart, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. 3–13.

VITTI, P.–AGHINI-LOMBARDI, F.–ANTONANGELI, L. et alii

1998 Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. In: Pinchera, Aldo–Mann, Klaus–Hostalek, Ulrike (hg.): *The Thyroid and Age, Merck European Thyroid Symposium Italy, April 30–May 2, 1998*. Stuttgart, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. 213–223.

VULSMA, T.–DE VIJLDER, J. J. M.

1998 Transplacental transfer of thyroid hormones. In: Pinchera, Aldo–Mann, Klaus–Hostalek, Ulrike (eds.): *The Thyroid and Age, Merck European Thyroid Symposium Italy, April 30–May 2, 1998*. Stuttgart, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. 39–47.

WALLIS, D. E.–ROESSLER, E.–HEHR, U. et alii

1999 Mutations in the homeodomain of the human SIX-3 gene cause holoprosencephaly. *Nature Genetics*. 22. 196–198.

- WEBER, G.–VIGONE, M. C.–RAPA, A. et alii
1998 Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch. Dis. Child.* 79. 70–72.
- WIERSINGA, Wilmar
2001 Diagnose und Therapie der subklinischen Hypothyreose. In: Derwahl, K. M.–Heufelder, A. E.–Kerner, W. (hg.): *Endokrine Erkrankungen im Alter und latente Funktionsstörungen*. München, Urban und Vogel. 36-44.
- ZARKOVIC, M.–CIRC, J.–PENEZIC, Z. et alii
2001 Subclinical hypothyroidism: LP (a) as an indication for therapy. In: Nieschlag, E.–Aranda, A.–Beck-Peccoz, P. et alii (eds.): *5th European Congress of Endocrinology – Turin, Italy, 9–13 June 2001*. Turin, Editrice Kurtis. P–744.

DOHÁNYZÁS ÉS ÉRBETEGSÉGEK ERDÉLYBEN. MIKROCIRKULÁCIÓS ZAVAROK

1. Bevezetés

Egy 1999-es országos statisztikai felmérés adatai alapján Romániában az *összhalálozás* 60,6%-át *szív-érrendszeri betegség* okozta, és az erdélyi megyék többségében ez az arány még nagyobb volt (az Egészségügyi Minisztérium adatai). Ugyanakkor egyértelmű tendencia a cardio-vascularis mortalitás *növekedése* is (Haustein 1999). Így az utóbbi húsz évben az ischaemiás szívbetegség okozta elhalálozás több mint háromszorosára nőtt! Ezen folyamatok ellentétesek a fejlett országokban tapasztalható tendenciákkal (pl. az USA-ban és Finnországban az elmúlt években jelentősen csökkent a cardio-vascularis mortalitás). Az erdélyi magyarság életmódbeli szokásai és genetikai háttere miatt ebben a tekintetben még veszélyeztetettebb lehet.

A szív-érrendszeri betegségek egyik legfontosabb rizikótényezője a *dohányzás*. Ugyanazon statisztikai forrás szerint Románia férfilakosságának 45%-a, míg a nők 15%-a rendszeresen dohányzik, ez utóbbi kategóriában és a fiatalok körében növekedési tendencia tapasztalható.

A dohányzásról általában bő ismeretekkel rendelkezünk: az égő cigarettában közel 4000 vegyület keletkezik.

A dohányfüst anyagai a füst gáz- és részecskefázisában találhatók:

- a gázfázis néhány összetevője: szén-monoxid, szén-dioxid, ammónia, hidrogén-cianid, kén-hidrogén;
- a szemcsés halmazállapotú közeg főbb alkotóelemei: víz, nikotin, kátrány, policiklikus aromás szén-hidrogének, aromás aminok, fémionok, radioaktív anyagok.

A dohányfüstben két füstfésülés nevesíthető:

- a *főfüst*: a cigaretta szívásakor beszívott füst;
- a *mellékfüst*: a cigaretta szívási szünetében képződő és közvetlenül a levegőbe kerülő füst (mindkét füstfésülés összetevői hasonlóak!);

– a mellékfüst a főfűsthöz képest nagyobb mennyiségben tartalmaz inger- és mérgező anyagokat, valamint rákkeltőket;

– a környezeti dohányfűst a mellékfűstből és a dohányzó által kilégzett, kifújt fűstből tevődik össze.

Ami a dohányzási szokások statisztikáját illeti erre vonatkozó hiteles erdélyi adatok nem állnak rendelkezésünkre (ez egy másik kutatási program témája lehetne), ezért a jelenség súlyosságát példázandó nyugat-európai és magyarországi adatokat mutatunk be az alábbiakban (a Magyar Egészségügyi Minisztérium adatai).

1. táblázat. *A magyarországi cigarettaforgalom alakulása (1960–1999).*

Kiemelt évek	Összforgalom (Md db)	Ebből filteres %
1960	15,3	14
1970	22,4	37
1980	27,4	79
1991	26,5	92,6
1999	~ 25,0	~ 100

2. táblázat. *Egy fő dohányzóra jutó cigarettamennyiség Magyarországon (1999).*

A lakosság száma	10 043 224
Cigarettaforgalom (becslés, Md db)	25,0
A népesség dohányzóinak becsült aránya	35 %
A népesség dohányzóinak becsült száma	3 515 128
Egy dohányzóra jutó cigarettamennyiség/év	7112
Egy dohányzóra jutó cigarettamennyiség/nap	19

3. táblázat. *Az egy fő 15 év feletti lakosra jutó cigarettafogyasztás alakulása a világ különböző országaiban (év/db) 1970–72. évek átlagában.*

1.	Kanada	3910
2.	Svájc	3700
3.	USA	3700
.		
.		
.		
13.	Magyarország	2940

1980–82. évek átlagában

1.	Kanada	3800
2.	USA	3560
3.	Ausztrália	3440
4.	Görögország	3440
5.	Japán	3430
6.	Lengyelország	3400
7.	Magyarország	3320

1990–92. évek átlagában

1.	Lengyelország	3620
2.	Görögország	3590
3.	Magyarország	3260
4.	Japán	3240
5.	Dél-Korea	3010
6.	Svájc	2910
7.	Izland	2860

4. táblázat. *A magyarországi dohányzók arányait jelző vizsgálati eredmények.*

A dohányzási magatartás, az érintettek köre	Dohányzási prevalencia	
	férfiak	nők
Felnőttek (1998)	44%	27%
Felnőttek (1999)		
rendszeresen dohányzók:	44,1%	21,1%
alkalomszerűen dohányzók:	9,0%	9,3%
Életkor szerinti dohányzási magatartás. Felnőttek (2000)		
18–24 évesek	48%	42%
25–29 évesek	37%	37%
30–39 évesek	46%	37%
40–49 évesek	50%	39%
50–59 évesek	43%	28%
60–69 évesek	22%	17%
70 év felett	9%	6%

Véleményünk szerint Erdélyben a helyzet ennél jóval súlyosabb lehet.

Az alábbiakban szemléltetjük azon betegségek által okozott halálozási arányokat, amelyeknek kialakulásában a dohányzásnak döntő kóroki szerepe ismert. (WHO adatok)

5. táblázat. *A halálozás mértéke a leggyakoribb halálokok szerint 1960, 1990–1999.*

a. Daganatos betegségek okozta halálozások száma.

Év	Férfi	Nő	Összesen
1960	8658	8732	17 390
.	.	.	.
.	.	.	.
1990	17 644	13 577	31 221
1991	18 023	13 713	31 736
1992	18 465	14 211	32 676
1993	18 218	14 323	32 541
1994	18 602	14 391	32 993
1995	18 664	14 601	33 265
1996	19 051	14 825	33 876
1997	19 144	14 693	33 837
1998	19 194	14 757	33 951
1999	19 227	15 028	34 255

b. Légzőrendszeri betegségek (idült hörghurut, tüdőtagulat, asztma bronchialis) okozta halálozások száma.

Év	Férfi	Nő	Összesen
1960	2158	1103	3261
.	.	.	.
.	.	.	.
1990	3181	1896	5077
1991	3040	1722	4762
1992	3201	1909	5110
1993	3345	1841	5186
1994	3155	1921	5076
1995	3042	1854	4896
1996	2789	1732	4521
1997	2532	1583	4115
1998	2363	1519	3882
1999	2719	1771	4490

c. Keringési rendszer betegségei (heveny szívinfarktus, ischaemiás szívbetegségek, a szívbetegségek egyéb formái, agyérbetegségek, érelmeszesedés, a keringési rendszer egyéb betegségei) okozta halálozások száma.

Év	Férfi	Nő	Összesen
1960	19 688	22 435	42 123
.	.	.	.
.	.	.	.
1990	34 066	35 628	69 694
1991	33 980	35 564	69 544
1992	34 301	35 788	70 089
1993	34 962	36 171	71 133
1994	33 318	35 289	68 607
1995	33 112	35 468	68 580
1996	32 700	36 481	69 181
1997	31 931	35 126	67 057
1998	32 056	34 870	66 926
1999	31 912	35 742	67 654

d. Életkor szerint standardizált, daganatos betegségek okozta halálozási arányok a világ különböző országaiban, 100 000 lakosra számítva.

	1994		1995		
1.	Magyarország	280,5	1.	Magyarország	280,9
2.	Skócia	237,8	2.	Skócia	236,3
3.	Lengyelország	213,7	3.	Szlovénia	215,8
4.	Szlovénia	211,2	4.	Lengyelország	215,4
5.	Hollandia	210,3	5.	Hollandia	206,9
6.	Egyesült Királyság	209,6	6.	Egyesült Királyság	206,5

Általában elmondható, hogy a dohányzás mintegy 25, életet veszélyeztető betegség vagy betegségecsoport okozója (Tur et alii 1992; Goodfield–Hume–Rowell 1990; Verdechia et alii 1995):

– a tüdő-, gége, a szájüreg, a nyelőcső és a hólyagrák egyik rizikófaktor a dohányzás;

– a dohányzók között gyakoriak az idült légúti betegségek;

– a dohányzás a szív és érrendszeri betegségek kockázati tényezője;

– a dohányzók között gyakori a fekélybetegség;

– a dohányfüstös környezet a nemdohányzók egészségét is veszélyezteti;

– a dohányzó férjek nemdohányzó feleségei között gyakoribb a tüdőrákos megbetegedés, mint a nemdohányzó férjek nemdohányzó feleségei körében;

– *a környezeti dohányfüst súlyosbítja a szívbetegek panaszait, növeli a szívinfarktus-halálozás kockázatát;*

– a dohányzó terhes veszélyezteti saját és a születendő gyermeke egészségét;

– a terhesség alatti dohányzás következményeként gyakoribb a magzati halálozás, vetélés, koraszülés és a szülés körüli halálozás;

– a terhesség alatti dohányzás a magzati fejlődés visszamaradását idézi elő. E káros hatás miatt kisebb lesz az újszülöttek testsúlya, testhossza, fej- és mellkőfogata;

– a szoptatás alatti dohányzás károsítja a csecsemő egészségét – az anyatej közvetíti a dohányfüst mérgeanyagait;

– a terhesség vagy szoptatás alatti dohányzás, valamint a dohányfüstös környezet hatása növeli a „csecsemőkori hirtelen halál” gyakoriságát;

– a terhesség alatti dohányzás a születendő gyermek értelmi fogyatékoságának lehet az okozója;

– a terhesség alatt dohányzók újszülöttei körében gyakran észlelhető légúti megbetegedés;

– az apa dohányzása növeli az utódok rákos megbetegedésének a kockázatát (a dohányzás miatt károsodott ondósejt átörökítheti a rákos megbetegedési hajlamot!);

– a dohányzó terhesek újszülöttei között gyakoribb a megnagyobbodott pajzsmirigy;

– a dohányzásnak szerepe van a szemtünetekkel járó pajzsmirigybetegség kialakulásában, a kórfolyamat súlyosbításában;

– a dohányzás impotenciát okozhat;

– a dohányzás hátrányos a fogamzásra;

– a dohányzó betegeknél az egyes gyógyszerek anyagcseréje a szervezetben gyorsabb, s a fokozott átalakulás következményeként hatékonyságuk mérsékeltebb, mint ez a nemdohányzók esetében észlelhető – általános az a megállapítás, hogy a dohányzók több gyógyszert fogyasztanak, mint a nemdohányzók;

– a mozgásszervi betegségek közül a combfej-pusztulás kialakulásában, valamint más több ízületet érintő idült folyamat „fellobbantásában”, ezen állapotok súlyosbításában a dohányzás szerepet játszik;

– a dohányzás oki tényezőként szerepel az ínygyulladás, s a fogágybetegség létrejöttében;

– az erős dohányzás az időskorú vakság egyik okozója;
– a dohányzás a csontritkulás, az osteoporosis egyik rizikófaktorának tekinthető;

– a dohányzás csökkenti a szervezet C, B-1, és B-6 vitamintartalmát.

A dohányzás okozta halálozás becsült arányai (WHO) azon országokban, ahol évtizedek óta általánosan elterjedt a dohányzás: a tüdőrák-halálozás 90–95%-áért, az összes rákhalálozás 30–35%-áért – kiemelten: a férfiak esetében 40–45%-áért –, az idült légúti betegségekben bekövetkező halálozás 80–85%-áért, a szív és érrendszeri halálozás 20–25%-áért a dohányzás okolható.

A környezeti dohányfüst (passzív dohányzás) egészségi következményei:

– a dohányfüsttel szennyezett környezeti levegő belégzésének számos kedvezőtlen következménye van a csecsemő- és gyermekkorban, így: gégegyulladás légcső- és hörghurut, tüdőgyulladás, asztmás panaszok rosszabbodása, különböző gyulladással járó elváltozások;

– a dohányzó szülők gyermekei körében gyakoribb a köhögés, köpetürítés, mint a nemdohányzó szülők gyermekeinek eseteiben;

– a dohányfüst a zárt helyiségek levegőszennyezettségének fő forrása, következmények: szemészeti és orrpanaszok: tüsszentés, orrfolyás, máskor orrdugulás, orrviszketés, fejfájás, torokfájás, rekedtség, szédülés, hányinger, köhögés, légzési nehézségek;

– a szívbetegségek, valamint a tüdő és orrüregi rákok okozta halálozás mértéke növekszik a passzív dohányzás következményeként;

– a környezeti dohányfüst fokozza a szívbeteg panaszait és növeli a szívinfarktushalálozás veszélyét;

– a férfiak otthoni dohányzása növeli a nemdohányzó feleségek tüdőrák-kockázatát;

– a nemdohányzó terhesek passzív dohányzása a magzat növekedését mérsékli. – A környezeti dohányfüsthatás a csecsemők körében növeli a „hirtelen halál” előfordulását.

A fentiek tükrében minden cardio-vascularis vonatkozású dohányzással kapcsolatos kutatás jelentős népegészségügyi fontosságú.

Az egyértelmű összefüggés a dohányzás (főleg a cigarettázás) az atherosclerosis, thromboangitis valamint a vasospasticus kórképek között évtizedek óta ismert (Adrichem et alii 1992; Mayhan et alii 1996; Mayhan–Patel 1997; Pellaton–Kubli–Feihl 2002).

A dohányzás hozzájárul az atherosclerosis folyamatának előrehaladásához és az ischaemiás tünetek megjelenéséhez. A Framingham Heart

Study szerint egyértelmű összefüggés van a claudicatio intermittens előfordulása és az elszívott cigaretták száma között (Kannel et alii 1976). Ugyanezen vizsgálat megállapítja, hogy a dohányzás a legfontosabb önálló rizikófaktor az obliteratív verőérbántalmakban, függetlenül azok etiológiájától. A claudicatio intermittens kétszer gyakoribb a dohányzó, mint a nemdohányzó populációban. Az érbetegek 73–90%-a dohányzik. A dohányzás nagymértékben befolyásolja ezen betegségek progresszióját is: míg a tovább dohányzók 11,6%-ának 5 éven belül amputálni kellett az érintett végtagját, a dohányzást abbahagyók esetében egyszer sem került sor e radikális műtetre (Juergens–Barker–Hines 1960).

A dohányfüst több komponense is szerepet játszik az atheroscleroticus folyamatokban az érösszehúzó faktorok, a zsírsavanyagcsere befolyásolása és a thrombogén hatások útján (Coffman–Javett 1963, Lampson 1935). A nikotin intravénás adagolása erős vasoconstrictiót okoz, de ez a hatás megjelenik már a garatnyálkahártyán át történő felszívódásnál vagy inhaláció esetében is (Larson 1960). A nikotin szimpatikus idegrendszert ingerlő hatása nagymértékben hozzájárul e folyamatokhoz (Roth–Schick 1958; Mayhan–Patel 1997). Egy másik fontos komponense a dohányfüstnek a szénmonoxid, mely jelentősen növeli az endothelium permeabilitását a koleszterin számára (Astrup Kjeldsen 1974). A dohányfüst növeli a szérum lipidszintet, befolyásolja a prosztaglandin anyagcserét, fokozza a vérlemezkék aggregabilitását és a trombóziskészséget.

A fiatal férfiak betegségeként számon tartott thromboangitis obliterans és a dohányzás között még evidensebb az összefüggés (McKusick 1962). Itt még kevésbé tisztázott mechanizmusok útján létrejövő, a dohányfüst különböző komponensei iránti túlérzékenység, valamint a vasospasmus érvényesül fokozott mértékben. Ezen betegeknél a dohányzás elhagyása látványosan javítja a betegség kimenetelét.

Mindezen ismeretek ellenére keveset tudunk a közvetlen dohányzást követő *mikrocirkulációs* válaszról, valamint a dohányzást abbahagyni nem tudó, krónikusan dohányzó érbetegek endothelialis diszfunkciójáról (Makita et alii 1996; Maurel et alii 1991; Pellaton 2002). Ilyen értelemben vizsgálataink *úttörő jellegűek*.

2. Célkitűzés

A fentebb vázolt gondolatmenet alapján vizsgálataink célja a *dohányzás és a mikrocirkuláció összefüggéseinek* beható tanulmányozása volt, az érkárosító mechanizmusok jobb megismerése céljából, különös tekintettel az endothel diszfunkcióra. (Mint ismeretes az endothel diszfunkció a legkorábban észlelt működésbeli zavar az érbetegségek kialakulásának folyamatában.) Tanulmányoztuk egyrészt a dohányzást közvetlenül követő akut mikrocirkulációs zavart, valamint a rendszeres (krónikus) dohányosok hajszáleres endothel diszfunkcióját egészséges dohányos, valamint érbetegek körében.

3. Anyag és módszer

Vizsgálatainkat *három csoportba* sorolható egyéneken végeztük el.

Az első a szív és érbetegségben nem szenvedő, *egészséges* csoport volt (I. csoport), amely önként jelentkező orvostanhallgatókból állt, szám szerint 35, ebből 19 nemdohányos (IA csoport) és 16 dohányos (IB csoport). A vizsgálatba bekerülő, önmagukat egészségesnek tartó egyének körében anamnéziszfelvétellel, klinikai vizsgálattal (inspekció, palpáció, auszkultáció), valamint nyugalmi EKG és CW Doppler elvégzésével a szív-érrendszeri betegségeket kizártuk.

A második, a Fontaine-féle beosztás II-es stádiumú *atherosclerotikus* obliteratív verőérbetegségben szenvedők csoportja (II. csoport), szám szerint összesen 32, melyből 17 nemdohányos (IIA csoport) és 15 dohányos (IIB csoport).

A harmadik a *thromboangitises* (Buerger-kór) betegek csoportja (III. csoport), szám szerint 28, ebből 14 nemdohányos (IIIA csoport) és 14 dohányos (IIIB csoport).

Mindhárom csoportban krónikusan dohányzónak értettük a több mint 10 cigaretta/nap elszívását, több mint 6 hónapja, nemdohányzónak pedig azokat az egyéneket, akik legalább 2 hónapja elhagyták a cigarettát, vagy sohasem dohányoztak. A nemdohányzó alcsoportok kontrollként szolgáltak.

Az érbetegek a marosvásárhelyi II. Belgyógyászati Klinika angiológiai profilú osztályára voltak beutalva 2001. decembere és 2002. augusztusa között. A betegek a besorolás kapcsán komplex angiológiai kivizsgáláson estek

át a betegség diagnózisa, etiológiája, klinikai stádiuma, valamint rizikóstatusuk felmérése érdekében. Ez felölelte a részletes anamnézist (személyi és családi), klinikai vizsgálatot (megtekintés, pulzusok tapintása, funkcionális tesztek, hallgatózás, zörejek keresése, mindkét oldali vérnyomásmérés a felkaron), laboratóriumi vizsgálatokat (vércukorszint, zsírtükör, fibrinogén stb.), valamint ultrahangos vizsgálatokat (Doppler-indexmeghatározás CW Dopplerrel, Duplex scan) és esetenként az invazív angiográfiát.

Ezt követően történt a *mikrocirkuláció* tanulmányozása *lézer-Doppler flowmeter* segítségével. Vizsgálatainkhoz az ADInstrumentns PowrLab200 lézer-Doppler flowmetert használtuk (a készüléket az Apáczai Közalapítvány támogatásával sikerült beszerezni). Ezt az új, in vivo technikát 1975-ben a Stern közölte, majd 1977-től Holloway és Watkins közleményei alapján terjedt el széles körben a klinikai vizsgálatokban (Makó et alii 2001). Az eljárás elméleti alapja a Doppler-elv: a mozgó vörösvértestekről visszaverődő lézertény frekvenciája megváltozik, ez a változás arányos a vizsgált szövetben mozgó vörösvértestek számával és mozgási sebességével. A leggyakrabban alkalmazott lézertényhullám-frekvencia 633 és 810 nm között van, ez kb. 1 mm² területen 1–1,5 mm mélyre hatol, így a bőr 1–1,5 mm³-ének keringését vizsgálja. Ebben a mélységben a nutritív kapillárisok illetve a termoregulátor söntök áramlása vizsgálható. A mért áramlás abszolút értékben nem fejezi ki a szövet áramlását, ezért nem beszélünk valódi flowértékekről, hanem a szakirodalom által elfogadott fluxról, amely a mikrocirkuláció relatív mérőszáma. A fluxértéket a készüléktípustól függően voltban, önkényesen elnevezett perfúziós egységben (PU) jelzik.

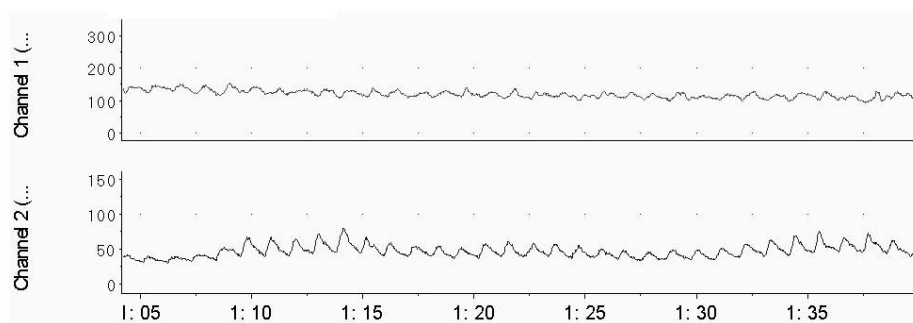
A nyugalmi áramlás. A bőr nyugalmi áramlásának meghatározó tényezője a bőrterület kapillárisűrűsége, illetve a nutritív és hőszabályzó kapillárisok aránya. Legnagyobb nyugalmi áramlás az ujjbegyeken és tenyéren regisztrálható. Egy másik fontos tényező a külső hőmérséklet, ezért fontos vizsgálatok során ennek a standardizálása. A mikrocirkulációt befolyásoló tényezőket a 6. táblázat tünteti fel.

Az alapáramlás-görbén két típusú hullám figyelhető meg. Az ún. *p* (pulzus) hullám, amely kis amplitúdójú és magas frekvenciájú, a szívfrekvenciával szinkron. A másik hullámjelenség az ún. *V* (vasomotion) hullám, nagy amplitúdójú és kis frekvenciájú (10/min), az érfalban található pacemaker-sejtek aktivitásának eredményeként jelenik meg. Az áramlás-változás az arteriolák, illetve a prekapilláris szfinkterek ritmikus kontrakciójával függ össze. Az utóbbi évek kutatásai alapján az endothel funkcióval kapcsolatos, az arteriolák és venulák kontrakciója megszűnik az endothel hiánya esetén.

6. táblázat. A bőr mikrocirkulációját befolyásoló tényezők.

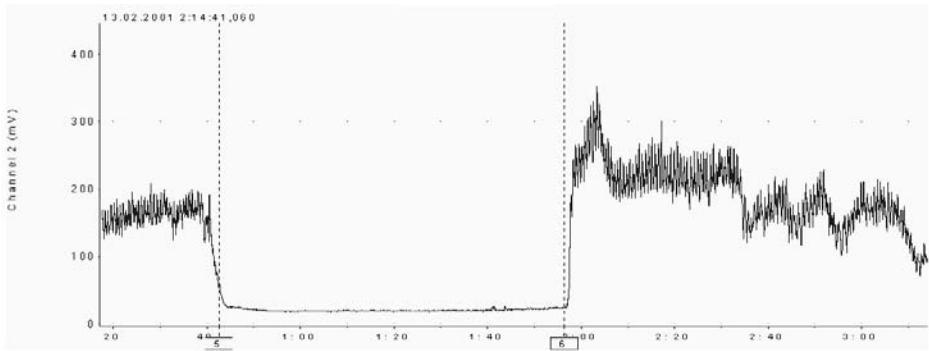
Befolyásoló tényező	Hatás mértéke
Életkor	Elenyésző
Nem	Nem befolyásol
Anatómiai elhelyezkedés	Jelentős
Testhelyzet	Jelentős
Fizikai aktivitás	Jelentős
Étkezés és gyógyszer	Jelentős
Hőmérséklet	Nagyon jelentős

Postocclusiv reaktív hyperaemia. A vizsgált végtagon szupraszisztolés nyomással artériás okklúziót hozunk létre 3-4 percre, ennek megszűnte után az áramlás azonnal meredeken emelkedik. Az egészséges teszt paraméterei: *peak flow (PF): >100%*, *time to peak flow (TPF): 4–10 sec.* A különböző angiopathiákban az áramlás (PF) lassan emelkedik, a csúcsidő nyúlik (TPF), a PF mértéke az obliteratív érbetegség súlyosságával, a TPF a klinikai tünetekkel korrelál, felhasználható az endothel diszfunkció felmérésére (FMD-flow mediated dilation) (Hashimoto 1994).



1. ábra. Nyugalmi áramlásgörbe: az alacsony amplitúdójú, magas frekvenciájú hullámok (*p*) a szívfrekvenciának felelnek meg, a magas amplitúdójú, alacsony frekvenciájú áramlásváltozás a vasomotion (saját anyag).

Az endothel diszfunkció vizsgálata: a lézer-Doppler áramlásmérés lehetőségét nyújt az iontoforézissel bőrbe juttatott anyagok mikrocirkulációra gyakorolt hatásának közvetlen mérésére is. Az iontoforézissel a bőr kis területére bejuttatott acetil-kolin vagy nitroprusszid-Na hatására lokális vasodilatatio jön létre, és a következményes áramlásnövekedés mérhető. Ily módon a vizsgálat lehetőségét nyújt az *endothelfüggő vasodilatatio* (= acetil-kolin okozta) és az *endothel-independens simaizom-relaxáció*



2. ábra. Postocclusiv reaktív hyperaemia teszt – normális áramlásgörbe (saját anyag).

(=nitroprusszid-Na okozta) vizsgálatára és összehasonlítására, szisztémás hatás kialakulása nélkül, noninvazív módon (Makita et alii 1996). Ehhez a vizsgálathoz a BTL-05 electrotherapy microprocessor control készüléket használtuk (az Apáczai Közalapítvány támogatásával).

A vizsgálatot mindhárom csoportba (I., II., III.) tartozó személyek esetében minimum 15 perces nyugalmi periódus után, standardizált körülmények között (fekvő helyzet, zajmentes környezet, 20 Celsius fok hőmérsékletű helyiség) végeztük el, meghatározva az *alapáramlást* (*basal flow – BF*) a felső végtag (FV) harmadik ujjának distalis ujjpercén, illetve az alsó végtag (AV) öregujján (érbetegség esetén a vizsgálatot az érintett végtagon is elvégeztük), majd a 3 perc szupraszisztolés artériás okklúziót (vérnyomásmérő mandzsetta) követően mértük a *reaktív hyperaemiát* (*RHE*). Az *endothel funkció* vizsgálatára az alkar volaris felszínén, a könyökhajlattól 3-5 cm-re helyezett elektródon keresztül transdermalisan iontoforézis módszerével először fiziológias sóoldatot (SF), majd 1%-os acetil-kolin oldatot (Ach – Sigma) és ezt követően 1%-os nitroprusszid-Na-oldatot (SNP – Sigma) jutattunk be, lézer-Doppler-fejjel vizsgálva az alkalmazás helyén fellépő alapáramlás-változást. A fiziológias sóoldat alkalmazása kontrollként szolgált az acetil-kolin okozta endothel-függő-, illetve a nitroprusszid-Na okozta simaizomfüggő (endotheltől független) vasodilatációhoz viszonyítva.

A dohányzás *akut hatásának* vizsgálatakor a nyugalmi vizsgálatot követően a dohányzó személy (egészséges IB., illetve beteg IIB., IIIB.) egymás után 2 füstsűrős cigarettát szívott el, majd maximum 10 percen belül lézer-Doppler flowmeterrel meghatároztuk ismételten a milivoltban standardizált alapáramlást alsó és felső végtagon egyaránt (a betegekénél

mindig az érintett végtagon is). Ezt követően elvégeztük újra a reaktív hyperaemiatesztet. Természetesen a nemdohányzó vagy már a dohányzásról leszokott páciens nem kértük fel cigarettára elszívására. Kontrollként a nemdohányzó vagy legalább két hónapja a dohányzásról leszokott egészséges és érbeteg egyének hasonló vizsgálati adatai szolgáltak.

A dohányzás *endothel diszfunkciót* okozó *krónikus hatását* az iontoforézis módszerével transzdermálisan bejuttatott acetil-kolinra és nitroprusszid-Na-ra adott mikrocirkulációs válasz alapján tanulmányoztuk, mely vizsgálatot valamennyi csoportban elvégeztük, a dohányosoknál (IB., IIB., IIIB. csoportok) természetesen a két cigaretta elszívása előtt. Kontrollként a nemdohányzó alcsoportok (IA., IIA., IIIA.) adatai szolgáltak. A beválasztott betegcsoportok egyéb cardiovascularis rizikótényező (vérnyomás, koleszterin, triglicerid, vércukor) szempontjából a csoportokon belül homogének voltak: az egészséges csoportban (IA., IB.) egyéb szív-érrendszeri rizikótényező nem volt, az atherosclerosisos betegeknel (IIA., IIB.) a vérnyomástartomány 145–160/95–105 Hgmm között volt, a szérum LDL-koleszterinszint 150–200mg%, a szérum trigliceridszint pedig 200–250mg% volt, a betegek éhhomei cukorértéke a normális tartományban található, krónikus kezelésük pedig csak reológiai és antiagregáns gyógyszerekből állt.

A Buerger-kóros csoportban (IIIA., IIIB.) a dohányzáson kívül nem volt jelen egyéb rizikótényező. Ily módon a dohányzó és nemdohányzó alcsoportok adatai között a statisztikailag szignifikáns különbségek a dohányzásnak tudhatók be.

Eredményeink statisztikai feldolgozása során a dohányos alcsoportokon belül a dohányzás előtti és utáni adatokat hasonlítottuk össze (akut hatás), illetve egyazon csoporton belüli alcsoportok eredményeit egymáshoz viszonyítottuk (krónikus hatás), a különbségek értékelése céljából szignifikanciatesztet végeztünk (Excel, Studentt teszt).

Tekintve, hogy vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy az alapáramlás értékei a csoportokon belül is nagy szórást mutattak (magas standard deviációs értékek), az eredmények összehasonlításához a reaktív hyperaemiateszt során fellépő százalékos alapáramlásnövekedést használtuk felső és alsó végtagon egyaránt $[(\text{posztokkluzív maximális áramlás} \times 100/\text{BF}) - 100]$. Endothel funkciós vizsgálatok adatainak összehasonlítására először kiszámoltuk a vazoaktívanyagok hatására fellépő százalékos áramláváltozást $[(\text{iontoforézis által előidézett maximális áramlás} \times 100/\text{BF}) - 100]$, majd bevezettünk egy arányítást az acetil-kolin által okozott százalékos áramláváltozás és a nitroprusszid által létrehozott

százalékos áramlásváltozás között, ezt elnevezve endothel diszfunkciós indexnek (EDI). Az egészséges nemdohányos csoportban ezt az értéket 1 fölöttinek találtuk, amely jelzi, hogy az acetil-kolin által kiváltott endothelfüggő vasodilatatio nem marad el a nitroprusszid okozta endotheltől független értágulattól. Ugyanakkor ha ez kisebb mint 1, az közvetve endothel diszfunkciót jelezhet.

A leírtakat a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat.

Csoportok	I.			II			III		
	IA	IB (FV, AV)		IIA	IIB (FV, AV)		IIIA	IIIB (FV, AV)	
	(FV, AV)	DE	DU	(FV, AV)	DE	DU	(FV, AV)	DE	DU
Akut hatás	–	RHE	RHE	–	RHE	RHE	–	RHE	RHE
Krónikus hatás	RHE	RHE		RHE	RHE		RHE	RHE	
	EDI	EDI		EDI	EDI		EDI	EDI	

DE – dohányzás előtt

DU – dohányzás után

RHE – reaktív hyperaemia

EDI – endothel diszfunkciós index

FV – felső végtag

AV – alsó végtag

4. Eredmények

A következőkben az eredmények értelmezése előtt táblázatokban tüntetjük fel a vizsgálatban részt vevő betegeink nemét, életkorát, valamint a mikrocirkulációs vizsgálatok ide vonatkozó számbeli adatait (lásd minden táblázat fölött a címszerű leírást).

8. táblázat. Az egészséges nemdohányzó csoport (IA).

Sorszám	Név	Nem	Életkor
1.	A. A.	N	22
2.	A. I.	F	21
3.	F. M.	N	26
4.	G. R.	N	25
5.	K. J.	N	26
6.	K. B.	F	22

7.	K. I.	N	20
8.	L. I.	F	22
9.	M. K.	N	26
10.	N. B.	F	24
11.	O. M.	F	23
12.	P. L.	F	21
13.	P. A.	F	26
14.	S. Z.	F	22
15.	SZ. K.	N	20
16.	M. L.	F	26
17.	B. P.	N	20
18.	SZ. M.	F	23
19.	D. I.	F	21

9. táblázat. *Az egészséges dohányzó csoport (IB).*

Sorszám	Név	Nem	Életkor
1.	A. O.	N	22
2.	B. E.	N	23
3.	H. Z.	F	24
4.	J. CS.	N	20
5.	L. ZS.	F	26
6.	N. A.	N	26
7.	NM. A.	N	25
8.	O. T.	N	22
9.	O. ZS.	F	26
10.	S. Z.	F	22
11.	B. ZS.	F	26
12.	B. E.	N	24
13.	F. E.	F	20
14.	B. L.	N	21
15.	SZ. K.	N	23
16.	D. O.	N	22

10. táblázat. *Atherosclerotikus obliteratív verőérbetegségben szenvedők csoportja, nem dohányosok (IIA).*

Sorszám	Név	Nem	Életkor
1.	A. Z.	F	54
2.	A. P.	F	61
3.	D. J.	F	58

4.	D. CS.	F	48
5.	E. Z.	F	54
6.	H. SZ.	F	52
7.	K. E.	F	60
8.	K. A.	F	56
9.	M. I.	F	52
10.	S. O.	F	62
11.	B. G.	F	53
12.	B. V.	N	58
13.	D. J.	F	63
14.	P. M.	N	60
15.	M. I.	F	48
16.	P. S.	F	52
17.	S. A.	F	55

11. táblázat. *Atherosclerotikus obliteratív verőérbetegségben szenvedők csoportja, dohányosok (IIB).*

Sorszám	Név	Nem	Életkor
1.	B. I.	F	62
2.	D. M.	F	53
3.	L. D.	F	50
4.	M. O.	F	62
5.	K. V.	F	64
6.	K. G.	F	51
7.	D. T.	F	52
8.	P. I.	F	56
9.	K. D.	F	53
10.	N. G.	F	63
11.	K. J.	N	52
12.	SZ. L.	F	56
13.	H. L.	F	58
14.	I. V.	F	54
15.	K. F.	F	58

12. táblázat. *Buerger-kóros betegek csoportja, nemdohányosok (IIIA).*

Sorszám	Név	Nem	Életkor
1.	C. M.	F	44
2.	G. I.	F	42
3.	J. D.	F	36

4.	V. V.	F	40
5.	B. J.	F	32
6.	C. S.	F	46
7.	B. S.	F	44
8.	G. L.	F	48
9.	M. J.	F	36
10.	D. M.	F	42
11.	M. I.	F	48
12.	C. M.	F	43
13.	C. C.	F	44
14.	SZ. GY.	F	47

13. táblázat. *Buerger-kóros betegek csoportja, dohányosok (IIIB).*

Sorszám	Név	Nem	Életkor
1.	B. V.	F	41
2.	B. J.	F	42
3.	T. CS.	F	36
4.	I. M.	N	35
5.	F. A.	F	39
6.	J. A.	F	41
7.	J. S.	F	44
8.	S. I.	F	46
9.	V. V.	F	39
10.	L. F.	F	38
11.	B. V. T.	F	36
12.	C. S.	F	40
13.	C. C.	F	44
14.	G. I. D.	F	47

14. táblázat. *A csoportok életkor és nem szerinti összesítése/megoszlása.*

Csoport	Átlagéletkor	Férfi (%)	Nő (%)
IA, 19	22,94	11 (57,8)	8 (42,1)
IB, 16	23,25	9 (56,2)	7 (43,7)
IIA, 17	55,64	15 (93,3)	2 (6,6)
IIB, 15	56,26	14 (93,3)	1 (6,6)
IIIA, 14	42,28	14 (100)	0
IIIB, 14	41,38	13 (92,8)	1 (7,14)

5.1. A dohányzás akut hatásának vizsgálati eredményei

15. táblázat. *Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések az egészséges, dohányos csoportban (IB), dohányzás előtt és után, felső vétagon.*

	FV-BF	FV-PF	%	FVD-BF	FVD-PF	%
1.	52	223	328,8462	73	150	105,4795
2.	336	533	58,63095	394	531	34,77157
3.	195	240	23,07692	278	403	44,96403
4.	102	280	174,5098	63	160	153,9683
5.	234	310	32,47863	432	582	34,72222
6.	206	396	92,23301	351	448	27,63533
7.	198	321	62,12121	216	383	77,31481
8.	156	309	98,07692	115	208	80,86957
9.	250	304	21,6	239	344	43,93305
10.	379	563	48,54881	359	451	25,62674
11.	128	241	88,28125	98	196	100
12.	101	199	97,0297	88	140	59,09091
13.	99	204	106,0606	80	152	90
14.	120	258	115	88	197	123,8636
15.	87	165	89,65517	66	147	122,7273
16.	156	289	85,25641	104	198	90,38462
Átlag	174,9375	295,3077	85,45012	176,8462	277,3846	79,24126
St dev	88,01383	107,8822	71,07927	128,7532	147,8612	37,90993

FV-BF – felső vétag, alapáramlás

FV-PF – felső vétag, csúcsáramlás

FVD-BF – felső vétag, dohányzás után, alapáramlás

FVD-PF – felső vétag, dohányzás után, csúcsáramlás

AV-BF – alsó vétag, alapáramlás

AV-PF – alsó vétag, csúcsáramlás

AVD-BF – alsó vétag, dohányzás után, alapáramlás

AVD-PF – alsó vétag, dohányzás után, csúcsáramlás

% – százalékos növekedés $[(\text{posztokkluzív maximális áramlás} \times 100/\text{BF}) - 100]$.

16. táblázat. *Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések az egészséges, dohányos csoportban (IB), dohányzás előtt és után alsó végtagon.*

	AV-BF	AV-PF	%	AVD-BF	AVD-PF	%
1.	78	128	64,10256	67	95	41,79104
2.	282	449	59,21986	224	394	75,89286
3.	113	159	40,70796	147	212	44,21769
4.	133	240	80,45113	65	105	61,53846
5.	176	292	65,90909	252	302	19,84127
6.	226	267	18,14159	215	331	53,95349
7.	190	287	51,05263	153	215	40,52288
8.	159	259	62,89308	94	131	39,3617
9.	100	161	61	111	184	65,76577
10.	435	595	36,78161	291	364	25,08591
11.	69	147	113,0435	56	101	80,35714
12.	58	147	153,4483	50	98	96
13.	68	144	111,7647	45	101	124,4444
14.	87	165	89,65517	65	120	84,61538
15.	80	149	86,25	62	103	66,12903
16.	98	188	91,83673	74	147	98,64865
Átlag	144,5385	233,9231	78,63288	117,9231	177,0769	65,86647
St dev	96,60089	123,4745	32,45259	78,22425	101,1921	27,76728

17. táblázat. *Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések az atherosclerotikus obliteratív verőérbetegségben szenvedők csoportjában, dohányosok (IIB), felső végtagon, dohányzás előtt és után.*

	FV-BF	PF	%	FVD-BF	FV-PF	%
1.	124	173	39,51613	123	162	31,70732
2.	134	229	70,89552	116	221	90,51724
3.	129	174	34,88372	173	213	23,12139
4.	243	404	66,25514	207	267	28,98551
5.	110	190	72,72727	99	154	55,55556
6.	87	150	72,41379	78	104	33,33333
7.	98	156	59,18367	80	132	65
8.	140	201	43,57143	102	152	49,01961
9.	172	258	50	110	183	66,36364
10.	133	202	51,8797	96	175	82,29167
11.	125	165	32	104	127	22,11538

12.	103	187	81,5534	88	110	25
13.	56	105	87,5	45	69	53,33333
14.	87	145	66,66667	75	121	61,33333
15.	125	202	61,6	109	165	51,37615
Sorszám	124,4	196,0667	59,37643	107	157	49,27023
St dev	41,31311	65,81942	16,34384	38,0561	49,01564	20,85102

18. táblázat. *Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések az atherosclerotikus obliteratív verőérbetegségben szenvedők csoportjában, dohányosok (IIB), alsó végtagon, dohányzás előtt és után.*

	AV-BF	AV-PF	%	AVD-BF	AVD-PF	%
1.	127	165	29,92126	167	180	7,784431
2.	128	201	57,03125	166	217	30,72289
3.	151	187	23,84106	165	187	13,33333
4.	160	227	41,875	145	162	11,72414
5.	87	140	60,91954	80	121	51,25
6.	84	120	42,85714	64	100	56,25
7.	95	113	18,94737	80	99	23,75
8.	101	125	23,76238	87	97	11,49425
9.	58	69	18,96552	49	59	20,40816
10.	69	88	27,53623	61	79	29,5082
11.	65	86	32,30769	60	81	35
12.	87	103	18,3908	77	98	27,27273
13.	88	107	21,59091	78	99	26,92308
14.	69	89	28,98551	61	78	27,86885
15.	65	90	38,46154	49	56	14,28571
Átlag	95,6	127,3333	32,35955	92,6	114,2	25,83839
St dev	30,90156	45,67372	12,96095	42,73609	47,49484	13,5495

19. táblázat. *Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések a Buerger-kóros betegek csoportjában, dohányosok (IIB), felső végtagon, dohányzás előtt és után.*

	FV-BF	PF	%	FVD-BF	FV-PF	%
1.	106	156	47,16981	96	107	11,45833
2.	148	189	27,7027	108	140	29,62963
3.	210	301	43,33333	156	181	16,02564
4.	201	304	51,24378	180	208	15,55556
5.	96	188	95,83333	70	88	25,71429

6.	124	200	61,29032	98	117	19,38776
7.	96	144	50	74	89	20,27027
8.	68	114	67,64706	52	85	63,46154
9.	80	92	15	57	69	21,05263
10.	89	117	31,46067	55	68	23,63636
11.	87	168	93,10345	69	89	28,98551
12.	68	137	101,4706	53	78	47,16981
13.	88	138	56,81818	58	88	51,72414
14.	107	159	48,59813	88	117	32,95455
Átlag	112	171,9286	56,47653	86,71429	108,8571	29,07329
St dev	43,23028	60,82112	24,82483	37,77835	40,15836	14,58525

20. táblázat. *Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések a Buerger-kóros betegek csoportjában, dohányosok (IIIB), alsó végtagon, dohányzás előtt és után.*

	AV-BF	AV-PF	%	AVD-BF	AVD-PF	%
1.	106	138	30,18868	98	110	12,2449
2.	142	187	31,69014	104	145	39,42308
3.	102	120	17,64706	92	107	16,30435
4.	107	160	49,53271	65	78	20
5.	90	147	63,33333	82	104	26,82927
6.	85	125	47,05882	55	80	45,45455
7.	80	125	56,25	52	85	63,46154
8.	68	99	45,58824	57	69	21,05263
9.	58	85	46,55172	43	56	30,23256
10.	78	102	30,76923	58	68	17,24138
11.	70	90	28,57143	39	48	23,07692
12.	68	87	27,94118	56	67	19,64286
13.	85	108	27,05882	79	92	16,4557
14.	54	69	27,77778	40	60	50
Átlag	85,21429	117,2857	37,85422	65,71429	83,5	28,67284
St dev	22,44733	31,41071	12,82286	20,81356	25,16446	14,68007

21. táblázat. Az akut dohányhatás eredményeinek összehasonlítása (átlagértékek, szignifikancia).

Csoport RHE	FV%	FVD-%	P	AV%	AVD-%	p
IB	85	79	0,18	78	65	0,17
IIB	59	49	0,08*	32	25	0,10*
IIIB	56	29	0,001*	37	28	0,05*

* $p < 0,1$ – szignifikanciahatár

5.2. A dohányzás krónikus hatásának vizsgálati eredményei

22. táblázat. Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések az egészséges, nemdohányos csoportban (IA), alsó és felső végtagon.

	FV-BF	FV-PF	%	AV-BF	AV-PF	%
1.	195	474	143,0769	53	257	384,9057
2.	61	168	175,4098	57	115	101,7544
3.	203	388	91,133	68	151	122,0588
4.	112	258	130,3571	70	124	77,14286
5.	81	193	138,2716	75	190	153,3333
6.	121	250	106,6116	120	199	65,83333
7.	96	244	154,1667	48	158	229,1667
8.	88	180	104,5455	102	268	162,7451
9.	124	256	106,4516	58	185	218,9655
10.	68	162	138,2353	72	178	147,2222
11.	24	58	141,6667	34	70	105,8824
12.	105	225	114,2857	102	205	100,9804
13.	100	192	92	87	198	127,5862
14.	88	188	113,6364	58	127	118,9655
15.	192	471	145,3125	37	87	135,1351
16.	89	171	92,13483	69	159	130,4348
17.	133	260	95,48872	123	193	56,91057
18.	178	563	216,2921	352	595	69,03409
19.	150	427	184,6667	103	208	101,9417
Által	117,6667	283,8889	132,8315	107,2222	204,6667	105,2079
St dev	48,91669	131,9995	34,635	68,78409	109,9909	75,57327

23. táblázat. Az endothel funkció vizsgálatának eredményei az egészséges, nemdohányzó csoportban (IA) – százalékos áramlásnövekedés.

	SF – %	ACH – %	SNP – %	EDI
1.	12,5	200	211,7647	0,944444
2.	8,928571	144,1176	135,0649	1,067025
3.	14,81481	277,7778	234,2105	1,186017
4.	6,25	109,434	105,7971	1,034376
5.	20,45455	226	217,8571	1,037377
6.	13,33333	111,8644	121,875	0,917862
7.	13,33333	113,3333	84,87395	1,335314
8.	7,692308	155	160	0,96875
9.	14,51613	144,7761	101,1236	1,431675
10.	1,25	88,76404	101,1236	0,877778
11.	27,27273	127,2727	115,625	1,100737
12.	6,796117	84,69388	86,79245	0,975821
13.	8,888889	150	131,8182	1,137931
14.	13,88889	232,5	222,7273	1,043878
15.	8,888889	230,9524	184,0909	1,254556
16.	10,44776	158,0247	148,8372	1,061728
17.	15,625	88,0597	86,11111	1,022629
18.	3,846154	154,1667	144,2623	1,068655
19.	7,692308	153,4884	125,5319	1,222704
Átlag	11,39051	155,275	143,1309	1,088908
St dev	5,81717	53,52179	47,77974	0,13976

SF% – százalékos áramlászó változás [(iontoforézis által előidézett maximális áramlás × 100/BF) – 100] fiziológias sódat alkalmazása után

ACH% – százalékos áramlászó változás [(iontoforézis által előidézett maximális áramlás × 100/BF) – 100] 1%-os acetyl-kolin alkalmazása után

SNP% – százalékos áramlászó változás [(iontoforézis által előidézett maximális áramlás × 100/BF) – 100] 1%-os nitroprusszid-Na alkalmazása után

EDI – endothel diszfunkciós index (ACH%/SNP%)

24. táblázat. Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések az egészséges, dohányos csoportban (IB), dohányzás előtt, felső és alsó végtagon.

	FV-BF	FV-PF	%	AV-BF	AV-PF	%
1.	52	223	328,8462	78	128	64,10256
2.	336	533	58,63095	282	449	59,21986
3.	195	240	23,07692	113	159	40,70796

4.	102	280	174,5098	133	240	80,45113
5.	234	310	32,47863	176	292	65,90909
6.	206	396	92,23301	226	267	18,14159
7.	198	321	62,12121	190	287	51,05263
8.	156	309	98,07692	159	259	62,89308
9.	250	304	21,6	100	161	61
10.	379	563	48,54881	435	595	36,78161
11.	128	241	88,28125	69	147	113,0435
12.	101	199	97,0297	58	147	153,4483
13.	99	204	106,0606	68	144	111,7647
14.	120	258	115	87	165	89,65517
15.	87	165	89,65517	80	149	86,25
16.	156	289	85,25641	98	188	91,83673
Átlag	174,9375	295,3077	85,45012	144,5385	233,9231	78,63288
St dev	88,01383	107,8822	71,07927	96,60089	123,4745	32,45259

25. táblázat. Az endothel funkció vizsgálatának eredményei az egészséges, dohányzó csoportban (IB) – százalékos áramlásnövekedés.

	SF – %	ACH – %	SNP – %	EDI
1.	19,60784	86,11111	341,0256	0,252506
2.	10,44776	80,19802	97,94239	0,818829
3.	0,862069	23,01587	38,16794	0,603016
4.	22,22222	54,54545	98,80952	0,552026
5.	13,48315	50	127,8846	0,390977
6.	9,090909	51,21951	31,66023	1,617787
7.	8,275862	51,5873	74	0,697126
8.	31,52174	52,12766	50,31847	1,035955
9.	13,51351	44,23077	193,5065	0,228575
10.	18,26923	51,74129	49,54955	1,044233
11.	8,888889	206,25	297,9592	0,692209
12.	16	223,0769	285,1852	0,782218
13.	19,04762	173,913	286,9565	0,606061
14.	8,333333	308,3333	305,1282	1,010504
15.	7,894737	145	224,3902	0,646196
16.	8,888889	115,2174	195,9184	0,588089
Átlag	14,26385	117,4802	170,8667	0,76092
St dev	7,136404	79,1912	106,5326	0,331433

26. táblázat. *Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések az atherosclerotikus obliteratív verőérbetegségben szenvedők csoportjában, nem dohányosok (IIA), felső és alsó végtagon.*

	FV-BF	PF	%	AV-BF	AV-PF	%
1.	61	183	200	52	115	121,1538
2.	109	233	113,7615	143	274	91,60839
3.	129	241	86,82171	50	79	58
4.	195	227	16,41026	37	43	16,21622
5.	137	173	26,27737	121	159	31,40496
6.	60	123	105	24	52	116,6667
7.	226	394	74,33628	111	210	89,18919
8.	116	164	41,37931	101	116	14,85149
9.	120	192	60	104	137	31,73077
10.	203	300	47,78325	170	259	52,35294
11.	361	410	13,57341	460	481	4,565217
12.	146	256	75,34247	106	200	88,67925
13.	120	169	40,83333	98	168	71,42857
14.	98	149	52,04082	68	99	45,58824
15.	101	199	97,0297	87	114	31,03448
16.	113	198	75,22124	78	147	88,46154
17.	98	162	65,30612	85	121	42,35294
Átlag	137,6111	216,7778	69,14934	109,1111	159,7222	57,87008
St dev	69,59657	78,76234	42,13773	92,16102	99,27896	33,94027

27. táblázat. *Az endothel funkció vizsgálatának eredményei az atherosclerotikus obliteratív verőérbetegségben szenvedők csoportjában, nem dohányosok (IIA) – százalékos áramlásnövekedés.*

	SF – %	ACH – %	SNP – %	EDI
1.	16,07143	41,17647	144,5946	0,284772
2.	3,092784	25,25253	29,3578	0,860164
3.	5,357143	25,80645	69,62025	0,370674
4.	4	52,54237	58,82353	0,89322
5.	10,71429	27,53623	35,71429	0,771014
6.	19,64286	56,89655	64,63415	0,880286
7.	11,66667	64,91228	71,66667	0,905753
8.	8,163265	40	91,11111	0,439024
9.	24,39024	100	149,4505	0,669118
10.	8,045977	34,28571	64,51613	0,531429
11.	0,653595	38,4	69,95708	0,548908

12.	11,36364	119,5652	154,1667	0,775558
13.	8,333333	48,71795	192,8571	0,252612
14.	11,53846	55,17241	180,6452	0,305419
15.	8,333333	70	169,2308	0,413636
16.	9,090909	48,57143	76,92308	0,631429
17.	16,66667	60	121,4286	0,494118
18.	10	48,48485	136,8421	0,354312
Átlag	10,39581	53,18447	104,53	0,576747
St dev	5,73	23,82	50,16	0,22

28. táblázat. *Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések az atherosclerotikus obliteratív verőérbetegségben szenvedők csoportjában, dohányosok (IIB), felső és alsó végtagon, dohányzás előtt.*

	FV-BF	PF	%	AV-BF	AV-PF	%
1.	124	173	39,51613	127	165	29,92126
2.	134	229	70,89552	128	201	57,03125
3.	129	174	34,88372	151	187	23,84106
4.	243	404	66,25514	160	227	41,875
5.	110	190	72,72727	87	140	60,91954
6.	87	150	72,41379	84	120	42,85714
7.	98	156	59,18367	95	113	18,94737
8.	140	201	43,57143	101	125	23,76238
9.	172	258	50	58	69	18,96552
10.	133	202	51,8797	69	88	27,53623
11.	125	165	32	65	86	32,30769
12.	103	187	81,5534	87	103	18,3908
13.	56	105	87,5	88	107	21,59091
14.	87	145	66,66667	69	89	28,98551
15.	125	202	61,6	65	90	38,46154
Sorszám	124,4	196,0667	59,37643	95,6	127,3333	32,35955
St dev	41,31311	65,81942	16,34384	30,90156	45,67372	12,96095

29. táblázat. Az endothel funkció vizsgálatának eredményei az atherosclerotikus obliteratív verőérbetegségben szenvedők csoportjában, dohányosok (IIB) – százalékos áramlásnövekedés.

	SF – %	ACH – %	SNP – %	EDI
1.	5,882353	36,58537	56,48855	0,64766
2.	3,409091	8,035714	67,08075	0,119792
3.	14,17323	18,12081	40,9396	0,442623
4.	6,766917	20,14388	57,04225	0,35314
5.	12	22,22222	71,42857	0,311111
6.	5	19,5122	78,57143	0,248337
7.	12,5	11,42857	111,1111	0,102857
8.	20	23,07692	96,2963	0,239645
9.	19,23077	41,37931	80,64516	0,513103
10.	13,33333	23,40426	54	0,433412
11.	16,27907	22,44898	50	0,44898
12.	18,18182	14,28571	17,94872	0,795918
13.	5,555556	34,21053	85,71429	0,399123
14.	12,82051	34,14634	60,46512	0,564728
15.	25,92593	41,93548	60	0,698925
Átlag	12,73724	24,72909	65,84879	0,42129
St dev	6,29898	10,21423	22,08867	0,195197

30. táblázat. Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések a Buerger-kóros betegek csoportjában, nem dohányosok (IIIA), felső és alsó végtagon.

	FV-BF	FV-PF	%	AV-BF	AV-PF	%
1.	116	186	60,34483	47	69	46,80851
2.	162	204	25,92593	196	246	25,5102
3.	248	370	49,19355	272	390	43,38235
4.	242	384	58,67769	118	172	45,76271
5.	112	198	76,78571	58	125	115,5172
6.	141	251	78,01418	98	147	50
7.	102	154	50,98039	68	123	80,88235
8.	68	114	67,64706	75	144	92
9.	87	112	28,73563	81	159	96,2963
10.	89	164	84,26966	108	151	39,81481
11.	95	189	98,94737	78	111	42,30769
12.	68	144	111,7647	76	168	121,0526
13.	99	165	66,66667	68	99	45,58824

14.	107	187	74,76636	88	103	17,04545
Átlag	124	201,5714	66,62284	102,2143	157,6429	61,56918
St dev	54,9974	79,61579	23,04835	58,51395	76,14798	31,92432

31. táblázat. Az endothel funkció vizsgálatának eredményei a Buerger-kóros betegek csoportjában, nemdohányosok (IIIA) – százalékos áramlásnövekedés.

	SF – %	ACH – %	SNP – %	EDI
1.	13,953490	86	135,41670	0,635077
2.	6,077348	29,23077	45,54974	0,641733
3.	6,635071	12,79621	31,81818	0,402167
4.	10,937500	47,85714	53,89610	0,887952
5.	4,347826	107,14290	93,33333	1,147959
6.	9,523810	43,75	74	0,591216
7.	13,636360	46,66667	66,66667	0,7
8.	11,111110	42,5	56,81818	0,748
9.	11,538460	106,25	196,96970	0,539423
10.	4,761905	26,08696	40	0,652174
11.	11,538460	45,45455	91,07143	0,499109
12.	9,259259	34,48276	62,90323	0,548187
13.	14,285710	72,5	135,71430	0,534211
14.	25	61,53846	97,67442	0,630037
Átlag	10,900450	54,44688	84,41657	0,654089
St dev	5,032654	27,83585	43,93977	0,177441

32. táblázat. Reaktív hyperaemiateszt értékei (mV), valamint az ezeknek megfelelő százalékos növekedések a Buerger-kóros betegek csoportjában, dohányosok (IIIB), felső és alsó végtagon, dohányzás előtt.

	FV-BF	PF	%	AV-BF	AV-PF	%
1.	106	156	47,16981	106	138	30,18868
2.	148	189	27,7027	142	187	31,69014
3.	210	301	43,33333	102	120	17,64706
4.	201	304	51,24378	107	160	49,53271
5.	96	188	95,83333	90	147	63,33333
6.	124	200	61,29032	85	125	47,05882
7.	96	144	50	80	125	56,25
8.	68	114	67,64706	68	99	45,58824
9.	80	92	15	58	85	46,55172
10.	89	117	31,46067	78	102	30,76923
11.	87	168	93,10345	70	90	28,57143

12.	68	137	101,4706	68	87	27,94118
13.	88	138	56,81818	85	108	27,05882
14.	107	159	48,59813	54	69	27,77778
Átlag	112	171,9286	56,47653	85,21429	117,2857	37,85422
St dev	43,23028	60,82112	24,82483	22,44733	31,41071	12,82286

33. táblázat. Az endothel funkció vizsgálatának eredményei a Buerger-kóros betegek csoportjában, dohányosok (IIIB) – százalékos áramlásnövekedés.

	SF-%	ACH – %	SNP – %	EDI
1.	7,142857	10,16949	47,45763	0,214286
2.	3,092784	9,183673	39,79592	0,230769
3.	7,142857	41,66667	63,33333	0,657895
4.	4	27,45098	67,92453	0,404139
5.	4,615385	18,18182	41,42857	0,438871
6.	19,64286	28,81356	51,6129	0,558263
7.	11,66667	25,39683	69,84127	0,363636
8.	8,163265	55,55556	68,96552	0,805556
9.	24,39024	38,09524	47,72727	0,798186
10.	3,571429	57,14286	60,34483	0,946939
11.	5,357143	13,11475	27,86885	0,470588
12.	11,36364	14,28571	31,37255	0,455357
13.	8,333333	66,66667	116,6667	0,571429
14.	11,53846	62,5	84,375	0,740741
Átlag	9,287208	33,44456	58,47963	0,571901
St dev	5,964294	19,55474	22,37261	0,212418

34. táblázat. A krónikus dohányhatás vizsgálati eredményeinek összehasonlítása (átlagértékek, szignifikancia).

	IA	IB	p	IIA	IIB	p	IIIA	IIIB	p
FV %	132	85	0,03*	69	59	0,19	66	56	0,14
AV %	105	78	0,001*	57	32	0,007*	61	37	0,009*
EDI	1,08	0,76	0,0008*	0,57	0,42	0,02*	0,65	0,57	0,08*

P<0,1 – szignifikanciahatár

5. Megbeszélés

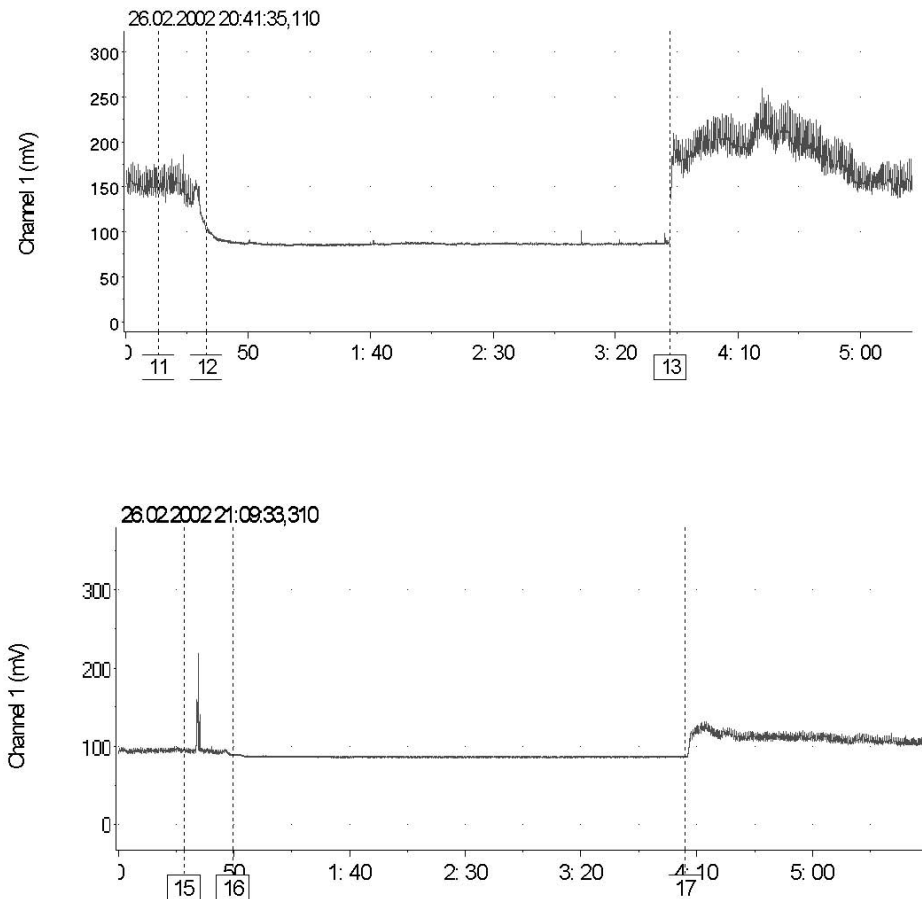
Dolgozatunkban a dohányzás mikrocirkulációra kifejtett hatását tanulmányoztuk, külön-külön vizsgálva közvetlenül a két cigaretta elszívását követő hajszáleres változásokat (akut hatás), valamint az idült dohányosok mikrocirkulációját (krónikus hatás). A vizsgálatokat lézer-Doppler áramlásmérő segítségével végeztük, standardizált körülmények között, három csoportba sorolva a tanulmányban részt vevő egyéneket. Az elsőben egészséges önkéntesek, a másodikban obliteratív atherosclerotikus érbetegek, a harmadikban Buerger-kóros betegek kerültek. Valamennyi csoport dohányos és nem dohányos alcsoportra oszlott. Az akut hatást természetesen csak a dohányos alcsoportokban vizsgáltuk. A provokációs tesztek (reaktív hyperaemia, endothel funkció) elvégeztük mind a felső, mind az alsó végtagon, mindig vizsgálva a beteg végtagot is.

A dohányzásnak a mikrocirkuláció dinamikájára kifejtett *akut* hatását az egészséges, atherosclerotikus, valamint Buerger-kóros betegek dohányzó alcsoportjánál vizsgáltuk (IB, IIB, IIIB), elvégezve először dohányzás előtt a reaktív hyperaemiasztet felső és alsó végtagon egyaránt, regisztrálva az áramlás százalékos postocclusiv-emelkedését (FV%, AV%). Ezután a vizsgált személyek önként elszívtak két füstsűrős cigarettát, majd maximum tíz percen belül elvégeztük ugyanazon végtagokon a reaktív hyperaemiasztet. A kapott postocclusiv százalékos emelkedés értékeit összehasonlítottuk a dohányzás előtt és után. Mint a táblázatokból kiolvasható, az egészségesek csoportjában sem az alsó sem a felső végtagokon nem volt tapasztalható szignifikáns dinamikacsökkenés, jól lehet az eredmények az általunk szignifikánsnak tekintett alsó határt súrolták (p 0,17, illetve p 0,18, szignifikáns $p < 0,1$ – lásd 21. táblázat), jelezve azért az enyhe áramlási rezerv romlást a dohányzást követően.

Az érbetegek csoportjában azonban mind az atherosclerotikus, mind a Buerger-kóros betegeknél statisztikailag szignifikáns különbség észlelhető a postocclusiv peak flow százalékos emelkedésének dohányzás előtti és utáni értékei között (lásd 21. táblázat), felső és alsó végtagokon egyaránt, jelezve a jóval csökkentebb áramlási tartalékot. Figyelemre méltó ennek generalizált volta, amely az endothel mint szervrendszer szintjén zajló mechanizmusokat sejtet, függetlenül az érbetegség etiológiájától.

A *krónikus* hatás megítélése céljából valamennyi alcsoportnál (IA., IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB) elvégeztük alsó és felső végtagon a reaktív hyperaemiasztet (a dohányosoknál természetesen a két cigaretta elszívása előtti értékeket vettük figyelembe), valamint az endothel funkciós tesztek,

melyeket a módszer leírásakor részleteztünk (fiziológias sóoldat, acetyl-kolin, nitroprusszid-Na transdermalis iontoforetikus áramoltatása). A teszt lényege, hogy az acetyl-kolin okozta vasodilatatio (melynek hatását a mikrocirkulációra lézer-Doppler áramlásmérővel detektálhatunk) csak akkor jön létre, ha az endothel funkciója ép. A kapott értékeket minden csoporton belül összehasonlítottuk a dohányos és nemdohányos alcsoportok között. A nitroprusszid-Na okozta értágulat az endotheltől független, a direkt simaizomhatás eredménye. Ha tehát a nitroprusszid-Na vasodilatatiót és következményes áramlásnövekedést okoz, de ez elmarad vagy jóval szereznyebb az acetyl-kolinra, akkor endothel diszfunkcióról beszélünk.

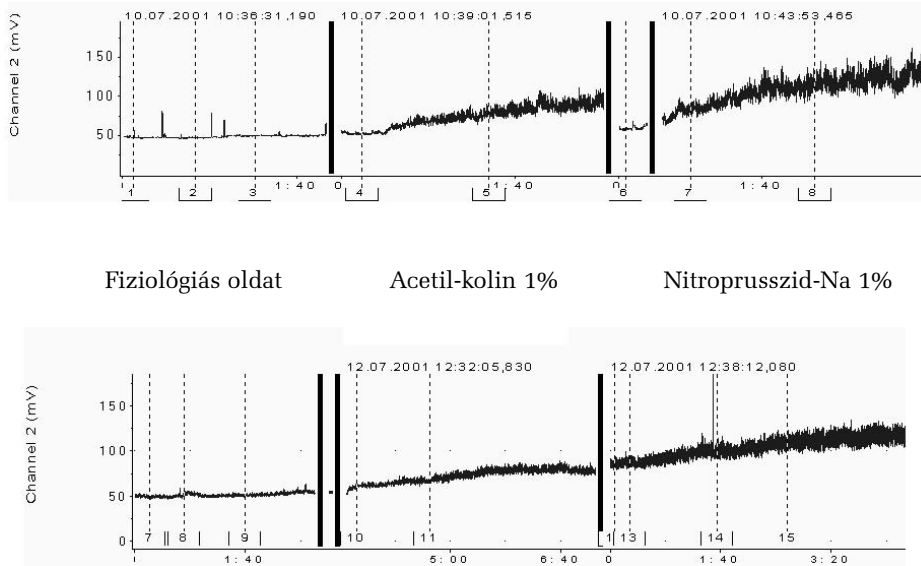


3. ábra. *Reaktív hyperaemiateszt dohányzás előtt (fent) és után (lent), betegnél (lézer-Doppler áramlésgörbék).*

Az endothel diszfunkció kvantifikálása végett bevezettünk egy arányt az acetil-kolin okozta százalékos áramlásnövekedés és a nitroprusszid-Na előidézte százalékos áramlásnövekedés között (EDI-endothel diszfunkciós index), melyet ép endothel funkció esetén $1 \pm 0,13$ -nak találtunk (egészséges nemdohányzó alcsoport). A fiziológias sóoldatot kontrollként használtuk.

Valamennyi klasszikus cardiovascularis rizikótényező (köztük az általunk vizsgált dohányzás is) első lépésben endothel diszfunkciót okozhat, amely további folyamatokat indukálva, végül morfológiai elváltozásokhoz vezet. Hangsúlyozzuk, hogy vizsgálati csoportjaink az egyéb cardio-vascularis rizikófaktorok szempontjából homogének voltak, így az alcsoportok csak a krónikus dohányzás szempontjából különböztek egymáson csoporton belül. Ily módon a kapott különbségek elsődlegesen a dohányzásnak tudhatók be.

Ami az vascularis rezervet, illetve a mikrocirkulációs dinamikát illeti, az egészséges dohányos alcsoportban (IB) a nemdohányoshoz képest (IA) a reaktív hyperaemiateszt szignifikánsan kisebb értékeket mutatott ki a felső végtagon (p 0,03 – lásd 34. táblázat), ez az egyértelmű különbség viszont elmaradt a beteg csoportokban (II, III, p 0,19, illetve p 0,14). Másfelől



4. ábra. Endothel funkció egészséges nemdohányos (fent) és egészséges dohányos (lent) egyéneknél (lézer-Doppler áramlásgörbék).

valamennyi vizsgált csoporton belül az alsó végtagok esetén a különbség statisztikailag szignifikáns volt a dohányzó és nem dohányzó alcsoportok között a dohányzók rovására (lásd 34. táblázat). Ezek az eredmények jelzik egyrészt a krónikus dohányzás mikrohemodinamikát károsító hatását már az egészségeseknél, de természetesen az érbetegeknél is, ugyanakkor a felső végtag esetén talán jobb adaptációs mechanizmust sejtetnek, amelyeket az általunk végzett korábbi klinikai vizsgálatok alátámasztani látszanak (Brassai A. 2001; Brassai Z. 2000; Puskás 2001).

Az endothel diszfunkciós index (EDI) valamennyi csoportban szignifikánsan kisebb volt a dohányzó alcsoportokban a nemdohányosokhoz képest (lásd 34. táblázat) bizonyítva az endothel diszfunkció korai jelenlétét egészséges dohányosoknál, valamint az endothel diszfunkció szignifikánsan fokozott mértékét perifériás érbántalmakban szenvedő és dohányzó betegeinknél. Nem mindegy tehát, hogy a beteg abbahagyja-e vagy sem a dohányzást!

6. Következtetések

1. Vizsgálatainkban érbetegeken a dohányzás akut hatására az aktuális áramlási tartalék szignifikáns romlását észleltük (csökkent mértékű postocclusiv hyperaemia) közvetlenül a dohányzást követően, felső és alsó végtagon egyaránt, az etiológiától (atherosclerosis, thromboangitis) függetlenül. Az egészségesek csoportjában sem az alsó sem a felső végtagokon nem volt tapasztalható lényeges dinamikus csökkenés, jóllehet az eredmények az általunk szignifikánsnak tekintett határt súrolták, jelezve egy enyhe áramlási rezerv romlását a dohányzást követően az érbetegségtől mentes egyéneknél is.

2. A krónikus dohányhatás következtében valamennyi csoporton belül az alsó végtagok szintjén szignifikánsan kisebb volt a dohányos alcsoportok postocclusiv hyperaemiájának mértéke. Ezek az eredmények jelzik a krónikus dohányzás mikrohemodinamikát károsító hatását már egészségeseknél is, de természetesen az érbetegeknél is. A felső végtagok esetén ez a károsodás nem volt ilyen kifejezett. A jelenséget – véleményünk szerint – a felső végtagi hajszáleres keringés jobb adaptációs készsége magyarázza. Ezt az általunk végzett korábbi klinikai vizsgálatok is alátámasztják.

3. Az endothel diszfunkciós index (EDI) valamennyi csoportban szignifikánsan kisebb volt a dohányzóknál a nem dohányosokhoz viszonyítva, bizonyítva az endothel diszfunkció korai megjelenését egészséges dohányosoknál, valamint ennek fokozottabb mértékét perifériás érbántalmakban szenvedő és továbbra is dohányzó betegeinknél. Prognosztikai szempontból nem mindegy tehát, hogy a beteg abbahagyja-e vagy sem a dohányzást!

4. Az alkalmazott lézer-Doppler áramlásmérés kiegészítve a iontoforézis módszerével standardizálható, nem invazív, ismételtető eljárás, amely haszonnal alkalmazható az endothel diszfunkció korai kórismézésére, valamint a mikrohemodinamika tanulmányozására.

7. Összefoglaló

A szív és érrendszeri betegségek képezik hazánkban (is) a fő halálozási okot, ezen belül az erdélyi magyarság még veszélyeztetetebb (genetikai és életmódbeli okok miatt). A legfontosabb rizikótényező a dohányzás. Jelen kísérleteinkben ennek az endothel funkcióra gyakorolt hatását vizsgáltuk a legmodernebbnek tartott mikrocirkulációt mérő műszer, a lézer-Doppler áramlásmérő segítségével. Eredményeink egyértelműen kimutatták mind a postocclusiós reactiv hyperaemia, mind az endothel diszfunkciós index kismértékű csökkenését két cigaretta elszívása után egészséges egyéneknél is, de ezen értékek az érszűkületes betegeknél voltak igazán jelentősen kisebbek ilyen körülmények között. A különbség nagyobb volt az alsó végtagi érintettségű betegeknél, mint felső végtagi lokalizáció esetén. A krónikus dohányzás utáni mérések hasonló (illetve még kisebb) eredményt mutattak.

SZAKIRODAKOM

ADRICHEM, L. N. et alii

1992 Acute effects of cigarette smoking on microcirculation of the thumb. *Br J Plast Surg* 45. 1. 9–11.

ASTRUP, P.–KJELDSEN, K.

1974 Carbon monoxide, smoking and atherosclerosis. *Med Clin N Am* 58. 323.

BRASSAI Attila et alii

2001 Haemodynamic and hemorheologic effects of fosinopril, valsartan and irbesartan on patients with obliterative arteriopathies of the lower limbs. *Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery* 3. 1. 71.

BRASSAI Zoltán et alii

2000 Haemorheologic treatment in chronic occlusive arterial disease of the lower limb. *Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery* 2. 1. 14–16.

COFFMAN, J. D.–JAVETT, S. L.

1963 Blood flow in the human calf during tobacco smoking. *Circulation* 28. 932.

GOODFIELD, M. J.–HUME, A.–ROWELL, N. R.

1990 The acute effects of cigarette smoking on cutaneous blood flow in smoking and non-smoking subjects with and without Raynaud phenomenon. *Br J Rheumatol* 29. 2. 89–91.

HASHIMOTO, H.

1994 Impaired microvascular vasodilator reserve in chronic cigarette smokers—a study of post-occlusive reactive hyperaemia in the human finger. *JPN Circ J* 58. 1. 29–33.

HAUSTEIN, K. O.

1999. Smoking, cardiovascular diseases and possibilities for treating nicotine dependence. *Wien Med Wochenschr* 149. 1. 19–24.

JUERGENS, J. L.–BARKER, N. W.–HINES, E. A.

1960 Arteriosclerosis obliterans: review of 250 case with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation* 21. 188.

KANNEL, W. B. et alii

1976 A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 38. 46.

LAMPSON, R. S.

1935 Quantitative state of vasoconstriction induced by smoking.
JAMA 104. 1963.

LARSON, P. S.

1960 Absorbtion of nicotine under various conditions of tobacco use.
Ann Ny Acad Sci 90. 31.

MAKITA, S. et alii

1996 Impired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thrombangiitis obliterans. *Circulation* 94. 9. Suppl. 11-5.

MAKÓ Katalin et alii

1999 Acute effects of vasoactive drugs evidenced with laser Doppler flowmetry. *Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery* 3. 1. 71.

MAUREL, A. et alii

1991 Cutaneous microvascular flow studied by laser-Doppler. A study of 100 healthy volunteers. *Presse Med* 20. 26. 1205-1209.

MAYHAN, W. G.-PATEL, K. P.

1997 Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol* 272. 5Pt2. H2337-2342.

MAYHAN, W. G. et alii

1996 Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol* 81. 5.

MCKUSICK, W. A. et alii

1962 Buerger s disease: a distinct clinical and pathological entity. *JAMA* 181. 5-12.

PELLATON, C.-KUBLI, S.-FEIHL, F.

2002 Blunted vasodilatory responses in the cutaneous microcirculation of cigarette smokers. *Am Heart J* 144. 2. 269-74.

PUSKÁS Attila et alii

2001 Upper extremity obstructive arteriopathies. *Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery*. 3. 1. 70.

ROTH, G. M.-SCHICK, R. M.

1958 Effect of smoking on the cardiovascular system of man. *Circulation*. 18. 177.

TUR, E. et alii

1992 Chronic and acute effects of cigarette smoking on skin blood flow. *Angiology* 43. 4. 328-335.

VERDECHIA, P. et alii

1995 Cigarette smoging, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 10. 1209-1215.

A KÖTET SZERZŐI

Brassai Attila Marosvásárhelyen született 1962-ben. Ugyanitt érettségizett 1980-ban, majd a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett diplomát 1987-ben. Kolozsváron, majd 1990-től Marosvásárhelyen volt gyakornok. 1991–92-ben ösztöndíjas Oxfordban, az University Department of Pharmacology-n. 1993-tól oktató a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Gyógyszertan Tanszékén, jelenleg adjunktus és a magyar nyelvű oktatási vonal vezetője. Az orvostudományok doktora (2000). Főbb kutatási területei a klinikai angiológia és a kísérletes neurovascularis ingerületátvitel. 2002. július-október ösztöndíjas az NIH-ben (Washington). Számos tudományos publikációja jelent meg Magyarországon, Romániában, Németországban és az AEÁ-ban. Tudományos előadásokat tartott szakterülete világ- és Európa-kongresszusain (Berlin, München, Firenze, Florida, Köln, Budapest). Egyetemi jegyzet társszerzője. Számos hazai és külföldi tudományos társaság tagja, a Keresztény Orvosok Szövetségének országos titkára 1993-tól. A BBC angliai televízió által szervezett általános műveltségi Európa-bajnokság második helyezettje (1992).

Domjanschitz László Marosvásárhelyen született 1973. október 29-én. A líceumot szülővárosában végezte 1992-ben, majd ugyanebben az évben elkezdte orvosi tanulmányait. 1997–1998 között a Marosvásárhelyi Magyar Diákszövetség alelnöke, 1998-ban főszerzője a Tudományos Diákköri Konferenciának. Ugyanezen évben szerzett diplomát a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. Egy évig szigorló orvos Marosvásárhelyen, majd 2000-től gyakornok az Élettan Tanszéken és ortopéd rezidens. Többször volt tanulmányúton a Budapesti Országos Traumatológiai Intézet Kézsebészeti Osztályán. A Magyar Kézsebészeti Társaság, a Worldwide Hungarian Medical Academy, a Magyar Egészségügyi Társaság és az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi Szakosztályának tagja. Főbb kutatási területe a kézsebészet, főleg annak angiológiai vonatkozásai. Több tudományos publikációja jelent meg rangos hazai és külföldi szaklapokban. 2002-ben elhunyt.

Fülöp Jenő 1965. október 16-án született Szászrégenben. A Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett diplomát 1991-ben. Még ebben az évben versenyvizsgával elnyerte az oktatói állást a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Anatómiai Karán. 1995-től a Marosvásárhelyi V-ös Belgyógyászati Klinikán dolgozik, 1998-ban szakvizsgázott sikeresen belgyógyászatból. 1999-ben versenyvizsgával átjött az Anatómiai Karról oktatónak a Marosvásárhelyi V-ös Belgyógyászatra. – Főbb kutatási területei a klinikai angiológia, doktori tézisét az alsó végtagi verőérbántalmakból írja. Számos tudományos dolgozata jelent meg Romániában. Államvizsgadolgozat-vezető. – Tagja a Romániai Angiológiai és Érsebészeti Társaságnak és a Central European Vascular Forumnak.

Gergely Zsolt 1976. június 2-án született Tenkén (Bihar megye). Tanulmányait a nagyváradi 11-es számú Általános Iskolában kezdte (1982–1990), majd a Mihai Eminescu Elméleti Líceumban folytatta 1990–1994 között. Orvosi oklevelet 2002-ben szerzett a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. Egyetemi hallgatóként rendszeres résztvevője volt a Tudományos Diákköri Konferenciáknak, az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi Szakosztályának a tagja.

Horváth Emőke Marosvásárhelyen született 1967. március 7-én. Tanulmányait a marosvásárhelyi 4-es számú Általános Iskolában kezdte, folytatva a marosvásárhelyi Unirea Természettudományi Líceumban. 1990–1996 között a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karának hallgatója. 1997–2001 között patológus rezidens orvos, majd patológus szakorvos és a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Morfopatológiai Tanszékének egyetemi gyakoronoka. 1997-től doktorandusz, 2003 márciusától egyetemi tanársegéd. – 1998-tól Prof. dr. Jung János irányításával a Marosvásárhelyi Megyei Kórház Kórbonctani és Kórszövettani Intézetének immunhisztokémiai laboratóriumában a rutin diagnosztika és a molekuláris medicina módszereinek gyakorlatba ültetésével foglalkozik. Több közlemény szerzője és társszerzője hazai és külföldi szaklapokban. Tagja az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi Szakosztályának, a Román Immunológiai Társaságnak, a Magyar Patológus Társaságnak, a Magyar Onkológusok Társaságának, valamint az IAP (International Academy of Pathology) magyar divíziójának.

Jung János 1940. április 4-én született Nagycsanádon (Temes megye). Orvosi oklevelet 1964-ben a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett. 1977-ben elnyerte az orvostudományok doktora tudományos fokozatot. A Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Patológiai Tanszékén fejtett ki szakmai és oktatói tevékenységet internként (1963–1965), gyakornokként (1969–1972), tanársegédként (1972–1977), adjunktusként (1977–1990), docensként, majd egyetemi tanárként. 1997 óta vezeti a Patológia Tanszékét és a Megyei Kórház Patológia osztályát. 203 közleménye jelent meg bel- és külföldi szaklapokban, 3 könyv és 9 egyetemi jegyzet szerzője, illetve társszerzője. Számos bel- és külföldi kongresszuson vett részt. Tagja a Román Morfológiai Társaságnak, a Magyar Patológus Társaságnak, a Magyar Onkológusok Társaságának, az International Academy of Pathology-nak. A Magyar Tudományos Akadémia Köztestületi tagja. Munkásságáért Gener-sich-díjban részesült (Budapest, 1993), és elnyerte a romániai Serviciul Credincios, gradul de ofițer érdemrendet (Bukarest, 2000). – A Bolyai Társaság alelnöke, a marosvásárhelyi Stúdium Alapítvány elnöke, az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi Szakosztályának választmányi tagja, az RMDSz Szövetségi Egyeztető tanácsának tagja. Két (hazai és nemzetközi) szaklap szerkesztőségi bizottságának tagja, valamint a Román Tanügyi Minisztérium kutatási programbizottságának tagja.

Kelemen Piroska Marosvásárhelyen született 1963-ban. Szülővárosában érettségizett a Bolyai Farkas Líceumban 1981-ben. A marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett diplomát 1987-ben. Temesváron, majd 1990-től Marosvásárhelyen volt gyakornok. 1990 őszétől belgyógyász alorvos, 1991-től egyetemi tanársegéd a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Belgyógyászati Tanszékén. 1995-től belgyógyász szakorvos, 2000-től belgyógyász főorvos. 1996-tól doktorándusz. Főbb kutatási területei: belgyógyászati angiológia, a diabétesz cardiovascularis szövődményei, haemostaseologia, haemorrhologia. Tagja a Magyar Belgyógyász Társaságnak, a Román Angiológiai és Érsebészeti Társaságnak, a Central European Vascular Forum-nak. Egyetemi jegyzet társszerzője. Több államvizsga-dolgozat irányítója. Publikációi helyi és országos szaklapokban jelentek meg.

Kun Imre 1942. augusztus 15-én született Nagyváradon. 1966-ban végezte a Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karát évfolyamelsőként. 1966–68 közt klinikai internként, 1968-tól húsz éven át a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Gyógyszertani Tanszékén tanársegédként, majd adjunktusként dolgozott. A klinikai integráció keretében a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikán al-, szak- majd főorvosként tevékenykedett. 1990 óta a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Endokrinológiai Tanszékén adjunktus, majd előadótanár (1998–2000), klinikavezető és diszciplinafőnök 1998-tól, majd 2001-től egyetemi tanár. Klinikai farmakológiát és sexológiát is tanít. 1977-től az orvostudományok doktora. Tudományos munkái közül említésre méltók a román, magyar és angol nyelven 1967-től megjelent szaktanulmányai, összesen 236 tudományos dolgozat, melyek közül 183 publikált (in extenso vagy in abstracto formájában), a *Gyógyszertani gyakorlati jegyzet* társszerzője (1988), a *Klinikai Endokrinológia* (egyetemi előadások, 1997) szerzője. 2000-ben nagyterjedelmű szakkönyve jelent meg *Klinikai Endocrinologia* címmel az Erdélyi Múzeum-Egyesület gondozásában. Posztgraduális ösztöndíjak, tanulmányutak segítették a naprakész tudományos tájékozódásban (pl. Budapest, 1991, 1993, 1994, 1997, 1998); ugyanezt szolgálta a számos tudományos kongresszuson, konferencián, szimpozionon való következetes részvétel, itthon és külföldön. Több tudományos és társadalmi szervezet rendes vagy vezetőségi tagja, így a Román Endokrinológiai Társaság, a Román Pszichoneuro-endokrinológiai Társaság, a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság, a Nemzetközi Endokrinológiai Társaság, az Európai Neurokémiai Társaság, az Európai Neuroendokrinológiai Egyesület, az EFES, illetve az EME, a MET, a KEOSZ s az RMKDP tagja. 2000-től a Magyar Tudományos Akadémia Köztestületének is tagja.

Lőrinczi Zoltán 1964. március 17-én született Marosvásárhelyen. Közpiskoláit szülővárosában végezte 1982-ben. Egyetemi tanulmányait a Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Orvosi Karán folytatta, majd 1990-ben orvosdoktorrá avatták. Rövid kórházi gyakorlat után egy éven keresztül az Oxfordi Egyetemen Somogyi Péter professzor irányításával neurobiológiai kutatásokat végzett. Hazatérte után, 1993-tól a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Anatómiai Tanszékén gyakornok, 1994-től tanársegéd, 2001-től adjunktus. 1999-ben megvédte a hippocampus belső neuronköreit tárgyaló disszertációját, amellyel elnyerte az orvostudományok doktora címet. 2000-től idegsebész

alorvos a Marosvásárhelyi Megyei Klinikai Kórházban. Jelenlegi kutatási területe a neurobiológia, összpontosítva a központi idegrendszer sejtani felépítésére és vérellátására. Az egyetemi oktatásban a fej és a nyak, valamint az idegrendszer anatómiájának tárgykörében dolgozik. Több itthon és külföldön megjelent tudományos dolgozat fő- vagy társszerzője.

Makó Katalin 1972. február 10-én született Kézdivásárhelyen. A Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett diplomát 1996-ban. 1997-től belgyógyász rezidens a marosvásárhelyi II. számú Belgyógyászat Klinikán. 2000 nyarától egyetemi tanársegéd, 1999-től doktorandusz, 2002-től belgyógyász szakorvos. 1999–2000 között a budapesti Szent Imre-kórházban és a Szív- és Érsebészeti Klinikán angiológiai továbbképzésen vett részt, és kutatómunkát folytatott a Magyar Tudományos Akadémia Kísérletes Orvosi Kutatóintézetben. 1999-től belgyógyászatot tanít a marosvásárhelyi Református Diakonisszaképzőben. Kutatási területe a belgyógyászati angiológia. Tagja a Central European Vascular Forumnak, a Román Angiológiai és Érsebészeti Társaságnak, a Magyar Egészségügyi Társaságnak, a Magyar Belgyógyász Társaságnak. Eddig 40 tudományos közleményben volt elsőszerző vagy társszerző.

Nagy Előd Marosvásárhelyen született 1967-ben. Ugyanitt érettségizett 1985-ben, majd a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett diplomát 1992-ben. Ez évtől Marosvásárhelyen volt gyakornok. 1992–1993-ban ösztöndíjas a Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Biokémiai Kutatóintézetében. 1998-tól labor diagnosztikai szakorvos. 2002-től oktató a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Klinikai Biokémia Tanszékén, jelenleg adjunktus és a magyar nyelvű oktatási vonal vezetője. Az orvostudományok doktora (2001). Fő kutatási területe a klinikai immunológia. Számos tudományos publikációja jelent meg hazai és külföldi szaklapokban. Több hazai és külföldi tudományos társaság tagja.

Pávai Zoltán 1966-ban született. Orvosi oklevelet 1991-ben a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett. 1998-ban elnyerte az orvostudományok doktora tudományos fokozatot. A Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Anatómia és Fejlődéstan Tanszékén fejtett ki szakmai és oktatói tevékenységet gyakornokként (1992–1995), tanársegédként (1995–1999), adjunktusként (1999–2003), jelenleg egyetemi előadótanár és a Megyei

Kórház Patológia osztályának patológus szakorvosa. Több közleménye jelent meg bel- és külföldi szaklapokban. Egyetemi jegyzetek szerzője illetve társszerzője. Számos bel- és külföldi kongresszuson vett részt, több külföldi ösztöndíjpályázat nyertese. Tagja a Romániai Anatómusok Társaságának, a Magyar Patológus Társaságnak, a Magyar Onkológusok Társaságának, az International Academy of Pathology-nak

Puskás Attila 1967. április 9-én született Marosvásárhelyen. A Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán végzett 1992-ben. Ugyanazon év őszén sikeresen vizsgázott Bukarestben, elnyervén a belgyógyászati „intern” státust a marosvásárhelyi I. számú Belgyógyászati Klinikán. 1993 őszén az említett státus megszűntével hivatalból mint elsőéves belgyógyász rezidens kezdhetette el ötéves képzését ugyanott. 1996 nyaratól versenyvizsgával a II. számú Belgyógyászati Klinika tanársegéde. 1997-től doktorandusz, 1998-tól belgyógyász szakorvos. 2001-ben általános ultrahangos kompetenciát szerzett. 2002-től Budapesten belgyógyászati angiológia szakképesítésen vett részt. 1992-től 1999-ig élettant tanított a marosvásárhelyi Református Diakonisszaképzőben. 2003-tól az orvostudományok doktora. Kutatási területe tágabb értelemben a belgyógyászati angiológia, szűkebb értelemben a felső végtag verőeres betegségei. Több külföldi továbbképzésen vett részt. Tagja a magyarországi Angiológiai és Érsebészeti Társaságnak, a Central European Vascular Forum-nak, a Román Angiológiai és Érsebészeti Társaságnak, a Magyar Egészségügyi Társaságnak, az Erdélyi Múzeum-Egyesület választmányának, a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem szenátusának és kari tanácsának. Elsőszerzőként vagy társszerzőként 40 tudományos közleményben szerepelt, valamint egy könyv meg egy egyetemi jegyzet társszerzője.

Sebe Attila Marosvásárhelyen született 1976-ban. 1994-ben érettségizett az Al. Papiu Ilarian középiskolában, majd orvosi tanulmányait a Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán végezte 1996–2002 között. 2002-től a budapesti Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának PhD hallgatója, kutatói munkáját a Semmelweis Egyetem Kórélettani Intézetében végzi. 2003 júniusától a GenoID Kft. biotechnológiai cég tudományos munkatársa. Több tudományos cikk szerzője. Főbb kutatási területei: intracelluláris jelátvitel, vesefibrózis, géntechnológia.

Szántó Zsuzsanna Marosvásárhelyen született 1971. május 23-án. 1989-ben érettségizett a Marosvásárhelyi Unirea Líceumban. 1998-ban sikeresen felvételizett a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetemre. Jelenleg V. éves orvostanhallgató az Általános Orvosi Karon. A 2001/2002-es tanévtől az Endokrinológia Tanszék szakkörének tagjaként folytat tudományos kutatómunkát. 1998-tól a Marosvásárhelyi Magyar Diákszövetség, 2001-től az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi Szakosztályának tagja. 2002-ben magyarországi továbbképzésen vett részt. Négy előadott, illetve kivonatos formában megjelent szakdolgozata van.

Török Imola Marosvásárhelyen született 1965-ben. Ugyanitt érettségizett 1984-ben, majd a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett diplomát 1991-ben. 1991-től Marosvásárhelyen volt gyakornok. 1993-tól oktató a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Belgyógyászat Tanszékén. 2000-től belgyógyász főorvos, 2002-től gasztroenterológiai szakvizsgával is rendelkezik. Az orvostudományok doktora (2001). Főbb kutatási területei a klinikai gasztroenterológia, hepatológia. 1996 február–májusában ösztöndíjas SOTE Budapest. Számos tudományos publikációja jelent meg hazai és külföldi szaklapokban. Tudományos előadásokat tartott szakterülete világ és Európa-kongresszusain. Számos hazai és külföldi tudományos társaság tagja.

ABSTRACTS

PUSKÁS Attila–KELEMEN Piroska–MAKÓ Katalin–FÜLÖP Jenő
**HAEMODYNAMIC, RHEOLOGIC AND MICROCIRCULATORY
ASSESSMENT IN BUERGER'S DISEASE AND SCLERODERMIA**

This study deals with a complex angiological approach in Buerger's disease and systemic sclerosis. First we assess the macrovascular bed using Doppler instrument and angiography. Then the haemorheological and cardiovascular risk factors are discussed. Next we analyse the microcirculation and the endothelial function by laser Doppler flowmetry and iontophoresis. The results are compared between the two clinical entities. Our diagnostical approach is useful to describe the site, the nature of vascular involvement present in both diseases, to determine the clinical severity and prognosis, as well as to find pathological cornerstones with therapeutical perspectives.

LÓRINCZI Zoltán

**THE STRUCTURE OF THE ARTERIAL SYSTEM FROM THE BASE
OF THE BRAIN AND ITS ROLE IN THE REGULATION OF
BLOOD FLOW IN NORMAL AND PATHOLOGIC CONDITIONS.**

The morphological pattern of the arterial system of the brain fundamentally defines the amount, the distribution and the direction of the passing blood. Its first, vertical segment is built up by the four great arteries penetrating into the skull. The second level is made up by the anastomoses located in the horizontal plane. The third level is represented by the vertically directed outflow. The components of this system exhibit an exceedingly large variability. The modelling of the arterial system only can give reliable results by taking into account the relationships of the circulation and the experimental data. The bloodflow is newtonian and it functions according to the Hagen-Poiseuille law, but even slight changes in the stream can cause turbulences. In physiological conditions the arterial network of the central nervous system reacts very good to an additional load. If in the case of an occlusion changes occur in the pressure, the direction and the speed of the blood circulation, the arterial

system of the brain can adapt in no manner. The morphologic, haemodynamic and pathologic data match very well in the cases of certain morpho-functional patterns. Based on their features, one can not make a clear difference between the normal and the adapted, nor between the adapted and pathologic systems.

BRASSAI Attila–**DOMJÁNSCHITZ László István**
**EFFECTS OF SOME VASOACTIVE DRUGS
IN BUERGER'S DISEASE AND SCLERODERMIA**

The aim of our study was to examine the efficacy and potency of some vasoactive drugs (alprostadil, dextran 70 and pentoxifyllin) regarding the skin microcirculation in patients with Buerger's disease (located usually on the lower limbs) and sclerodermia (affecting the upper limbs) using the laser Doppler flowmeter technique.

Their acute effect was studied through the time of the first drug infusion, and the improvement in the skin circulation was evidenced by the increase of the basal flow. To see their chronic effects, we followed the changes in a few parameters of the laser Doppler: basal flow, peak flow and time to peak flow after reactive hyperaemia and vasomotion (in sclerodermia we also studied the cold test). These measurements were performed before and after 10 days of treatment (with one infusion per day). The results clearly demonstrated the improvement in every parameter mentioned above after the 3 drugs. It is important to point out that this improvement was significantly higher in the ischaemic limbs, so some way of blood flow redistribution had to be present. Comparing the drugs showed that Alprostadil was the best (we have used it only in Buerger's disease), followed in order by dextran 70 and pentoxifyllin.

Our conclusion is that the laser Doppler flowmetry is a modern, reliable and objective method regarding the cutaneous circulation (thus important for the prognostic in cases of obliterative arteriopathies) and the drugs used by us all proved their efficacy.

NAGY Előd–KELEMEN Piroska–FÜLÖP Jenő–TÖRÖK Imola
**INCIDENCE AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF OCCLUSIVE ARTERIOPATHIES IN TRANSYLVANIA**

Our research project aims to analyze the relationship between the clinical (ethiology, stage), investigational (angiographic lesions) and biological features of peripheral arteriopathies. The cross-sectional study focuses on patients hospitalized between February-June 2002 at the IInd Clinics of Internal Medicine, University of Medicine Târgu-Mureş. 4 disease groups have been included:

- peripheral arteriosclerosis
- diabetic arteriopathy
- thrombangeitis obliterans
- systemic autoimmune vasculitis,

parallelly a healthy blood donor group has been investigated.

Investigation of lipid risk factors showed a significantly higher total serum cholesterole in atherosclerosis, diabetes and thrombangeitis, than in vasculitis cases and healthy controls. Roughly half of the atherosclerosis cases had high total cholesterole and /or triglicerids associated with low HDL-cholesterole, while this ratio in the diabetes group was only about 1/5. Among the factors influencing serum cholesterole, we could highlight ischaemic heart disease, smoking and fatty diet.

Previous studies have already dealt with the correlation of the anti-cholesterole IgG antibodies with various forms and stages of atherosclerosis-based disease.

We found that atherosclerosis patients had much higher titers of anti-cholesterole IgG than controls and diabetes patients. No correlation has been registered between anti-cholesterole antibodies and serum cholesterole (total or HDL), but we found a direct relationship between these antibodies and the average/maximum stenosis grade demonstrated by angiography. Plasma homocystein, which proved to be an independent vascular risk factor, showed higher values in atherosclerosis and diabetes cases, than in the other groups. C-reactive protein values were the highest in peripheral atherosclerosis, being placed in the vascular risk range even after eliminating the cases with gangrene (stage IV). These values proved the presence of chronic vascular injury, correlating also with higher ranges of fibrinogen concentration.

In conclusion, we have to mention that cumulation of biological and behavioural risc factors can often be present in peripheral atherosclerosis

and diabetic arteriopathy., which share many common pathogenic features. The humoral risk factors of thrombangeitis obliterans and systemic vasculitis are more difficult to define.

JUNG János–HORVÁTH Emőke–PÁVAI Zoltán–
GERGELY Zsolt–SEBE Attila

**EXPRESSION OF C-ERBB2 ONCOPROTEIN AND MDR1
(MULTIDRUG RESISTANCE) PROTEIN IN INVASIVE BREAST
CARCINOMA**

The subject of our study were 372 breast carcinoma cases, of which 298 have been investigated through a complete tumor marker profile recommended by specialty guidelines. In addition to the routinely applied markers we performed immunohistochemistry to determine the expression of HER-2 in the most important subtypes of invasive breast cancer and MDR1 at patients who underwent chemotherapy. Tumor marker expressions have been analyzed by referring the results to classical prognostic indexes, like the NPI, to regional lymph node status, to the presence of hormone receptors (ER, PR) and other markers of proliferative capacity and aggressivity.

A number of genetic alterations lead to malfunction of normal regulatory genes, to the accumulation of oncoproteins which indicate an increased aggressivity and proliferative capacity. In breast cancer, HER-2 and MDR1 expression is correlated with an unfavourable prognosis.

By our findings, HER-2 expression does not correlate with the presence of hormone receptors and the expression of proliferation markers (p53, Ki-67) in NOS type invasive ductal carcinomas, even if HER-2 expression is overt in ER –/PR – cases associated with strong expression of Ki-67 and p53.

Invasive lobular carcinomas show significant reverse statistical correlation between estrogen receptor –ER- and Ki-67 expression. In this tumor subtype, hormone receptors appear more frequently than in mixed invasive carcinoma, which expresses frequently HER-2 at the level of ductal component and is more frequently p53 and Ki-67 positive than invasive lobular carcinoma.

Among the classical prognostic factors we have to highlight the importance of tumor size and lymph vessel invasion which correlates with regional lymph node involvement. 71,4% of invasive lobular carci-

nomas with lymphonodular metastases show tumor cell invasion in lymph vessels.

MDR1 expression is much stronger in infiltrative and mixed lobular carcinomas in comparison with infiltrative ductal types.

We can conclude the following: HER-2 expression level correlates with histological type of the tumor. The amount of this protein increases in infiltrative ductal carcinoma, rather than in infiltrative lobular carcinomas with a relatively favourable outcome. We have not found significant correlation between hormone receptors and HER-2 oncoprotein, which means that the latter is an independent marker of prognostics and prediction of therapeutic response.

KUN Imre–SZÁNTÓ Zsuzsanna

THE FREQUENCY OF HYPOTHYROIDISM AND ITS COMPLICATIONS IN MUREŞ COUNTY (BASED PRIMARILY ON THE DATA OF OUT PATIENTS AND IN PATIENTS OF THE ENDOCRINOLOGY CLINIC OF MUREŞ)

We determined the incidence of hypothyroidism and its complications in Mureş county, in accordance with age. The *neonatal screening* made on the 1409 newborns showed hypothyroidism at 6%, which can be explained primarily by moderate iodine deficiency of this county, and only rarely with a permanent congenital hypothyroidism. In such cases must initiate immediately T4-replacement treatment (usually in dose of 12.5 (g/day), followed by repeated controls, in order to prevent the (mostly neurological) complications. We conclude that the permanent neonatal screening for hypothyroidism – made in developed countries since decades – must be introduced in our country as well.

The majority of hypothyroidism in *childhood* (80%) were primary forms due to iodine deficiency. The secondary forms developed usually because of polytope hypopituitarism. The more frequent (30–35%) complications were psychomotor and neurological disturbances (mental retardation) and dwarfism.

The hypothyroidism in *adults* (between 19-65 years of age) represented 16-18% of the endocrine out- and in-patients. Its major causes were: thyroid ablation and autoimmune thyroiditis. We observed moderate forms in 2/3 of cases, the remaining part being divided equally between subclinical and severe forms. Complications appeared at 78% of the adult hypothyroid in-patients: cardiovascular disorders (55%), neurological

and psychological disturbances (23%, mostly depression and anxiety), hyperprolactinemia with its consequences. Dyslipidemia already appears at the subclinical forms. In the *elderly* (after 65 years of age) the middle forms of hypothyroidism dominate, having a similar etiology and distribution as the preceding group of age, but with much more cardiovascular complications. For the early detection of the disease at this group of age might be necessary the screening.

The hypothyroidism – mainly subclinical – detected by screening of 329 *pregnant* women, induced maternal and fetal complications such as preeclampsia, forced abortion, premature birth. For their prevention is necessary iodine profilaxis (and T₄ in cases of hypothyroidism) for each pregnant woman.

BRASSAI Attila–MAKÓ Katalin–PUSKÁS Attila
**SMOKING AND VASCULAR DISEASES IN TRANSYLVANIA:
MICROCIRCULATORY STUDY**

Cardio-vascular problems represent the major cause of mortality in Romania. Due to their lifestyle and genetic background, the Hungarian community is even more endangered. The main risk factor is smoking. In our experiments we have studied the effects of smoking on the endothelial function using the best method regarding microcirculation: laser Doppler flowmetry. Even the smoking of one single cigarette reduced the postocclusive reactive hyperemia and the endothel dysfunction index on healthy volunteers, but this reduction was much more significant in patients with obstructive arterial disease. Those with the affection on their lower limbs produced lower results than patients with the illness localised on their upper limbs. The results were even worse in patients with chronic smoking habits.

REZUMATE

PUSKÁS Attila–KELEMEN Piroska–MAKÓ Katalin–FÜLÖP Jenő
**STUDII HEMODINAMICE, REOLOGICE ȘI
MICROCIRCULATORII LA PACIENȚI CU BOALA BUERGER
ȘI SCLERODERMIE**

În acest studiu am realizat o evaluare angiologică complexă la pacienți cu boala Buerger și sclerodermie. Pe primul plan am analizat macrovasculatura cu ajutorul aparatului Doppler și efectuând angiografia. În al doilea rând s-au determinat parametrii hemoreologici și s-a studiat factorii de risc cardiovasculari. Ca ultimă treaptă au fost evaluate microcirculația respectiv funcțiile endoteliilor capilare cu ajutorul aparatului laser Doppler și cu metoda iontophoretică. Rezultatele au fost comparate între cele două grupe de afecțiuni. Metodologia aplicată se anunță a fi utilă în caracterizarea afecțiunilor vasculare prezente în ambele afecțiuni, în aprecierea severității bolii și a prognosticului, respectiv în dorința de a găsi puncte fiziopatologice cheie în perspectiva unei terapii eficiente.

LŐRINCZI Zoltán

**STRUCTURA SISTEMULUI ARTERIAL DE LA BAZA
CREIERULUI ȘI ROLUL SĂU REGULATOR DE DEBIT SANGUIN
ÎN CONDIȚII NORMALE ȘI PATOLOGICE.**

Conformația sistemului arterial al bazei creierului definește în mod fundamental cantitatea, distribuția și direcția sângelui vehiculat. Prim segment, cel vertical este reprezentat de cele patru artere mari care pătrund în cavitatea craniului. Al doilea nivel este dat de anastomozele formate în planul orizontal. Al treilea nivel este alcătuit de segmentul de ieșire vertical. Componentele sistemului arată o variabilitate mare. Modelarea sistemului arterial poate da rezultate fiabile numai prin considerarea relațiilor de circulație a sângelui și a datelor experimentale. Circulația sângelui este newtoniană și decurge conform legii lui Hagen și Poiseuille, dar schimbări mici pot cauza turbulențe. În condiții fiziologice rețeaua arterială a sistemului nervos central reacționează foarte bine la o supraîncărcare. Dacă în cazul unei ocluzii apar modificări în

presiunea, direcția și viteza circulației sângelui, sistemul arterial al creierului nu se adaptează în orice măsură. Datele morfologice, hemodinamice și patologice se corelează foarte bine în cazul unui model dat. Conform trăsăturilor, nu se poate face distincție între variantele normală și adaptată, și, respectiv între cea adaptată și patologică.

BRASSAI Attila–DOMJÁNSCHITZ László István

STUDIUL EFECTELOR UNOR MEDICAMENTE VAZOACTIVE ÎN BOALA BUERGER ȘI ÎN SCLERODERMIE

În cadrul acestei cercetări am studiat efectul unor farmaci (alprostadil, dextran 70 și pentoxifilina) asupra microcirculației cutanate cu ajutorul aparatului laser Doppler flowmeter la pacienți cu boala Buerger (care afectează mai ales membrele inferioare) sau cu sclerodermie (specific membrelor superioare).

Efectul acut a fost urmărit în timpul primei perfuzii, determinându-se modificarea fluxului de bază. În cazul efectului numit cronic s-a urmărit înainte și după terminarea unei cure de 10 zile. Aici s-a urmărit modificarea fluxului de bază de la vasomotion, modificările parametrilor peak flow și time to peak flow, în testul de hiperemie reactivă, iar la sclerodermici am efectuat și testul la rece. Rezultatele la toți acești parametri au indicat că toate cele trei medicamente au îmbunătățit în măsură statistic semnificativă circulația acrală, chiar și în cazul efectului acut. Trebuie menționat faptul că această îmbunătățire a fost mult mai evidentă pe membrele ischemice, deci a avut loc și o redistribuție sanguină pozitivă.

Dintre cele trei medicamente cel mai eficient s-a dovedit a fi Alprostadilul (administrat numai la cei cu boala Buerger), urmat de dextran 70 și pentoxifilină.

Concluzia noastră este că laser Doppler flowmeter este o metodă modernă și obiectivă în ce privește circulația cutanată, atât de importantă la regiuni ischemice apărute datorită arteriopatiilor obliterante, iar farmaciile folosiți și-au dovedit o eficacitate destul de mare în acest sens.

NAGY Előd–KELEMEN Piroska–FÜLÖP Jenő–TÖRÖK Imola
**INCIDENȚA ȘI PARTICULARITĂȚILE BIOLOGICE ALE
ARTERIOPATIILOR OBLITERANTE ÎN TRANSILVANIA**

Acest program de cercetare s-a ocupat cu studiul corelațiilor între unele aspecte clinice (etiologie, stadiu), paraclinice (leziuni angiografice) și de laborator al arteriopatiilor obliterante periferice în cazuistica de 5 luni al Clinicii Medicale II, U.M.F. Tg. Mureș. Lotul studiat a cuprins 4 grupe de boli:

- ateroscleroză obliterantă
 - angiopatie diabetică
 - tromboangită obliterantă
 - vasculită sistemică cu afectarea membrului inferior,
- care s-au studiat în paralel cu un lot control alcătuit din donatori de sânge sănătoși.

Studiind prezența dislipidemiilor în aceste afecțiuni, am depistat creșteri patologice ale colesterolului total și/sau al trigliceridelor respectiv scăderea HDL-colesterolului care s-au regăsit aproape la jumătatea cazurilor cu diabet zaharat, respectiv la aproximativ 1/5 din bolnavii cu ateroscleroză obliterantă.

Câteva studii anterioare s-au concentrat asupra corelațiilor anticorpilor anti-colesterol IgG cu diferite forme și stadii ale afecțiunilor aterosclerotice, totuși, încă nu s-a elucidat rolul acestor anticorpi în patogenia aterosclerozei. În cazuistica noastră am evidențiat un titru semnificativ mai crescut al anti-colesterol IgG în grupa cu ateroscleroză, decât în cea cu diabet zaharat. Concentrația anticorpilor anti-colesterol nu s-a putut corela cu cantitatea colesterolului seric, am reușit să depistăm, însă, o corelație semnificativă cu gradul mediu și maxim sumat al stenozelor arteriale. Investigând concentrația homocisteinei din plasmă, am înregistrat valori crescute (conform datelor din literatura de specialitate) la grupele cu ateroscleroză și diabet zaharat, nu și la grupele cu tromboangită și vasculită sistemică. Homocisteina s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru ateroscleroză și diabet, neputând fi corelat cu alți parametri clinici sau paraclinici. Proteina C-reactivă a arătat nivele crescute, în grupa bolnavilor cu ateroscleroză obliterantă; valorile medii ale PCR au rămas în domeniul de risc cardiovascular și după eliminarea cazurilor cu gangrenă, indicând prezența injuriei microvasculare. La aterosclerotici și diabetici, s-au înregistrat și concentrații crescute de fibrinogen, în concordanță cu creșterea cantității PCR serice.

Pe baza rezultatelor obținute putem concluda, că în ateroscleroza obliterantă și angiopatia diabetică (care au multe elemente comune în patogenie) se pot asocia mai mulți factori de risc umorali și legați de modul de viață; această constatare nu este valabilă pentru trombangită și vasculita sistemică periferică (ceea ce indică și patogenia diferită), afecțiuni în care factorii de risc biologici sunt mai greu de definit.

JUNG János–HORVÁTH Emőke–PÁVAI Zoltán–
GERGELY Zsolt–SEBE Attila

EXPRESIA ONCOPROTEINEI C-ERBB2 ȘI MDR1 (MULTIDRUG RESISTANCE) ÎN CARCINOAMELE INVAZIVE MAMARE

Studiul nostru cuprinde o cazuistică alcătuită din 372 de carcinoame mamare, dintre care 298 de cazuri au fost completate cu determinarea markerilor tumorali recomandați de literatura de specialitate sub forma unui panel complet. Paralel cu determinarea factorilor de prognostici deja considerați clasici, în 151 de cazuri am efectuat determinarea oncogenei HER-2 în subtipurile cele mai importante ale carcinoamelor invazive, respectiv a proteinei MDR1 în cazurile supuse chimioterapiei (51 cazuri). Expresia acestor factori de prognostic am analizat în oglinda factorilor de prognostic clasici (NPI), căutând corelații cu starea nodulilor limfatici regionali, cu statusul receptorilor hormonal (ER, PR) respectiv cu alți factori de proliferare și de agresivitate ce determină evoluția procesului tumoral.

Anumite modificări genetice, perturbarea funcțiilor normale a unor gene reglatoare în procesele tumorale conduce la acumularea unor oncoproteine a căror prezență indică capacitatea proliferativă crescută și agresivitatea tumorii. În carcinomul mamar expresia oncoproteinei codificată de protooncogenă HER-2, și produsul genei MDR1 corelează cu prognostic nefavorabil, fiind considerate markeri predictivi și de prognostic.

Conform rezultatelor obținute, expresia oncoproteinei HER-2 nu corelează cu prezența receptorilor hormonal (ER) respectiv cu factori de proliferare și de invazivitate (p53, Ki67) în carcinoame ductale invazive de tip NOS, cu toate că expresia HER-2 predomină în cazurile caracterizate prin PR-/ER- asociate cu expresia intensă a proteinelor Ki67 și p53.

Studiul carcinoamelor invazive lobulare arată corelații statistice semnificative între expresia receptorilor estrogenici (ER) și a proteinei Ki67, expresia proteinei fiind scăzută în cazurile intens pozitive pentru ER.

Expresia receptorilor hormonală în acest subtip histologic este crescută față de carcinoamele invazive mixte, care exprimă HER-2 predominant la nivelul componentei invazive ductale, receptorii hormonală și predomină la nivelul componentei lobulare, iar pozitivitatea factorilor de proliferare (p53 și p53) este semnificativ mai mare față de carcinoame invazive lobulare.

Dintre factorii de prognostici clasici trebuie să scoatem în evidență importanța dimensiunii tumorii și a prezenței invaziei în vase limfatice ce prezintă corelație cu interesarea tumorală a nodulilor limfatici regionali. 71,41% a carcinoamelor lobulare invazive cu metastaze limfonodulare prezintă invazie tumorală în vase limfatice.

Rezultatele expresiei produsului genei MDR1 arată predominanța acestui factor predictiv în carcinoamele infiltrative lobulare și cele mixte față de carcinoame infiltrative ductale de tip clasic.

În oglinda rezultatelor studiului nostru comparativ expresia oncogenei HER-2 corelează cu tipul histologic al tumorii. În carcinoamele infiltrative ductale cu prognostic rezervat crește cantitatea proteinei, față de subtipurile histologice cu prognostic relativ favorabil de carcinom infiltrativ lobular. Nu am găsit rezultate statistice semnificative între expresia oncoproteinei și statusul receptorilor steroizi în tumorile cercetate, fapt ce sugerează că oncoproteina HER-2 este un factor prognostic și predictiv independent, în sine capabil să determine dignitatea tumorii și răspunsul la diferite metode terapeutice.

KUN Imre–SZÁNTÓ Zsuzsanna

FRECVENȚA HIPOTIROIDIEI ȘI A COMPLICAȚIILOR SALE PE TERITORIUL JUDEȚULUI MUREȘ (BAZATĂ ÎN PRIMUL RÂND PE CAZUISTICA AMBULATORIULUI ȘI A CLINICII DE ENDOCRINOLOGIE MUREȘ)

Am urmărit incidența hipotiroidiei și a complicațiilor sale în județul Mureș, pe categorii de vârstă. Prin *screeningul* efectuat la 1409 *nou-născuți* am depistat hipotiroidie cu o incidență de 6%, explicată în primul rând prin deficitul mediu de iod din acest județ, și mai puțin printr-o hipotiroidie congenitală permanentă. În astfel de cazuri trebuie inițiat imediat un tratament cu T₄ (de obicei în doză de 12,5 (g/zi) și urmărit prin controale periodice, pentru prevenirea complicațiilor (în special celor central nervoase). Conchidem, că este necesară introducerea unui *screening* permanent pentru depistarea hipotiroidiei la nou-născut, măsură practică de decenii în țările mai dezvoltate.

Majoritatea hipotiroidiilor *la copil* (80%) a fost determinată de forme primare. Formele secundare s-au datorat în primul rând unor insuficiențe hipofizare politope. Complicații mai frecvente (30-35%): tulburări psihomotorii și mintale (până la retard mental), nanism tiroidian.

Hipotiroidia la *adult* (între 19-65 ani) a constituit 16-18% a bolnavilor endocrini tratați ambulator, resp. internați. Cauzele majore: tratament ablativ tiroidian și tiroidite autoimune. 2/3 din cazuri au fost forme medii, iar restul a cuprins forme subclinice și grave, în proporții egale. Complicații au fost prezente la 78% din hipotiroidienii internați, astfel: determinări cardiovasculare (55%), nervoase și psihice (23%, mai ales depresie și anxietate), hiperprolactinemie cu consecințele sale. Dislipidemia a apărut deja în formele subclinice. La *vârstnici* (peste 65 ani) am întâlnit mai ales hipotiroidii de gravitate medie, cu etiologie și repartizări similare cu grupa de vârstă precedentă, dar cu complicații cardiovasculare mult mai frecvente. La această categorie de vârstă se discută necesitatea screeningului pentru diagnosticarea precoce a bolii.

Hipotiroidia – în majoritate forme subclinice – depistată prin *screening* la 329 *gravide* (cu o incidență de aprox. 10%) a dus la complicații materne și fetale, ca disgravidie, avort iminent, naștere prematură. Pentru prevenirea acestora se impune profilaxia iodată (în caz de hipotiroidie și T₄) la toate gravidele.

BRASSAI Attila–MAKÓ Katalin–PUSKÁS Attila
**FUMATUL ȘI BOLILE VASCULARE ÎN TRANSILVANIA:
STUDII MICROCIRCULATORII**

Bolile cardio-vasculare reprezintă principala cauză a mortalității și în țara noastră, iar comunitatea maghiară este și mai periclitată (datorită modului de viață și a cauzelor genetice). Principalul factor de risc este fumatul. Experimentele noastre au studiat efectul acesteia la funcția endotheliului cu cel mai modern aparat pentru examinarea microcirculației: laser Doppler flowmeter. Conform rezultatelor, chiar după o țigară scade puțin hiperemia reactivă postoclusională și indexul disfuncției endotheliale chiar și la voluntari sănătoși, dar această diminuare devine foarte evidentă la arteriopați. Cei cu localizarea bolii pe membrele inferioare au avut rezultate mai slabe decât acei pacienți care aveau afectate membrele superioare. Rezultatele au fost asemănătoare (chiar mai diminuate) și după tabagism cronic.

A SAPIENTIA KÖNYVEK SOROZAT KÖTETEI

Megjelent:

1. TONK MÁRTON–VERESS KÁROLY (SZERK.)
Értelmezés és alkalmazás. Hermeneutikai és alkalmazott filozófiai vizsgálódások. 2002.
2. PETHŐ ÁGNES (SZERK.)
Képvitelek. Tanulmányok az intermedialitás tárgyköréből. 2002.
3. NAGY LÁSZLÓ
Numerikus és közelítő módszerek az atomfizikában. 2002.
4. EGYED EMESE (SZERK.)
Theátrumi Könyvecske. Színházi zsebkönyvek és szerepük a régió színházi kultúrájában. 2002.
5. VORZSÁK MAGDOLNA–KOVÁCS LICINIU ALEXANDRU
Mikroökonómiai kislexikon. 2002.
6. KÖLLŐ GÁBOR (SZERK.)
Műszaki szaktanulmányok. 2002.
7. SZENKOVITS FERENC–MAKÓ ZOLTÁN–CSILLIK IHARKA–BÁLINT ATTILA
Mechanikai rendszerek számítógépes modellezése. 2002.
- 8–10. TÁNCZOS VILMOS–TÖKÉS GYÖNGYVÉR (SZERK.)
Tizenkét év. Összefoglaló tanulmányok az erdélyi magyar tudományos kutatások 1990–2001 közötti eredményeiről. I–III. 2002.
11. SORBÁN ANGELLA (SZERK.)
Szociológiai tanulmányok erdélyi fiatalokról. 2002.
12. GÁBOR CSILLA–SELYEM ZSUZSA (SZERK.)
Kegyesség, kultusz, távolítás.
Irodalomtudományi tanulmányok. 2002.
13. SALAT LEVENTE (SZERK.)
Kínlódni ebben az országban...? Ankét a romániai magyarság megmaradásának szellemi feltételeiről. 2002.
14. NÉMETI JÁNOS–MOLNÁR ZSOLT
A tell telepek elterjedése a Nagykárolyi-síkságon és az Ér völgyében. 2002.

15. NAGY LÁSZLÓ (SZERK.)
Tanulmányok a természettudományok tárgyköréből. 2002.
16. BOCSKAY ISTVÁN–MATEKOVITS GYÖRGY–SZÉKELY MELINDA–
KOVÁCS-KURUC J. SZABOLCS
Magyar–román–angol fogorvosi szakszótár. 2003.

Előkészületben:

PETHŐ ÁGNES (SZERK.)

A mozgókép kontextusai, médium- és művészetközi kapcsolatai

KISS ISTVÁN

Erodált talajok enzimológiája

NAGY LÁSZLÓ (SZERK.)

Korszerű kísérleti és elméleti fizikatanulmányok

UJVÁROSI LUJZA (SZERK.)

Erdély folyóinak természeti állapota. Kémiai és ökológiai
vízminősítés a rekonstrukció megalapozására

BIRTALAN ÁKOS

Románia és Kelet-Közép-Európa piacainak kapcsolata

Scientia Kiadó

400112 Kolozsvár (Cluj-Napoca)

Mátyás király (Matei Corvin) u. 4. sz.

Tel./fax: +40-264-593694

E-mail: kpi@kpi.sapientia.ro

Korrektúra:

M. Kovács Emma

Tördelés:

Lineart Kft.

Tipográfia:

Könczey Elemér

Készült a T3 Kiadó nyomdájában

300 példányban, 16,5 nyomdai ív terjedelemben

4000 Sepsiszentgyörgy (Sf. Gheorghe)

Sport u. 8/A, tel.: +40-267-351684

Felelős vezető: Bács Attila