

XXII.
KORÁNYI FRIGYES TUDOMÁNYOS
FÓRUM
2017. április 6-7.



Támogatók:

Alapítvány Az orvosi Szakkollégistákért
Semmelweis Egyetem Baráti Köre
Richter Gedeon Nyrt.
Egis Gyógyszergyár Zrt.
Fresenius Medical Care Magyarország Kft.
Paralel Szabadulószo

Nyomdai kivitelezés: Korrekt Nyomda Kft.
Borítóterv: Gönye András
Szerkesztette: Fésűs Luca

„Az elitnek tízezer év óta az a feladata,
 hogy védje meg és gyarapítsa
 a felelősségére bízott nemzettestet,
 észben és erényben dús legyen.
Vagyis ismerje fel a valós viszonyokat,
 legyen érvényes tudása
 arról a világról, amelyben élünk.
 Legyen erkölcsi tartása,
 bátorsága és becsületessége ahhoz,
 hogy az adott közösség
alapvető stratégiai érdekeit érvényesítse.”

TARTALOM

Program	6
KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY - nőgyógyászat, urológia, fül-orr-gégészet...	17
ALAPKUTATÁS – patológia, mikrobiológia.....	27
KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY – gyermekgyógyászat	37
KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY – kardiológia	47
OPERATÍV SZAKMÁK – sebészet, ortopédia.....	59
ALAPKUTATÁS – élettan, kórélettan	73
ALAPKUTATÁS – biokémia, bioinformatika.....	87
KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY – magatartástudományok, radiológia.....	95
RECOOP Bridges Konferencia absztraktjai -	109



Április 6. csütörtök, 10:00–12:30

**KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY – NŐGYÓGYÁSZAT, UROLÓGIA,
FÜL-ORR-GÉGÉSZET**

SÁRAI-SZABÓ BOGLÁRKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

PENYIGE ÁRON

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

SZIVA RÉKA ESZTER

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELWEIS EGYETEM II.SZ. SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI KLINIKA

BOGNÁR VIKTÓRIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELWEIS EGYETEM I.SZ. SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI KLINIKA

DAJNICS BRIGITTA

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM UROLÓGIAI KLINIKA

SZÜNET

HACKER OLÍVIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELWEIS EGYETEM II.SZ. SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI KLINIKA

KARA MIKLÓS PÉTER

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

HORVÁTH ANGÉLA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELWEIS EGYETEM FÜL-ORR-GÉGÉSZETI ÉS FEJ-NYAKSEBÉSZETI KLINIKA

PENYIGE ÁRON

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SÁRAI-SZABÓ BOGLÁRKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

STADLER VIVIEN

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar V.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI KLINIKA



ALAPKUTATÁS - PATOLÓGIA, MIKROBIOLÓGIA

ÁBEL JÓZSEF

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar V.

ANTAL VERONIKA

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar V.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ANATÓMIA INTÉZET

BOHA ZSÓFIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. PATOLÓGIAI ÉS KÍSÉRLETI RÁKKUTATÓ INTÉZET

FÉSÜS VIKTÓRIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. PATOLÓGIAI ÉS KÍSÉRLETI RÁKKUTATÓ INTÉZET

GÁBRIS FANNI

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar V.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM IMMUNOLÓGIAI ÉS BIOTECHNOLÓGIAI INTÉZET

GULYÁS DÁNIEL

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI MIKROBIOLÓGIAI INTÉZET

SZÜNET

MOLNÁR NOÉMI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

KELEMEN MÁRTA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ANESZTEZIOLOGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS KLINIKA

OZSVÁRI-VIDÁKOVICH MAGDOLNA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

KARÁSZI ÁDÁM

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM II.SZ. PATOLÓGIAI INTÉZET

SIMOR SÁRA

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

VÁNCZA LORÁND

Marosvásárhelyi Orvos- és Gyógyszerészeti Egyetem Orvostudományi Kar IV.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM KÖZPONTI ELEKTRONMIKROSKÓPOS LABORATÓRIUM

SZABÓ ORSOLYA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI MIKROBIOLÓGIAI INTÉZET

**KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY - GYERMEKGYÓGYÁSZAT****BECSEI DÓRA**

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.
SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

BENICZKY NIKOLETT JUSZTINA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

PURMAN ZSÓFIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.
SEMMEIWEIS EGYETEM II.SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

BOCZKÓ ZITA LAURA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.
SEMMEIWEIS EGYETEM ORTOPÉDIAI KLINIKA

EGYED BÁLINT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.
SEMMEIWEIS EGYETEM II.SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

SZÜNET

ÉLŐ ZSUZSANNA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.
SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

L'AUNÉ GERDA KATALIN

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.
SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

POTHÁRN FANNI SÁRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

ERDÉLYI ZOLTÁN

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.
SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. PATOLÓGIAI ÉS KÍSÉRLETI RÁKKUTATÓ INTÉZET

TROJNÁR DÓRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

EGYESÍTETT SZENT ISTVÁN ÉS SZENT LÁSZLÓ KÓRHÁZ GYERMEKHEMATOLÓGIAI ÉS
TRANSZPLANTÁCIÓS OSZTÁLY

ÖSSEJT-



Április 6. csütörtök, 14:00-17:00

KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY - KARDIOLÓGIA

BABITY MÁTÉ

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELWEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

BACSAÁRDI FANNI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELWEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

BALOGI BERNADETT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

SZABÓ TAMÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELWEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

BARTA BLINT ANDRÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

HAVLIK KÁROLY

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

SEMMELWEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

BENCE ANDRÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

GOTTSEGEN GYÖRGY ORSZÁGOA KARDIOLÓGIAI INTÉZET

DANICSKA DALMA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

PAPP SÁRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELWEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

SZÜNET

JUHÁSZ DÁVID

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELWEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

KUGLER SZILVIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

MAGYAR HONVÉDSÉG EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT KARDIOLÓGIAI OSZTÁLY



MERKELY PETRA NÓRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

HORVÁTH ESZTER

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

SEMMEIWEIS EGYETEM II.SZ. SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI KLINIKA

SKODA RÉKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

DOAN NANG KHAI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

SZABÓ TAMÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

BÉRCZI ÁKOS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

OPERATÍV SZAKMÁK - SEBÉSZET, ORTOPÉDIA

ANKER PÁLMA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

LATIN VIKTÓRIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. SEBÉSZETI KLINIKA

BENCSECS MÁTÉ

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

ILLÉS KRISTÓF

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. SEBÉSZETI KLINIKA

BENKŐ ZSOLT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM IDEGSEBÉSZETI TANSZÉK

HERGÁR LUCA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORTOPÉDIAI KLINIKA

KOVÁCS KLAUDIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM KÍSÉRLETES ÉS SEBÉSZETI MŰTÉTANI INTÉZET



LATIN VIKTÓRIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

ANKER PÁLMA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELWEIS EGYETEM I.SZ. SEBÉSZETI KLINIKA

MAGDA LILLA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

HOLÁNYI PÉTER

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELWEIS EGYETEM TRANSZPLANTÁCIÓS ÉS SEBÉSZETI KLINIKA

SZÜNET

MÁTÉ VANDA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET

MEZEI TAMÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELWEIS EGYETEM IDEGSEBÉSZETI TANSZÉK

NAGY ZOLTÁN

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELWEIS EGYETEM IDEGSEBÉSZETI TANSZÉK

SAYOUR ALEX ALI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

STARK KLÁRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELWEIS EGYETEM VÁROSMajori SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

SIMON ANDREA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELWEIS EGYETEM II.SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

TORMA FRANCISKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELWEIS EGYETEM II.SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

**ALAPKUTATÁS - ÉLETTAN, KÓRÉLETTAN**

BALOGH ANNA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM GENETIKAI, SEJT- ÉS IMMUNBIOLÓGIAI INTÉZET

BENIS ÁRON

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

AMBRUS VIKTÓRIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ INTÉZET

DEÁK BÁLINT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

HOLLÓ BALÁZS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

HORVÁTH HANGA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I.

FAZEKAS CSILLA LEA

Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar III.

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA KÍSÉRLETI ORVOSTUDOMÁNYI KUTATÓINTÉZET

KOVÁCS ADRIENN

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

SZÜNET

KOVÁCS FANNI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

MOLNÁR KRISZTINA

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar IV.

MOLNÁR PÉTER JÓZSEF

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ INTÉZET

OCSKAY ZSOMBOR

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET



PANTA CECÍLIA RITA

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar V.
SEMMEIWEIS EGYETEM KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ INTÉZET

SZŐKE DÁNIEL

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.
SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

TORDAI CSONGOR

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.
SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

Április 7. péntek, 10:00–12:30

ALAPKUTATÁS - BIOKÉMIA, BIOINFORMATIKA

GIRICZ ZSÓFIA

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar PhD
SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM PSZICHIÁTRIAI KLINIKA

HORVÁTH MÁTYÁS

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar II.
SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI BIOKÉMIAI INTÉZET

KÁLMÁN ZSÓFIA

Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Kar II.

MACZI ILDIKÓ

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyész– Biomérnöki Kar IV.
SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI VEGYTANI, MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI ÉS
PATOBIOKÉMIAI INTÉZET

MENDIK PÉTER

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

DOBRONYI LEVENTE

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.
SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI VEGYTANI, MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI ÉS
PATOBIOKÉMIAI INTÉZET

SZÜNET



PAPP ZSOMBOR MÁTYÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II.
SEMMELEIS EGYETEM BIOFIZIKAI ÉS SUGÁRBIOLÓGIAI INTÉZET

SVÁB GERGELY

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar VI.
SEMMELEIS EGYETEM ORVOSI BIOKÉMIAI INTÉZET

TAISZ ISTVÁN

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar VI.
SEMMELEIS EGYETEM ORVOSI VEGYTANI, MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI ÉS
PATOBIOKÉMIAI INTÉZET

KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY - MAGATARTÁSTUDOMÁNYOK, RADIOLOGIA

BATTA DÓRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

KŐRÖSI BEÁTA

Semmelweis Egyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskola PhD
SEMMELEIS EGYETEM CSALÁDORVOSI TANSZÉK

BORZSÁK SAROLTA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

DANICSKA DALMA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.
SEMMELEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

BRUSTOLIN GIULIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.
SEMMELEIS EGYETEM MAGATARTÁSTUDOMÁNYI INTÉZET

DOAN NANG KHAI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SKODA RÉKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.
SEMMELEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

GREGOR ZSÓFIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

KISS ANNA RÉKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.
SEMMELEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA



KISS ANNA RÉKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

GREGOR ZSÓFIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

SZÜNET

SIMON JUDIT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

DROBNI ZSÓFIA DÓRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

SEMMELEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

TOKODI MÁRTON

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

SEMMELEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

TÓTH MÁTÉ

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar II.

WINTERNITZ MÁTÉ

Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar II.

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM MAGATARTÁSTUDOMÁNYI INTÉZET

VATTAY BORBÁLA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

BORZSÁK SAROLTA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

VECSEY-NAGY MILÁN

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SIMON JUDIT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY
nőgyógyászat, urológia, fül-orr-gégészet



A kénhidrogén plazmaszintje a jelen lévő oxidatív-nitratív stresszel arányosan csökken gesztációs diabéteszben

SÁRAI-SZABÓ BOGLÁRKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

PENYIGE ÁRON

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

A terhességi szövődmények kialakulásában korábban leírták az oxidatív-nitratív stressz (ONS) és a következményes poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) aktiváció jelenlétét. A preeclampsia patogenezisében a csökkent H₂S termelés szerepe is felvetődött. Bár a két mechanizmus között számos összefüggést találtak és a diabétesz mellitusz kialakulásában is feltételezett a csökkent H₂S szint szerepe; változását és annak esetleges összefüggését az ONS-szel gesztációs diabéteszben (GDM) még nem vizsgálták. Célunk e paraméterek és a közöttük megfigyelhető esetleges kapcsolatok leírása terhességi cukorbetegségben. Jelen vizsgálatban a 2. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika gondozásában álló egészséges (n=10) és GDM-es (n=10) terhesek vettek részt. A terhesség 24-28. hete között vérmintákat gyűjtöttünk, melyekből plazma és mononukleáris leukocita frakciókat izoláltunk. A plazma H₂S, összperoxid és teljes antioxidáns kapacitás (TAC) szintjét kolorimetriás módszerrel határoztuk meg. A fehérvérsejtekből keneteket készítettünk, melyeken immunhisztokémiai módszerrel jelöltük a nitrotirozint (NT) és a poli(ADP-ribóz) polimereket (PAR). A csoportokat t-próbával hasonlítottuk össze, a változók közötti összefüggéseket lineáris regresszióval határoztuk meg. A H₂S szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a GDM-es páciensekben a kontroll csoporthoz viszonyítva (4,1 [2,9; 5,3] vs. 5,7 [4,3; 11,0] μ M; $p < 0,05$), ezzel szemben az összperoxid, TAC, NT és PAR szintek szignifikánsan emelkedtek (2871 $\pm$ 93 vs. 2485 $\pm$ 108 μ M; 828,9 [751,2; 963,4] vs. 702,0 [623,3; 832,2] μ M(CRE); 30 [18; 48] vs. 11 [4; 15]%; 28 [23;70] vs. 11 [4; 42]%; $p < 0,05$). A plazma H₂S szintje fordítottan aránylott az összperoxid, a NT és a PAR szintekhez (összperoxid: $R^2=0,31$, $B=-864,7\pm 0,38$ μ M; NT: $R^2=0,38$, $B=-1,12\pm 0,38$ %; PAR: $R^2=0,37$, $B=-1,12\pm 0,38$; $p < 0,05$). Eredményeink alapján GDM-ben csökkent plazma H₂S szint mérhető, mely hozzájárulhat a betegség patogeneziséhez. E mellett a H₂S csökkenéssel arányos összperoxid, NT és PAR szint emelkedést tapasztaltunk. Mindezek alapján a GDM-ben megfigyelhető csökkent H₂S termelés összefügghet a betegségben már korábban leírt magasabb ONS-szel és PARP aktivációval, azonban a változások háttérében álló összefüggések tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

Témavezetők:

dr. Horváth Eszter egyetemi adjunktus

Dr. Várbíró Szabolcs egyetemi docens



D-vitaminhiány és -pótlás nőgyógyászati és anyagcsere hatásai hiperandrogén nőtény patkányokon

SZIVA RÉKA ESZTER

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM II.SZ. SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: A PCOS gyakori, a reprodukív korú nők 8-18%-át érintő kórkép, jellemzően policisztás ovarium, menstruációs diszfunkció és hyperandrogenizmus együttes jelenléte jellemzi, társulhat hozzá inzulinrezisztencia és D-vitaminhiány. Célunk egy új, kombinált hiperandrogén patkánymodell létrehozása, ahol a különböző patológiai faktorok együtthatása vizsgálható. [SE Etikai Bizottság, 8/2014 (PEI/001/1548-3/2014)] Módszerek: Krónikus, 8 hetes kezelés során Wistar patkányokban D-vitaminhiányt és transzdermális tesztoszteronkezeléssel hiperandrogén állapotot hoztunk létre az alábbi csoportoknál: A-csoport D-vitaminpótlásban részesült, B-csoport emellé tesztoszteronkezelést is kapott. C-csoportnál D-vitaminhiányos állapotot értünk el, D-csoportnál emellett szintén alkalmaztuk a tesztoszteronkezelést. 6. héten OGTT-t követően szérumból vércukor és inzulinszinteket mértünk, vaginális kenetet vettünk. 8. héten szérumból szexuálissteroid hormon, 25-hidroxi-D3-vitamin és leptin szinteket mértünk. A kísérlet végén az ovariumokat szövettanilag feldolgoztunk és kiértékeltek. Eredmények: OGTT-vel mért vércukorszintek szignifikánsan magasabbak voltak tesztoszteronkezelte csoportokban. Szignifikánsan magasabb szérumból inzulinszinteket mértünk D-vitamin deficiens állatokban. A legrendszertelenebb ösztroz-ciklus a D-vitamin-deficiens, tesztoszteron-naív állatoknál volt. Tesztoszteronkezelte állatoknál anovulációt és szignifikánsan kevesebb ösztroz-ciklust találtunk. Hiperandrogén csoportokban a tesztoszteron és aktív metabolitjainak szintjei szignifikánsan magasabbak voltak, a 25-hidroxi-D3-vitamin szintek a D-vitaminpótlásban nem részesült csoportokban D-vitaminhiányt igazoltak. D-vitaminpótlott kontroll-csoportban volt a legalacsonyabb szérumból leptin szint a többi csoporthoz képest. Az ovariumok a D-vitaminhiányos csoportban részleges, a tesztoszteron-kezelte csoportokban komplett PCO morfológiát mutattak, amit szövettani kiértékelésük alátámasztott. Következtetés: Hiperandrogén állatokban komplett, D-vitaminhiányos állatokban inkomplett PCOS fenotípust találtunk. Modellünk alkalmas a PCOS pathomechanizmusának és patológiai tényezői egymásrahatásának vizsgálatára. Méréseink alapján a tesztoszteronkezelés és a D-vitamin deficiens állapot egyaránt leptin- és inzulinrezisztenciát okozott.

Témavezetők:

Dr. Várbíró Szabolcs egyetemi docens

Dr. Hadjadj Leila PhD-hallgató



Ikerterhességek gyakorisága in vitro fertilizációs kezelések során a beültetett embriók számának és minőségének függvényében

BOGNÁR VIKTÓRIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: Az asszisztált reprodukciós technikák leggyakoribb szövődménye az ikerterhesség. Ez az állapot megnövekedett perinatális mortalitással és morbiditással jár. **Célkitűzés:** Tanulmányunk során a beültetett embriók minősége és az ikerterhesség gyakorisága közötti összefüggéseket vizsgáltuk. **Anyag és módszer:** Retrospektív vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Asszisztált Reprodukciós Osztályának 1994-2015 közötti in vitro fertilizációs (IVF) kezeléseinek adatait értékeltük. Az osztály 2008. 01. 01-jén embriótranszfer (ET) stratégiáját módosította az ikerterhességek számának csökkentése érdekében. Vizsgálatunk első felében a két stratégia alkalmazásával létrejött terhességi és többes terhességi arányokat hasonlítottuk össze és vetettük egybe az európai adatokkal. Kutatásunk második felében az új ET stratégia kimenetelét vizsgáltuk a beültetésre került jó minőségű embriók számának függvényében. Elemzésünk során százalékos előfordulási gyakoriságokat számoltunk, ahol indokolt volt Chi-négyzet próbát végeztünk. **Eredmények:** A két ET stratégia összehasonlítása során 1994-2007 között 2341, míg 2008-2015 között 2114 ET történt. Az új stratégia bevezetésével az ikerterhességek gyakorisága csökkent (42% vs. 31,9%, $p < 0,0001$). Ezen belül a hármas terhesség aránya 10,6%-ról 1,9%-ra, ($p < 0,0001$), míg a négyes terhesség 1%-ról 0%-ra csökkent. A kettes terhességek aránya változatlan maradt (30,4% vs. 30%). Az új ET stratégia alkalmazásával, két embrió beültetése esetén, amennyiben 0, 1, vagy 2 jó minőségű (fejlődési állapotának megfelelő sejtszámú, szabályos szerkezetű) embrió került beültetésre, úgy a többes terhesség gyakorisága 25,6%; 33,8%; 44,2% volt. Három embrió beültetése esetén, ha 0,1,2 vagy 3 jó minőségű embrió került beültetésre, a többes terhességi arány 33,3%; 22,2%; 63,2% és 27,8% lett, míg négy embrió beültetése esetén a beültetett jó minőségű embriók számának megfelelően 27,3%; 13%; 31,3%; 25%; 11,1% volt a többes terhességek aránya. Tanulmányunk következtetése, hogy az ET stratégia változtatásával az ikerterhességek gyakorisága csökkent. Ezek alapján a többes terhesség csökkentése érdekében, a stimulációra jól reagáló betegcsoportokban megfontolandó a beültetésre kerülő embriók számának további csökkentése.

Témavezető:

Dr. Fancsovits Péter tudományos főmunkatárs



A mikrokörnyezet szerepe a végstádiumú vese tumorainak kialakulásában

DAJNICS BRIGITTA

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM UROLÓGIAI KLINIKA

A mikrokörnyezet szerepe a végstádiumú vese tumorainak kialakulásában. Világszerte kb. 500 millió felnőtt szenved krónikus vesebetegségben és mintegy 1.5 millió beteget már csak a rendszeres dialízis tart életben. Ezen betegek veséjében olyan morfológiai elváltozások mennek végbe és olyan tumorok alakulnak ki, amelyeket korábban ritkán lehetett látni. Mivel magyarázható, hogy a végstádiumú vesében kb. 100x gyakrabban keletkezik tumor, amelynek a szövettani és genetikai jellemzői eltérnek az általános populáció tumoraitól? A kérdésre a végstádiumú vesék globális gén expressziós vizsgálatával, a kiválasztott gének funkcionális klasszifikációjával és ezek immunhisztológiai vizsgálatával kerestünk választ. Az alkalmazott program (DAVID) az egyik funkcionális csoportba a KRT7, KRT19 és KRT23 géneket jelölte. Végstádiumú vesék sorozat metszeteiben, valamint a hozzájuk társuló tumorokból készített szöveti chipeken megvizsgáltam a KRT7 és KRT19 kifejeződését immunhisztológiával. Normális körülmények közt a KRT7 (II típus) és KRT19 (I típus) kizárólag a kivezető csatornák principális sejtjeiben található. A munka során kiderült, hogy végstádiumú vesében a KRT7 és KRT19 fokozott és széleskörű kifejeződése fordul elő, amely arra utalhat, hogy a vese átépülése elsősorban a kivezető csatornákat érinti. Viszont ismert, hogy a sejtek stressz alatt és egyéb hatásra a sejtek megváltoztathatják keratin profiljukat. A kérdés eldöntésére további immunhisztológiai vizsgálatot végeztem el egy kizárólag a proximális tubulusban kifejeződő szerkezeti fehérje (TMEM27) valamint csak a principális sejtekben előforduló szerkezeti fehérje (AQP2) sejt lokalizálására. A csaknem negatív eredmény arra utal, hogy a proximális tubulusok és kivezető csatornák sejtjei ritkán vesznek részt a szerkezeti átépülésben. Vizsgálataimból azt a következtetést vontam le, hogy KRT7 és KRT19 fokozott kifejeződése a szöveti stressz hatására jelenik meg a szerkezeti átépülésben résztvevő összes sejtben. A KRT7 és KRT19 de novo expressziója a sejtek plaszticitásának megváltoztatásával hozzájárul a vese átépüléséhez és a tumorok kialakulásához. „Cancers occur preferentially at sites of chronic inflammation (Virchow, 1863)”.

Témavezető:

Prof. Dr. Kovács Gyula tudományos munkatárs



NK-sejtek prognosztikai értéke habituális vetélésben

HACKER OLÍVIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Háttér: A reprodukív korú nők 5%-nál megfigyelhető két, 1%-uknál pedig három vagy több egymást követő spontán vetélés, melyet habituális vetélésnek neveznek. Mivel a pontos patofiziológiai mechanizmusokat még nem sikerült tisztázni, jelenleg is vita folyik a szakirodalomban a kiváltó okokról és azoknak a betegséggel való pontos kapcsolatáról. Az esetek 50%-ában a részletes kivizsgálás ellenére sem sikerül felderíteni a kiváltó okot. Ezen esetekben merül fel az immunológiai háttér. A figyelem középpontjában többek között az NK-sejtek állnak, mivel emelkedett mennyiségük detektálható a kórképben, és az implantáció idején és koraterhességben ezen sejtek alkotják az endometriumban található leukocyták jelentős hányadát. Cél: A habituális vetélők immunstátusza és egyéb klinikai adatai (pajzsmirigyhormonok, inzulinrezisztencia, autoantitestek) alapján feltérképezzük a perifériás NK-sejtek tulajdonságainak prognosztikai értékét a megfelelő terápia kiválasztása érdekében. Módszer: 109 alloimmun háttérű habituális vetélő, 40 olyan beteg, akiknél lehetséges az alloimmun etiológia, 46 nem immunológiai okok miatt habituális vetélő és 9 egészséges kontroll adatait hasonlítottuk össze. Az NK-sejtek vizsgálatait áramlási citometriás módszer segítségével végeztük el. A citotoxicitási tesztet perifériás vérből izolált mononukleáris sejtekből készítettük el, melyhez K562 sejtvonalat használtunk target sejtnak. A perifériás vérben található NK-sejtek arányának meghatározása és az NK-szubpopulációk elkülönítése CD45, CD3, CD16, CD56 sejtfelszíni antigének alapján történt. Eredmények: A vizsgált betegeknél a kontroll csoporthoz képest nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést az NK-sejt arányban. Különböző szempontok (primer vs sekunder RSA, társult betegségek, stb.) szerint csoportosítva a betegeket szintén nem találtunk különbséget. Konklúzió: Bár az emelkedett NK-sejt arányt sokan a habituális vetélés diagnosztikus markerének tekintik, ezt azonban vizsgálataink nem támasztják alá. Az irodalom felveti, hogy az NK-sejteknek csak egy szubpopulációja, az uterinális NK-sejtek pontosabb információt adhat a betegség lefolyására, melyet méréseink is igazolnak. További terveink között szerepel az uterinális NK-sejtek periférián való megjelenésének és kórképpel való összefüggésének vizsgálata.

Témavezető:

Dr. Galamb Ádám egyetemi tanársegéd



Tonsillectomiára kerülő betegek szájgarati humán papillomavírus (HPV) fertőzöttségének vizsgálata, három szűrési technika összehasonlítása

KARA MIKLÓS PÉTER

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

HORVÁTH ANGÉLA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM FÜL-ORR-GÉGÉSZETI ÉS FEJ-NYAKSEBÉSZETI KLINIKA

Bevezetés: A HPV fertőzés szájgarati laphámrákban betöltött patogenetikai szerepére az utóbbi években derült fény. A HPV okozta fej-nyaki daganatok incidenciája világszerte kifejezett növekedést mutat jelentős férfi predominanciával. Ismert, hogy a perzisztáló HPV fertőzés emeli ezen tumorok kialakulásának kockázatát. Kísérleti tanulmányunk során célul tűztük ki tonsillectomiára kerülő betegek szájgarati HPV fertőzöttségének vizsgálatát illetve különböző szűrőmódszerek összevetését. **Betegek és módszerek:** Vizsgálatunkba 50 krónikus tonsillitis miatt műtétre kerülő, 18 év feletti beteget vontunk be. A rizikótényezők feltérképezése érdekében kérdőíves vizsgálatot végeztünk. Minden beteg esetében 3 különböző szűrőmódszer segítségével történt mintavétel: gargalizálás, cytobrush kefe és elülső garatívre gyakorolt nyomás utáni ismételt cytopbrush vizsgálat. A szűrőmódszerekkel vett mintákat a tonsillectomia során vett szövettel hasonlítottuk össze polimeráz láncreakció (PCR) segítségével. Ennek során 28 HPV altípust vizsgáltunk (Anyplex™ II HPV28 Detection). **Eredmények:** Betegeink átlagéletkora 27,6 év volt (18-51). A férfi:nő arány 1:2,5 volt. Betegeink szexuális anamnézisében 78%-ban szerepelt aktív orogenitális szexuális kapcsolat. Az összes orális szexuális partnerek számának mediánja 5-10 között volt. A szűrővizsgálatok közül csak a cytobrush esetében találtunk pozitív mintát, összesen 1 beteg esetében. Sem a tonsillectomiás anyagban sem a többi szűrőmódszerrel vett mintában nem találtunk DNS pozitivitást. **Következtetések:** A szexuális szokások tekintetében mintánk reprezentatívnak bizonyult. A megfelelő szűrőmódszer azonosításához a vizsgálati elrendezés módosítása szükséges.

Témavezetők:

Prof. Dr. Tamás László PhD egyetemi tanár

Dr. Dános Kornél PhD rezidens orvos



Oxidatív-nitratív stressz a terhesség 12-13. hetében emelkedett arteria uterina ellenállás mellett

PENYIGE ÁRON

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SÁRAI-SZABÓ BOGLÁRKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

A preeclampsia az anyai és magzati morbiditás és mortalitás gyakori oka, patofiziológiája nem teljesen tisztázott. Klinikai gyakorlatban alkalmazott eredményes szűrő módszerrel nem rendelkezünk. A magas kockázatú terhességek felismeréséhez hozzájárulhat az a. uterina ellenállásának mérése az első trimeszter végén. Korábbi vizsgálatok szerint a terhességi hipertónia kialakulásában szerepet játszik az emelkedett oxidatív nitratív stressz, melynek mértéke a tüneteket megelőzően kevésbé vizsgált. Jelen vizsgálatban a II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika gondozásában álló egészséges terhesek vettek részt. A 12-13. heti ultrahang szűrővizsgálaton a. uterina pulzatilitási indexet (PI) mértünk, melyet vérvétel követett. PI alapján magas ($PI > 2,4$) ($n=16$) és alacsony ($n=13$) ellenállású csoportokat képeztünk. A plazma összperoxid és nitrát szintjét kolorimetriás módszerrel, a tirozin nitrációt ELISA-val mértük. Az intracelluláris tirozin nitrációt, immunhisztokémiai módszerrel jelöltük. A festődés mértékét a pozitív sejterületek arányával jellemeztük a teljes sejterülethez képest. A két csoport korelációja azonos volt. A magas rezisztenciájú csoportban a paritás szignifikánsan alacsonyabb, míg az egy főre jutó jövedelem szignifikánsan magasabb ($1,2 \pm 0,4$ vs. $0,2 \pm 0,1$; 4 [3,5;5] vs. 2 [1,75; 3,25], kategóriánként 60 000 Ft; $p < 0,05$) volt. A plazma összperoxid, LDH, ALP, CRP, koleszterin, triglicerid szignifikánsan alacsonyabb ($3528 \pm 167,1$ vs. $3159 \pm 155,6 \mu\text{M}$; 77 [55; 92] vs. 90 [86; 96]%; $165,5 \pm 4,4$ vs. $147,9 \pm 4,1 \text{ U/L}$; $58,23 \pm 3,3$ vs. $48,4 \pm 2,2 \text{ U/L}$; 7,4 [6,0; 8,1] vs. 4,9 [2,7; 6,5]; $5,9 \pm 0,2$ vs. $5,3 \pm 0,2$; $1,6 \pm 0,1$ vs. $1,3 \pm 0,1$; $p < 0,05$), míg a NT sejten belül és plazmában szignifikánsan emelkedett volt ($90,9 \pm 2,2$ vs. $73,7 \pm 6,3$; 526,3 [216,9 vs. 632,7] vs. 925,2 [632,7; 1513]; $p < 0,05$) a magas ellenállású terhesekben. Az alacsony rezisztenciájú csoportban az emelkedett oxidatív stressz feltehetőleg a magasabb paritással indokolható. A magas rezisztenciájú csoportban a magasabb nitratív stressz a nitrogén monoxid csökkent biológiai hozzáférhetőségét jelezheti, mely hozzájárulhat a placentáció zavarához. A trophoblastok a spirális erek mediájába törésével optimalizálják az uteroplacentáris keringést a 12. héten. Elképzelhető, hogy a csökkent LDH az elégtelen ér-remodellációt jelzi.

Témavezetők:

dr. Horváth Eszter egyetemi adjunktus

dr. Demendi Csaba egyetemi adjunktus



Autoimmun betegséggel szövődött terhességek kimenetele a PTE-KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2010 és 2016 között

STADLER VIVIEN

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI KLINIKA

A szisztémás autoimmun kötőszöveti betegségek elsősorban a reprodukzív korban lévő nőket érintik. A terhesség fokozott kockázatot jelent az anyára és a magzatra nézve, és sok esetben kedvezőtlen kimenetelű. A kedvezőtlen magzati hatások nemcsak az anya klinikai manifesztációi alatt, hanem preklinikai fázisban és a remisszió időszakában is jelentkezhetnek. Az autoimmun betegséggel szövődött terhességek esetén magasabb a kockázat a korai vetélés, méhen belüli elhalás, a koraszülés és a preeclampsia előfordulására. Az alkalmazott gyógyszerek befolyásolhatják a magzat méhen belüli fejlődését, teratogén kockázatot is jelenthetnek. Ezek alapján érthető, hogy korábban az autoimmun betegségben szenvedő nők számára ellenjavallták terhesség kiviselését. Napjainkban azonban a kezelés és a megfelelő gondozás mellett a szövődmények egy része kivédhető és egyre több nő terhességéből születik egészséges újszülött. TDK munkám során megvizsgáltam a PTE-KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2010 és 2016 között szakrendelésünkön megjelent autoimmun beteg várandósok eseteiben a terhesség kimenetelét. 29 SLE-vel, 21 antifosfolipid-szindrómával, 7 reumatoid arthritissel, 6 Sjögren-szindrómával, 5 esetben pedig nem differenciált autoimmun-szindrómával szövődött terhesség gondozását végeztük el szoros együttműködésben immunológus szakorvossal. Ezen várandósok sikeres kezeléséhez immunológus, belgyógyász és a szülész szakorvos szoros együttműködése szükséges. A szülés pedig lehetőleg olyan intézetben történjen, ahol az anya és az újszülött megfelelő monitorizálása és a szövődmények ellátására megfelelően felkészült team áll rendelkezésre.

Témavezetők:

dr. Gomány Zsuzsa szakorvos

dr. Veszprémi Béla egyetemi docens

ALAPKUTATÁS
patológia, mikrobiológia



A PACAP hatásának vizsgálata diabéteszes neuropátiában: perifériás idegek funkcionális és ultrastrukturális elemzése

ÁBEL JÓZSEF

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

ANTAL VERONIKA

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ANATÓMIA INTÉZET

Célkitűzés: Kísérletünk célja a PACAP-38 kezelés hatásának vizsgálata diabéteszes neuropátiában: a perifériás idegek funkcionális és elektronmikroszkópos analízise. **Módszerek:** Az 1-es típusú diabétesz előidézéséhez 65 mg/ttkg intravénás streptozotocin kezelést alkalmaztunk. Hetente vércukor és testtömeg mérést végeztünk. 8 hetes kísérlet alatt 2 naponta a KONTROLL+PACAP és DIABÉTESZ+PACAP állatoknak 20µg PACAP-38/100µl fiziológiás sóoldatot injektáltunk intraperitoneálisan. Hetente Randall-Selitto funkcionális teszttel követtük a mechanikai fájdalomküszöb változását. A nervus ischiadicus-t fény- és elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. **Eredmények:** A diabéteszes állatok vér glükóz szintje a kísérlet hetedik napjától fogva szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb volt, testtömegük ellenben szignifikánsan ($p < 0,001$) lecsökkent a kontroll csoportokhoz képest. A kísérlet 6. hetétől kezdve a streptozotocinnal kezelt állatokban mechanikai hiperalgéziát észleltünk, melyet a PACAP-38 kezelés szignifikánsan ($p < 0,05$) mérsékelte a kísérlet 7. és 8. hetében. Elektronmikroszkópos analízis során megfigyeltük, hogy a PACAP-38 kezelés szignifikánsan ($p < 0,001$) lecsökkentette az axon-myelin szeparáció százalékos arányát, valamint szignifikánsan ($p < 0,01$) meggátolta a mitokondriumok számának emelkedését a myelinhüvelyes axonokban. Vizsgálatunkban a PACAP-38 kezelés szignifikánsan ($p < 0,001$) mérsékelte a nem-myelinizált rost atrófia mértékét. Az endoneurális kapillárisok vizsgálatánál, a PACAP-38 kezelés szignifikánsan ($p < 0,001$) meggátolta a lamina basalis megvastagodását a kezeletlen diabéteszes csoporthoz képest. **Összefoglalás:** A Randall-Selitto funkcionális teszt a neuropátia jelenlétét és a PACAP védő hatását igazolta. Az elektronmikroszkópos analízis a neuropeptid protektív hatását erősítette meg az axon-myelin szeparáció és a diabétesz-indukált mitokondriumszám növekedés, valamint a lamina basalis vastagság és a nem-myelinizált rostok areájában észlelt különbség tekintetében. A PACAP védő hatása funkcionális és morfológiai módszerekkel is igazolható a kór-képben.

Témavezetők:

Prof. Dr. Reglődi Dóra egyetemi tanár

Dr. Pál Endre egyetemi docens



JAK2 V617F és CALR variáns allélfrekvencia meghatározásának jelentősége myeloproliferatív neoplazmákban

BOHA ZSÓFIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. PATOLÓGIAI ÉS KÍSÉRLETI RÁKKUTATÓ INTÉZET

A Philadelphia-negatív myeloproliferatív neoplazmák (MPN) hemopoetikus őssejt eredetű megbetegedések. Az ebbe a csoportba sorolható polycythemia vera (PV), essentialis thrombocythemia (ET) és primer myelofibrózis (PMF) háttérében különböző genetikai eltéréseket azonosítottak. A JAK2 V617F, CALR és MPL mutációk eltérő arányban vannak jelen az egyes entitásokban. A JAK2 V617F variáns allélfrekvencia (VAF) és annak összefüggései a klinikai adatokkal jól ismertek, azonban a CALR VAF és a klinikum összefüggéseiről egyelőre keveset tudunk. Munkánk során célul tűztük ki a JAK2 V617F és CALR variáns allélfrekvencia vizsgálatát nagyszámú hazai beteganyagban, valamint ezek összevetését a klinikai adatokkal. Tanulmányunkhoz összesen 417 (276 ET, 141 PMF), korábban JAK2 V617F vagy CALR mutációra pozitívnak bizonyult, MPN-ben szenvedő beteg perifériás mintájából izolált DNS-t használtunk. A JAK2 mutáció mennyiségi meghatározását TaqMan próba alapú valósídejű PCR reakcióval végeztük. A CALR mutáció mennyiségi meghatározása fragmensanalízis módszerrel történt. A VAF-ok és a klinikai adatok összefüggéseinek vizsgálatára statisztikai próbákat végeztünk. A JAK2 mutáció átlagos variáns allélfrekvenciája ET-ben 16%-nak (0,1%-93%) bizonyult, míg MF-ben ez 38,8%-nak (0,6%-95,9%) adódott. A CALR mutáció ET-ben átlagosan 41,1%-os (0,7%-89,7%), míg PMF-ben 48,8%-os (37,3%-93,5%) allélfrekvenciával jelent meg. Szignifikáns összefüggést találtunk ET-ben a JAK2 VAF és a szérum LDH szint, valamint a splenomegalia incidencia között. Továbbá, ET-ben a CALR VAF szignifikánsan magasabbnak bizonyult az 1-es típusú mutációk esetében, szemben a 2-es típusú mutációkkal. ET-ben a magasabb CALR VAF szignifikánsan nagyobb trombózis rizikóval társult. A CALR VAF PMF-ben magasabbnak bizonyult, mint ET-ben. A JAK2 és CALR variáns allélfrekvenciákat összehasonlítva arra az eredményre jutottunk, hogy ET-ben a CALR pozitivitás magasabb thrombocytaszámmal, a JAK2 pozitivitás pedig magasabb fehérvérsejt számmal és hemoglobin értékkel korrelál a másik mutációhoz hasonlítva. A JAK2 V617F VAF és a klinikum összefüggései az általunk vizsgált hazai beteganyag esetében megegyeznek a nemzetközi irodalomban leírtakkal. A CALR VAF és a klinikai adatok viszonylatában új, még le nem írt összefüggéseket tártunk fel.

Témavezető:

Dr. Bödör Csaba tudományos főmunkatárs



A TP53 mutációk vizsgálata hagyományos és új generációs szekvenálással krónikus limfocitás leukémiában

FÉSÜS VIKTÓRIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. PATOLÓGIAI ÉS KÍSÉRLETI RÁKKUTATÓ INTÉZET

Bevezetés: A krónikus limfocitás leukémia (CLL) agresszív klinikai lefolyásának hátterében döntően a daganatos sejtek TP53 defektusa áll, amit a 17p kromoszóma régió deléciója mellett a TP53 génben kialakuló, klonálisan vagy szubklonálisan jelen lévő mutációk is okozhatnak. Az új terápiás modalitások megjelenésének köszönhetően már e betegcsoportban is rendelkezésre áll hatékony célzott terápia, így kiemelt jelentőséggel bír ezen betegek azonosítása, amihez a 17p deléció vizsgálata mellett elengedhetetlen a TP53 gén mutációanalízise is. Egészen mostanáig hazánkban nem volt elérhető a TP53 mutációk kimutatására alkalmas vizsgálat, így a TP53 defektust hordozó betegek közel harmada nem került azonosításra. **Célkitűzés:** Munkánk során célul tűztük ki a TP53 mutációk előfordulásának és 17p delécióhoz való viszonyának meghatározását, valamint a mutációk rutin diagnosztikus kimutatására alkalmas szekvenálási eljárás beállítását, amely a 17p deléciót detektáló fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) vizsgálatot kiegészítve valamennyi TP53 defektust hordozó beteg azonosítására alkalmas. **Módszer:** Összesen 196 CLL-ben szenvedő beteg DNS mintáján végeztük el a TP53 gén Sanger-szekvenálással történő mutációanalízisét az Európai LeukemiaNet CLL munkacsoportja (ERIC) által közölt nemzetközi ajánlás alapján. A szubklonális TP53 mutációk azonosítása céljából 80 beteg esetén új generációs szekvenálással (NGS) is elvégeztük a mutációanalízist. **Eredmények:** Sanger-szekvenálással a betegek 15,8%-ában azonosítottunk TP53 mutációt, ami az esetek felében 17p deléció nélkül fordult elő. A szekvenálási és a már korábban rendelkezésre álló FISH eredményeket összevetve a betegek 25,4%-ában azonosítottunk TP53 defektust. NGS-sel a Sanger-szekvenálással is pozitív eseteken túl további 11,3% TP53 mutációt hordozó beteget azonosítottunk. **Következtetés:** Munkánk során hazánkban elsőként sikeresen állítottuk be a TP53 mutációk rutinszerű kimutatására alkalmas szekvenálási eljárást. A FISH vizsgálat mellett elvégzett mutációanalízis segítségével további 10% magas rizikójú beteg azonosítható, ezáltal lehetőség nyílik a TP53 defektust hordozó betegcsoport pontosabb azonosítására, segítséget nyújtva az optimális terápiás stratégia megválasztásához.

Témavezető:

Dr. Bödör Csaba tudományos főmunkatárs



Az $\alpha 4\beta 7$ + nyirokszövet indukáló sejtek MAdCAM-1 hiányában is képesek nyirokcsomók fejlődését előidézni

GÁBRIS FANNI

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar V.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM IMMUNOLÓGIAI ÉS BIOTECHNOLÓGIAI INTÉZET

BEVEZETÉS A perifériás nyirokcsomók embrionális fejlődése során a nyirokszövet indukáló sejtek (LTi) az $\alpha 4\beta 7$ – mukozális vaszkuláris addresszin sejtadhéziós molekula (MAdCAM-1) kölcsönhatás révén ismerik fel a nyirokszövet organizáló (LTo) sejteket és így vándorolnak a fejlődő nyirokcsomó előtelepébe. Emellett a MAdCAM-1 a mukozális homingban, valamint a follikuláris dendritikus sejtek (FDC) felszínén a csírcentrum reakcióban játszik fontos szerepet. Nem ismert, hogy MAdCAM-1 hiánya hogyan befolyásolja a nyirokszövetek kialakulását és működését. Munkámban a nyirokcsomók meglétét, stromális szerkezetét és sejtösszetételét elemeztem. **ANYAG ÉS MÓDSZER** 4 napos, 7 napos és felnőtt C57BL/6 és MAdCAM-1/- egerek perifériás nyirokcsomóit izoláltuk. Immunfluoreszcens szövettani festésekkel elemeztük a nyirokcsomók stromális szerkezetét FDC, makrofág, endoteliális és kemokin markerekkel, míg áramlási citométerrel a nyirokcsomók limfoid sejtösszetételét (T alcsoportok, B, LTi sejtek) és addresszin mintázatait ($\alpha 4\beta 7$ és L-selectin [CD62L]) vizsgáltuk. **EREDMÉNYEK** Felnőtt MAdCAM-1/- egér perifériás nyirokcsomóiban megtartott stromális szerkezetet és emelkedett B-sejt arányt találtunk. 4 napos MAdCAM-1/- egerek perifériás nyirokcsomóiban a vad típusú egerekhez képest kevesebb LTi sejtet találtunk és ezek inkább $\alpha 4\beta 7$ + /CD62L- fenotípusúak voltak. Ezzel szemben 7 napos MAdCAM-1/- egérben a vad típushoz képest alacsonyabb LTi sejt frekvenciát észleltünk, és ezek az $\alpha 4\beta 7$ helyett inkább CD62L receptort expresszáltak. Mind 4 napos, mind 7 napos korban mindkét genotípusban az érett TH és TC sejtek nagyrészt CD62L+ fenotípusúak voltak. **ÖSSZEFOGLALÁS** Eddigi eredményeink azt mutatják, hogy a MAdCAM-1 hiány a nyirokcsomó kialakulását nem akadályozza meg, viszont sejtösszetételét befolyásolja. Az LTi-sejtek $\alpha 4\beta 7$ + /CD62L- profilja az $\alpha 4\beta 7$ -nek egy alternatív, eddig ismeretlen endoteliális receptor létezését feltételezi, mely átveszi a MAdCAM-1 szerepét. Mindennek a krónikus gyulladások során látható ektópiás nyirokszövetfejlődésnél lehet fontos patomechanikai szerepe és esetleges terápiás jelentősége.

Témavezetők:

Kellermayer Zoltán, Központi gyakornok

Balogh Péter, egyetemi tanár



Plazmidon kódolt qnrA, qnrB, qnrC, qnrD és kromoszómális gének szerepe a fluorokinolon-rezisztencia kialakulásában *Escherichia coli* esetén

GULYÁS DÁNIEL

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI MIKROBIOLÓGIAI INTÉZET

Bevezetés: Napjainkban világszerte széles körben elterjedtek a fluorokinolon rezisztens törzsek. A fluorokinolon-rezisztencia kialakulásában kromoszómális és plazmidon kódolt gének vesznek részt. A plazmidok duplaszálú, a sejtciklustól független replikációra képes, szuperhelicális extrakromoszómális DNS-molekulák, a baktériumok számára nem esszenciális alkotórészek. A plazmidok fontos szerepet játszanak a rezisztencia gének terjesztésében, így különféle stressz-indukálta külső ingerek, úgymint az antibiotikum által kifejtett antibakteriális hatás kivédésében. **Anyag és módszerek:** Munkánk során *Escherichia coli* törzseket vizsgáltunk, amelyek qnrA, qnrB, qnrC és qnrD plazmidon kódolt rezisztencia géneket hordoztak. Az egyes baktérium törzsek 0.5 McFarland denzitású oldatát 0.5 mg/L ciprofloxacin expozíciónak tettük ki 30-60-90-120 percen át egészen 24 órán keresztül. Ezt követően, ezen kezelt törzseket folyamatosan emelkedő 1-2-4-8 mg/L ciprofloxacin oldatban tartottuk 24-48 órán keresztül. Az egyes időpontokban RNS-kivonást végeztünk, majd real-time RT-PCR-rel qnrA, qnrB, qnrC, qnrD-expressziót mértünk és normalizáltuk a CT értékeket icd kromoszómális housekeeping génre. A giráz és topoizomeráz enzimeket kódoló gyrA és parC génekben lévő mutációkat PCR-rel és nukleinsav-szekvenálással vizsgáltuk. **Eredmények:** Vizsgálataink során 30 perctől a 24 óráig tartó 0.5 mg/L ciprofloxacin expozíció során a qnrA és qnrD esetén alapszintű 1-1.4 expressziót, míg a qnrC esetén 3.1-4.41 és a qnrB-nél szignifikáns 3.22-80-ig expresszió-emelkedést detektáltunk. A kezelt törzseket folyamatosan emelkedő 1-2-4-8 mg/L ciprofloxacin oldatban tartottuk, de csak a qnrB-t hordozó törzsnél sikerült rezisztens törzseket kisselektálni. Ezen törzs esetén 105.91-212.31-ra emelkedett a qnrB expresszió. A plazmidok expressziója nem mutatott számottevő emelkedést, az egyes ciprofloxacin-kezelés során 1-4.13 expressziós értéket vett fel. A gyrA és parC kromoszómális génekben nem találtunk aminosav szintű mutációt. **Konklúzió:** Eredményeink azt mutatják, hogy a qnrB-t hordozó *E. coli* törzs 0.5-8 mg/L ciprofloxacin hatására fluorokinolon rezisztenciát tudott kialakítani szignifikáns qnrB expresszió mellett. A QnrB fehérje SOS-reguláción keresztül a DNS-károsodás kivédését, giráz enzim védelmét és következményesen fluorokinolon-rezisztencia kialakításában játszik szerepet.

Témavezető:

Dr. Kocsis Béla egyetemi adjunktus



MICY - A minimális gátló koncentráció (MIC) gyors meghatározása áramlási citometriával

MOLNÁR NOÉMI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

KELEMEN MÁRTA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI MIKROBIOLÓGIAI INTÉZET

Bevezetés: Az infekciót okozó baktérium antibiotikum érzékenység profiljához alapvető fontosságú a minimális gátló koncentráció (MIC) meghatározása. Ez a klinikai gyakorlatban jellemzően szabad szemmel értékelhető módszerekkel történik. A vizuális értékeléshez jól látható baktériumtelep kell, ami gyakran csak 24 óra alatt képződik. Mivel a korai, adekvát antibiotikum kezelés alapvető fontosságú a kimenetel szempontjából[1], természetes az igény a korai, pontos mikrobiológiai eredményre. Korábbi megfigyeléseink alapján[2] egy gyors, áramlási citometrián alapuló MIC meghatározó módszert (MICY) terveztünk és hasonlítottunk össze a klasszikus módszerrel. **Módszerek:** Kísérleteink során gram negatív (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) és pozitív (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. fecalis*) laboratóriumi ATCC törzsek MIC értékeit határoztuk meg MICY-vel és hasonlítottuk a klasszikus módszerrel kapott eredményekkel. A baktériumot mindkét esetben 12 különféle antibiotikum megfelelő koncentrációit tartalmazó lemezre oltottuk. A MICY során a párhuzamosan indított lemezek 1-1 darabjának inkubációját 2 és 4 óra elteltével leállítottuk, az egyes mintákat acridin orange tartalmú fixáló-jelölő oldatban vettük fel. A baktériumszámot a mintákban áramlási citométerrel határoztuk meg. A kontroll lemezeket 24 óra inkubáció elteltével értékeltük a hagyományos módszerrel. **Eredmények:** A 4 óra inkubáció után végzett MICY és referencia módszer a mérések 52%-ban eredményezte pontosan ugyan azt a MIC értékeket és 32%-ban az eltérés mindösszesen egy felezőhígításnyi volt. Az eredmények reprodukálhatósága és szórása a két módszernél azonos volt. A 2 órás MICY számos esetben nem, vagy csak nehezen volt értékelhető, ami az eredmények szórását is növelte. A két módszer mindösszesen 4%-ban vezetett eltérő rezisztencia-érzékenység ítélethez. **Összefoglalás:** A MICY egy áramlási citométerre fejlesztett mikrobiológiai eljárás, ami a gyakorlatban elterjedt módszerhez hasonló pontossággal határozza meg a MIC értéket, azonban az érzékenységi profil 20 órával korábban készül el az új eljárással. Így az előbb kezdhető célzott antibiotikum terápia jelentősen rövidítheti az ápolás időtartalmát. **Hivatkozás :**

[1]Kumar A és mtsai, Crit Care Med 2006

[2]Lőrincz ÁM és mtsai, J Extracell Vesicles 2014

Témavezetők:

Dr. Kállai András egyetemi tanársegéd

Dr. Lőrincz M. Ákos tudományos munkatárs



Immun-checkpoint markerek kifejeződésének és prognosztikus jelentőségének vizsgálata fiatalkori emlőrákban

OZSVÁRI-VIDÁKOVICH MAGDOLNA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

KÁRÁSZI ÁDÁM

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. PATOLÓGIAI ÉS KÍSÉRLETI RÁKKUTATÓ INTÉZET

Célkitűzés:A PD-1, PD-L1 és CTLA4 mint immun-checkpoint markerek kifejeződésével kapcsolatban nincsenek még irodalmi adatok fiatalkori emlőrákos esetekben. Elemeztük a három ICM expresszióját immunhisztokémiai módszerrel, valamint a lehetséges prognosztikai jelentőségüket fiatalkori emlőrákban a hagyományos klinikopatológiai jellemzőkhöz viszonyítva. **Betegek és módszerek:**42 emlőrákkal diagnosztizált fiatal (<40 éves) nő követési adatait elemeztük retrospektív módon (IKEB #7/2008 és 7-1/2008). 22/42 beteg esetében terhességi emlőrákot vélelmeztek. Az IHC vizsgálat során CTLA-4 (F-8), PD-1 (NAT-105) és PD-L1 (28-8) kimutatás történt immunfestő automata segítségével (Benchmark Ultra, Ventana). Az értékelésnél meghatároztuk a pozitív reakciókat mutató limfociták (intra- és peritumorális) és daganatsejtek százalékos arányát. A statisztikai összehasonlítás során Mann-Whitney és χ^2 próbákat alkalmaztunk. ROC analízissel megállapítottuk az egyes ICM-ek cut-off határértékeit. A teljes túlélés (OS) és az ICM-ek kifejeződése közötti összefüggést Kaplan-Meier teszttel vizsgáltuk SPSS 23 szoftver segítségével. **Eredmények:**Az egyes ICM-ek expressziója között gyenge és közepes korrelációt tapasztaltunk ($p=0,030-0,620$). A fiatalkori emlőrákos és terhességi emlőrákban szenvedő betegcsoportok között nem találtunk különbséget sem a CTLA-4, sem a PD-1, sem pedig a PD-L1 kifejeződése szerint ($p>0,05$). Az OS-t tekintve, mind a tumorsejtek ($p<0,001$), mind az intratumorális ($p=0,001$), és peritumorális limfociták ($p=0,027$) PD-L1 kifejeződési mintázata alapján minden esetben a magasabb kifejeződés kedvezőtlenebb kimenetellel társult. Az ideális PD-L1 cut-off érték a tumorsejtek esetében 10% (AUC:0,847; $p=0,009$), míg a limfocitáknál 1% volt (AUC:0,763; $p=0,040$). Vizsgálatunkban sem a PD-1, sem a CTLA-4 nem mutatott prognosztikus potenciált ($p>0,05$). PD-L1 expresszió nem mutatott szignifikáns összefüggést a hagyományos klinikopatológiai faktorokkal (grade, pT, pN, altípus, hormonreceptor státusz, limfovaszkuláris invázió; $p>0,05$). **Konklúzió:**Vizsgálatunkban a PD-L1 prognosztikus faktornak bizonyult terhességi- és terhességgel nem asszociált fiatalkori emlőrákban egyaránt. Univariáns elemzésekben fokozott expressziója egyéb prognosztikai faktoroktól függetlenül rövidebb túléléssel társult.

Témavezetők:

Dr. Kulka Janina egyetemi tanár

Dr. Madaras Lilla egyetemi tanársegéd



A fehérállományi erek morfológiája és az endotélsejtproliferáció vizsgálata temporális lebeny epilepsziában

SIMOR SÁRA

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

VÁNCZA LORÁND

Marosvásárhelyi Orvos- és Gyógyszerészeti Egyetem Orvostudományi Kar IV.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM KÖZPONTI ELEKTRONMIKROSKÓPOS LABORATÓRIUM

Bevezetés: A fokális epilepsziák leggyakoribb formája a temporális lebeny epilepszia (TLE), melynek hátterében legtöbbször a hippocampus szklerózisa áll, de a neocortex és a szubkortikális fehérállomány is érintett a folyamatban. Előző kutatásunk során a fehérállományban szignifikánsan nagyobb érdenzitást találtuk TLE-ban, mint a kontrollokban és az erek megváltozott morfológiáját is megfigyeltük. **Célkitűzések:** A korábbi vizsgálati eredményeinket összevetettük a TLE-s betegek klinikai adataival, mint például a betegek életkora, a feltételezett epileptogén fókus oldalisa, a rohamfrekvencia, a rohamok típusa. Az endotélsejtproliferáció tanulmányozására Ki-67 immunhisztokémiai festést alkalmaztunk. Továbbá célunk volt a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) termelésének vizsgálata a temporális fehérállományban. **Módszerek:** Az előző temporális lobektómiából és a kontrollként használt tumoros betegekből származó agykérgi mintákat a PTE Klinikai Központ Idegsebészeti Klinikája biztosította. Az érproliferáció kimutatására paraffinos metszeteken a PAS-festést Ki-67 immunhisztokémiával kombináltuk. Annak megválaszolására, hogy mely fehérállományi sejtek termelik a VEGF-t, immunhisztokémiát alkalmaztunk. Az erek ultrastrukturális szerkezetét transzmissziós elektronmikroszkóppal is vizsgáltuk. **Eredmények:** Vizsgálataink során nem találtunk jelentős endotélsejtproliferációt a TLE-ban, azonban a TLE-s mintákban sokkal több asztrogliá expresszálta a VEGF-t, mint a kontrollokban. A gliasejtek VEGF-expressziójának színintenzitása a TLE-s mintákban jelentősebbnek bizonyult. Az elektronmikroszkóppal nyert felvételeken az erek körüli bazálmembrán tekervényes, egyenetlen szerkezetű volt. Az érdenzitás és a klinikai adatok nem korreláltak egymással. **Következtetések:** Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a TLE-ban megfigyelt nagyszámú és megváltozott morfológiájú ér nem a műtétet közvetlenül megelőzően alakult ki, noha a szövetben erős VEGF-expresszió figyelhető meg a gliasejtekben. A transzmissziós elektronmikroszkóppal nyert eredményeink felvetik a vér-agy-gát sérülésének lehetőségét TLE-ban.

Témavezetők:

Dr. Ábrahám Hajnalka egyetemi docens

Prof. Dr. Seress László egyetemi tanár



Fluorokinolon rezisztencia kialakulása *oqxAB* efflux pumpát hordozó *Klebsiella pneumoniae* törzsekben

SZABÓ ORSOLYA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI MIKROBIOLÓGIAI INTÉZET

Bevezetés:

Klebsiella pneumoniae számos gyakori fertőzésért (húgyúti, légúti, seb és véráram) felelős kórokozó. Különböző antibiotikumokkal szemben tud rezisztenciát kialakítani, úgymint béta-laktámok, fluorokinolonok, aminoglikozidok stb. Napjainkban széles körben megjelentek az antibiotikum rezisztens *K. pneumoniae* törzsek, amelyek világszerte komoly kihívást jelentenek a klinikumban. A fluorokinolon rezisztencia kialakításában kromoszómális és plazmidon kódolt rezisztencia gének játszanak szerepet. Anyagok és módszerek: Vizsgálataink során kettő húgyúti fertőzésből származó *K. pneumoniae* törzset analizáltunk, melyek *oqxAB* efflux pumpát hordoztak. Mind a kettő törzs fluorokinolonokra érzékeny volt (ciprofloxacin MIC: 0,06 és 0,5 mg/L). Ezen két törzs esetén 0,5 McFarland denzitású baktérium szuszpenziót 0,5 mg/L ciprofloxacin expozícióba helyeztük, 30-60-90-120 percig, majd folytattuk egészen 24 óráig. Ezen kezelt törzsekhez 1-2-4-8 mg/L folyamatosan emelkedő koncentrációjú ciprofloxacint adagoltunk. Az egyes időpontokban RNS kivonás történt és real-time RT-PCR módszerrel az *oqxAB* efflux pumpa expresszió változását vizsgáltuk. A kezelt törzsek *gyrA* és *parC* génjeiben a mutációkat PCR-rel és nukleinsav szekvenálással azonosítottuk. Multilocus szekvencia tipizálást (MLST) végeztünk a két *K. pneumoniae* törzsön. Eredmények: A kezdeti 0,5 mg/L ciprofloxacin expozíció során 24 órán belül az *oqxAB* efflux pumpa expressziója a kiindulási érték 1-1,5-szeresét mutatta. Ezt követően a folyamatosan emelkedő 1-2-4-8 mg/L ciprofloxacin hatására az *oqxAB* expresszió értéke szignifikánsan emelkedett: az *oqxA* esetén kétszeres, az *oqxB*-nél azonban 15-20-szoros emelkedést detektáltunk. A *gyrA* génben Ser83Tyr aminosav változást azonosítottunk, azonban a fluorokinolon expozíció következtében új mutáció nem történt. MLST vizsgálat alapján a két *K. pneumoniae* közül az egyik az ST274, illetve a másik egy új ST típushoz tartozik. Konklúzió: Vizsgálataink során sikerült demonstrálni, hogy az *oqxAB* efflux pumpa expresszió növelésével *K. pneumoniae* alkalmazkodni képes az emelkedő koncentrációjú ciprofloxacinhoz, ezzel elősegítve a rezisztens törzsek kisselektálódását. Egy új *K. pneumoniae* ST típust sikerült beazonosítani, amit az MLST adatbázisba (<http://bigsdb.pasteur.fr/>) feltöltöttünk.

Témavezető:

Dr. Kocsis Béla egyetemi adjunktus

KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY
gyermekgyógyászat



Phenylketonuriás gyermekek kognitív működésének vizsgálata

BECSEI DÓRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: A phenylketonuria (PKU) az egyik legrégebben ismert, recesszíven öröklődő anyagcserezavar, melyet a fenilalanin-hidroxiláz enzim hiánya vagy hibás működése okoz. Nem megfelelően kontrollált esetekben a vér magas phenylalanin szintjének következtében az idegrendszeri fejlődési zavar, súlyos mentális retardáció alakul ki. **Célkitűzés:** Kognitív, exekutív működés vizsgálata PKU-s gyermekeken, összehasonlítva kontroll csoporttal; valamint kapcsolatát a vér Phe-szintjével. **Módszerek:** A vizsgálatokat nemzetközileg elfogadott, Magyarországon validált számítógépes módszerrel (CANTAB – Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery), ötféle nonverbális tesztet (MOT, RTI, RVP, SOC, SWM) alkalmazva végeztük. A tesztek lehetőséget nyújtanak a motoros válaszkészségnek, a vizuális információk feldolgozási gyorsaságának, valamint a térbeli tervezés képességének és memóriájának tanulmányozására. Statisztikai kiértékelés során t-vagy Mann-Whitney próbát használtunk. Az egyes tesztek eredményeit normalizáltuk annak céljából, hogy egymással összehasonlíthatóak legyenek. Az összevetés eredményeképp kaptuk a 0 (legrosszabb) és 10 (legjobb) score-ral jellemzett teljesítményeket. A Phe-szinttel való kapcsolat vizsgálatára lineáris regressziót alkalmaztunk. **Eredmények :** Az absztrakt leadásának határidejéig 45 PKU-s és 109 kontroll gyermeket vizsgáltunk. Legkifejezettebb szignifikáns különbségeket a SOC teszt alatti gondolkodási idő vonatkozásában találtuk. Ez korcsoportos bontás nélkül 2,33x, a fiatalabb korosztályban 1,22x, míg az idősebbek közt 2,2x elnyújtottabb, mint a megfelelő kontroll csoportokban.

Kiszámoltuk továbbá, hogy változatlan Phe-szint mellett egy gyermek teljesítménye egy évet öregedve 0,24 score-ral javul. Ugyanolyan korban 100 $\mu\text{mol/l}$ -es Phe-szint romlás 0,23 score romlást eredményez. **Összefoglalás:** Eredményeink alapján a nonverbális számítógépes tesztek jól alkalmazhatók ezen betegcsoport esetenként nem látványos idegrendszeri zavarainak objektív tanulmányozására és nyomon követésére, a beállított kezeléssel összefüggésben.

Témavezető:

Dr. Bókay János adjunktus klinikai főorvos



A vénás kezelés denzitásának és a fenntartó kezelés intenzitásának vizsgálata gyermekkori akut lymphoid leukémiában

BENICZKY NIKOLETT JUSZTINA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

PURMAN ZSÓFIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEWEIS EGYETEM II.SZ GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Retrospektív vizsgálatunkkal a leukémia kezelés különböző fázisai során előforduló egyedi eltérések és recidívák közötti összefüggéseket kerestük. A SE II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján, 2002-2011 között az ALL-IC-BFM-2002 protokoll szerint kezelt gyermekek adatait vizsgáltuk. A protokoll szerinti fenntartó kezelés adagja alapján négy csoportot állítottunk fel: az ideális dózis 0%, <50%, 50-90%, és >90%-a. Vizsgáltuk, hogy a fenntartó kezelés alatt hány napig volt a fehérvérsejtszám ideális(2-3,3G/l), alacsony(<2G/l) és magas(>3,3G/l). Felmértük, hogy az azonos rizikócsoportba tartozó gyermekek az indukciós és a teljes vénás terápia ideális hosszát hány nappal haladták meg, és előfordult-e az alapbetegség recidívája. Statisztikai analízisre Fisher-egzakt tesztet alkalmaztunk, szignifikancia határnak $p \leq 0,05$ -t tekintettük. 152 gyermek (95 fiú, 57 lány, medián életkor 4,5 év) adatait vizsgáltuk. 57 fő (37,5%) alacsony rizikójú (SR), 61 fő (40,1%) standard közepes rizikójú (MR), 14 fő (9,2%) experimentális MR, 20 fő (13,2%) magas rizikójú (HR) ágon kapta kezelését. A 152 gyermek közül 23 fő (15,13%) recidivált a fenntartó kezelés alatt vagy után. Minél több napig alkalmazzuk a 0% (<125 nap: 139 beteg-18 rec., >125 nap: 13 beteg-5 rec.; $p=0,028$) MTX dózisokat, annál magasabb a recidíva aránya. Az experimentális MR(<38 nap: 3 beteg-2rec., >38 nap: 11 beteg-0 rec.; $p=0,033$), HR (<120 nap: 7 beteg-3 rec., >120 nap: 13 beteg-0 rec.; $p=0,031$) csoportok esetében minél több napig kapják az ideális (>90%) 6-MP dózist, annál kisebb a recidíva előfordulásának valószínűsége. Továbbá, minél hosszabb ideig volt ideális tartományban (<43nap: 12 beteg-5 rec., >43nap:140 beteg-18 rec.; $p=0,002$) a kezelték fehérvérsejtszáma és minél tovább volt alacsony tartományban (<43nap: 81 beteg-16 rec., >43nap: 37 beteg-2 rec.; $p=0,05$), annál kisebb volt a recidíva megjelenésének aránya. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a vénás kezelések hossza és recidívák száma között, valamint a 0%, <50% 6-MP dózist alkalmazó napok száma és a recidívák előfordulási aránya között sem. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy fontos a MTX és 6-MP esetében is az ajánlott dózisokat alkalmazni és a gyermekek fehérvérsejtszámát ideális tartományban tartani, a recidíva előfordulásának csökkentése céljából.

Témavezetők:

Dr. Kovács Gábor, egyetemi docens

Dr. Müller Judit, adjunktus



A veleszületett csípőízületi luxatio kezelésének tanulságai 83 eset kapcsán

BOCZKÓ ZITA LAURA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORTOPÉDIAI KLINIKA

CÉLKITŰZÉS: Vizsgálatainkban arra kerestük a választ, hogy a veleszületett csípőízületi luxatio miatt 2008 és 2015 között a klinikánkon kezelt esetek között milyen volt a konzervatív és műtéti kezelés eredményessége az életkor függvényében. **MÓDSZER:** Vizsgálatunk során a 2008. január 1. és 2015. augusztus 31. között a Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinikáján veleszületett csípőízületi luxatio miatt ellátásra került gyermekek adatait dolgoztuk fel. A gyermekeket két csoportra osztottuk. A máshol nem kezelt gyermekek az 1. csoportba kerültek, a máshol már kezelték alkották a 2. csoportot. Elemeztük a klinikánkon alkalmazott konzervatív kezelés módszereit, a műtétre kerülő esetek arányát, és az avascularis necrosis (AVN) gyakoriságát. **EREDMÉNYEK:** Ebben az időszakban 68 gyermeket kezeltünk, közülük 15-öt kétoldali luxatio miatt (22%). A nemi megoszlás 52 lány és 16 fiú volt (3:1), a kétoldali esetek közötti arány 5 lány és 10 fiú volt (1:2). Az 1. csoportba 38 eset (46%), a 2. csoportba 45 eset (54%) került. Konzervatív kezelést 37 esetben végeztünk. A repozíciót követően 24 esetben (65 %) alkalmaztunk 1-2 napos Rosen-sín kezelést a reponált helyzet stabilizálására, a Pavlik kengyel kezelés előtt. A konzervatíván kezelt esetek közül 10-nél (27%) a későbbiekben műtéti ellátásra volt szükség (1. csoport 5/23=22%, 2. csoport 5/14=36%). Műtétet az 1. csoportban 20 (53%), a 2. csoportban 36 esetben (80%) végeztünk. 6 esetben volt szükség második műtétre. Avascularis necrosis az 1. csoportban 7 (18%), a 2. csoportban 11 esetben (24%) alakult ki, súlyos fokú necrosis (Tönnis 2 vagy 3 stádium) 2-2 esetben volt a két csoportban. A rögtön műtétiileg kezelt alcsoportokban nem alakult ki AVN. A 0-3 hónapos kor között kezdett konzervatív kezelés 73%-ban sikeres volt, AVN az esetek 21%-ában volt, míg 3 hónapos korban és utána ezek az arányok 63%, és 33%. **KÖVETKEZTETÉS:** Megállapíthatjuk, hogy a 3 hónapos kor után kezdett konzervatív terápia esetén nő az AVN arány, és csökken a sikeresség. A konzervatíván kezdett, műtétiileg befejezett, komplikált esetekben volt a legmagasabb az AVN arány, míg a rögtön műtétiileg kezelt esetekben nem fordult elő AVN. Vizsgálataink alátámasztják, hogy a komplikált esetekben érdemesebb a konzervatív terápia helyett a műtétet választani.

Témavezetők:

Dr. Domos Gyula egyetemi tanársegéd

Dr. Kiss Sándor egyetemi adjunktus



Antraciklin-terápia indukálta kardiotoxicitás farmakogenetikai vizsgálata gyermekkori akut limfoid leukémiában

EGYED BÁLINT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

SEMMEIWEIS EGYETEM II.SZ GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

A leggyakoribb gyermekkori malignus megbetegedés az akut limfoid leukémia (ALL). Noha a kórkép kemoterápiás kezelésében alkalmazott antraciklinek (ANT) javítják a betegség túlélését, jól ismertek a kardiotoxikus mellékhatásaik. A túlélők körében a későbbi szívelégtelenség és aritmiák gyakorisága többszörösére nő. Kutatásunk során az ANT-farmakokinetikát meghatározó transzporterek és enzimek génjeinek egynukleotidos polimorfizmusait (SNP) vizsgáltuk ALL-s gyermekekben. Célunk az ANT-kezelés indukálta kardiomiopátia kialakulásában védőfaktoroként vagy éppen hajlamosító tényezőként funkcionáló allélok azonosítása volt. A betegektől (n=622) a remisszió idejéből származó perifériás vérminták gyűjtése a hét magyar gyermekhematológiai központból történt. A mintákból DNS lett izolálva QIAamp® DNA Blood Midi Kit használatával, majd a szekvencia-specifikus fluoreszcens próbák alapján OpenArray® real-time PCR technikával elvégeztük 17 gén összesen 53 SNP-ának genotipizálását. A betegek szívfunkciójának jellemzésére retrospektíven gyűjtöttük az echokardiográfiás vizsgálati paramétereket több követési időpontban. Az ezekből számolt bal kamrai roströvidülés (FS, fractional shortening) és az SNP genotípusa közti összefüggést egy ANOVA-alapú modellel kerestük. A kóros szívfunkció (FS<28%), ill. a funkciócsökkenés genetikai rizikójának eset-kontroll elemzéséhez logisztikus regressziót alkalmaztunk. Számításaink alapján az antraciklineket a kardiomiocitákból kiszállító ABCC2 transzporter génjében lévő szinonim rs3740076 GG genotípusa (FS=39,6%) 10 éves követésnél asszociált az alacsonyabb szívfunkcióval, szemben az AA allélkombinációval (FS=42,9%; p=0,001). Az eset-kontroll vizsgálat szerint a CYP3A5 rs4646450 CC genotípus a kóros szívfunkció kialakulásának esélyét hétszeresére növelte (OR=7,0 [1,7-28,6]; p=0,007), amely érték a fiúknál még magasabbnak mutatkozott (OR=16,4 [2,4-112,1]; p=0,004). Ugyanezen gén rs776746 SNP-ánál a recesszív A allél hiánya növelte a szívfunkció kemoterápia alatti csökkenésének valószínűségét (OR=3,8 [1,5-9,4]; p=0,004). Farmakogenetikai kutatásunk eredményei független populáción történő validálás után hozzájárulhatnak a gyermekkori ALL személyre szabott gyógyításához, törekedve a terápia maximális hatékonyságára a lehető legkevesebb mellékhatással.

Témavezetők:

Dr. Kovács Gábor, egyetemi docens

Félné Dr. Semsei Ágnes, egyetemi tanársegéd



Gastroschisis kezelés kimenetele újszülötteknél az I. sz. Gyermekklinikán

ÉLŐ ZSUZSANNA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Célkitűzésünk a 2011. január és 2016. december között az I. számú Gyermekgyógyászati Klinikán gastroschisissel kezelt újszülöttek kezelési adatainak áttekintése. A gastroschisis egy ritka, de szövődményei miatt gyakran elhúzódó terápiát igénylő középvonali hasfali defektus, melyen át a belek tömlő nélkül, szabadon kerülnek a hasüregen kívülre. A betegség előfordulása világszerte 1,6/10000, Magyarországon évente 5-15 eset fordul elő. Retrospektív leíró vizsgálatunkhoz 23 újszülött dokumentációja állt rendelkezésünkre. A teljes parenteralis táplálás (TPN), a mechanikus lélegeztetés illetve a kórházi tartózkodás időtartamát vizsgáltuk. Eredményeinket összevetettük nemzetközi adatokkal. Kétmintás T-próbával összefüggést kerestünk az anyatejes táplálás, a primer zárás és a kimenetel között. Adatainkat átlag $\pm$ szórás illetve medián formában adtuk meg. A gyermekek átlagosan a $35,9 \pm 1,4$. gesztációs hétre születtek, 2271 ± 501 g súllyal. Az esetek 8,7%-ban perforációval járó komplex gastroschisis igazolódott. A hasfali defektusokat 65,2%-ban primeren, a születés utáni első napon zárták. A silóval kezelt újszülöttek secunder műtétjére átlagosan a $10 \pm 2,1$. postoperatív napon került sor. Előzetes eredményeink alapján a TPN időtartam mediánja klinikánkon 25 (12-128) nap, a nemzetközi adat: 25 (6-484) nap. A per os táplálást medián érték szerint a 20,5. (6-56) életnapon kezdték meg, 69,6%-ban cukoroldattal. Az újszülöttek 73,9%-a kapott tápszert. Az anyatejes táplálás és a kimenetel között várákozásunk ellenére nem találtunk összefüggést. A primer zárásban részesült újszülöttek szignifikánsan rövidebb ideig igényeltek TPN-t ($p=0,0053$). Mechanikus ventilatio igénye a klinikánkon medián érték szerint 5 (2-18,5) nap, irodalmi adat: 3 (0-90) nap. Kórházban töltött idő mediánja 34 nap (10-143), nemzetközi adat: 32 (11-349) nap. Eredményeink megfelelnek a nemzetközi adatoknak: teljes parenterális táplálás hossza valamint a kórházi tartózkodás időtartama hasonló. A gépi lélegeztetés időtartamának csökkentése tovább javíthatja a kezelt betegeink életminőségét. Az anyatej bevezetése valamint a táplálás korai kezdése segítheti a teljes enterális táplálás gyorsabb felépítését, azonban további vizsgálatok szükségesek ennek tisztázására.

Témavezető:

Dr. Méder Ünőke klinikai szakorvos



A nephrosist okozó podocin mutációk interakciójának molekuláris alapja

L'AUNÉ GERDA KATALIN

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

A gyermekkori szteroid-rezisztens nephrosis szindróma leggyakoribb monogénes oka a podocint kódoló NPHS2 gén mutációja. Az NPHS2-asszociált nephrosis autoszomális recesszíven öröklődik. Kutatócsoportunk korábban kimutatta, hogy a gén leggyakoribb misszensz variánsának (c.686G>A, R229Q) patogénitása transz-asszociált mutáció függvénye: bizonyos mutációkkal patogén, másokkal nem. Ezen mutáció-dependens patogénitás hátterében egy domináns negatív hatást mutattunk ki, mely a szerkezet modellezése alapján kóros dimerizáció következménye. A kóros dimerizációt azonban idáig nem bizonyítottuk, mely alapvető lenne a klinikai gyakorlatban annak eldöntéséhez, hogy mely variánsok lehetnek patogének az R229Q variánssal. Munkánk során HEK293 sejteken beállítottuk a podocin különböző, HA-taggal jelölt C-terminális mutáns formáinak expresszióját, melyeket immunprecipitációval kivontunk, és peptid elúcióval tisztítottunk. A vad és az R229Q variáns mellett a három gyakori, C-terminális trunkáns podocint expresszáltuk, melyek a fehérje három C-terminális helikális régióját különböző mértékben érintik. A vizsgált podocin variánsokat in vitro, FRET párt alkotó Alexa 488 és 555 festékekkel jelöltük, majd az esetleges dimerizációt fluoreszcencia spektroszkópia vizsgálattal jellemeztük a Biofizikai Intézetben. A vad podocinAlexa488-Alexa555 mérése során jelentős, 20%-os fluoreszcencia élettartam-csökkenést láttunk, mely jelentős energiatranszferre és erős dimerizációra utal. Az R229Q variánssal nem patogén, R286Tfs*17 mutáció esetén nem találtunk érdemi élettartam-csökkenést, ami a dimerizáció hiányát jelzi. Ezzel szemben, mind az A317Lfs*31, mind az F344Lfs*4 mutáns esetén nagyon jelentős, a vad homodimereknél is erősebb interakcióra utaló fluoreszcencia élettartam változást figyeltünk meg. Beállítottunk egy olyan módszert, mely eredményeink szerint lehetővé teszi a podocin dimerizáció erősségének meghatározását a mutációk függvényében. Eredményeink alapján az R286Tfs*17 mutáció nem, az A317Lfs*31 és az F344Lfs*4 mutáns pedig erős heterodimereket képez a vad, illetve az R229Q podocinnal. Ezen eredmény bizonyítja a C-terminális régió döntő szerepét a dimerizációban, és közvetett magyarázatot ad arra, hogy miért nem patogén az R229Q és az R286Tfs*17 transz-asszociációja.

Témavezetők:

Dr. Tory Kálmán egyetemi adjunktus
Dr. Schay Gusztáv tudományos munkatárs



Gyermeckori szolid daganatos betegek túlélési adatainak vizsgálata a nemzetközi irodalom tükrében

POTHÁRN FANNI SÁRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

ERDÉLYI ZOLTÁN

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. PATOLÓGIAI ÉS KÍSÉRLETI RÁKKUTATÓ INTÉZET

Háttér: A gyermeckori daganatok a daganatos megbetegedések körülbelül 2%-át jelentik, ugyanakkor a gyermeckori halálloki statisztikákban a baleseti halálozás után a második helyet foglalják el. Miközben az összesített incidenciájuk lassú, de emelkedő tendenciát mutat, a gyógyíthatóságuk az utóbbi évtizedekben megsokszorozódott. Célkitűzés: Vizsgálatunk célja volt, hogy felmérjük a gyermeckori szolid daganatos betegek gyógyulási esélyeinek változását, valamint, hogy magyarországi adatainkat összehasonlítsuk a nemzetközi irodalomban leírtakkal. Betegek és módszerek: A SE II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján 1971 és 2016 között kezelt és kezelés alatt álló 1625, a diagnózis felállításakor 0-18 év közötti szolid tumoros gyermek adatait tekintettük át. Számításainkat az IBM SPSS Statistics 23.0 és az R-3.3.2 programokkal végeztük. Az átlagos követési idő 5,58 év volt. A betegek átlagéletkora $7,21 \pm 5,58$ évnek; a fiú/lány arány 1,1/1-nek adódott. Eredmények: A szolid tumorok közel fele (46,3%) az ötödik életév előtt jelentkezett. Az orvoshoz fordulás 54%-ban objektív, 38%-ban mindkettő, míg 8%-ban csupán szubjektív panaszok miatt történt (N=883). A kumulatív túlélés a rosszindulatú szolid daganatok esetében 1971-2000 között 43,2%, 2001-2010 között 62,3%, míg a 2011-2013 között diagnosztizált esetekben 79,2%-nak adódott. A gyermeckori daganatos halálozás leggyakoribb okai 2007-2016 között az alapbetegség progressziója (88,15%, N=119) és a fertőzés (7,41%, N=10) voltak. A lányok és fiúk összesített túlélési adatai között szignifikáns eltérés nem volt igazolható. Az egyes daganatok relatív gyakorisága nemenkénti eltérést mutatott, így például fiúknál az osteosarcoma, a Ewing-sarcoma és az ependymoma, lányoknál a nephroblastoma és a carcinoma voltak gyakoribbak. Több daganattípus, így például neuroblastoma, lágyrész sarcoma vagy astrocytoma esetében összefüggést találtunk a műtét jellege és a klinikai kimenetel között. Összegzés: A gyermeckori szolid tumoros betegek túlélése hazánkban is jelentősen javult az elmúlt évtizedekben. Ez a tendencia sok szempontból megfelel a nemzetközi adatoknak, fontos volna ugyanakkor a fentebb ismertetett eredmények részletes hisztopatológiai leletekkel való bővítése és újabb statisztikai próbák elvégzése.

Témavezetők:

dr. Micsik Tamás klinikai szakorvos

dr. Garami Miklós igazgatóhelyettes



Poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség allogén őssejt-transzplantáción átesett gyermekekben

TROJNÁR DÓRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

EGYESÍTETT SZENT ISTVÁN ÉS SZENT LÁSZLÓ KÓRHÁZ GYERMEKHEMATOLÓGIAI ÉS

ŐSSEJT-TRANSZPLANTÁCIÓS OSZTÁLY

Az Epstein-Barr vírus (EBV) okozta poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség (PTLD) az allogén őssejt-transzplantáció egyik leggyakoribb infekciós szövődménye. Az őssejt-transzplantáltakban észlelt PTLD gyorsan progrediáló, akár 50% feletti letalitású kórkép. A sikeres kezelés kulcsa a magas rizikójú betegek szűrése, a korán felállított diagnózis és a késlekedés nélkül megkezdett kezelés. Az Egyesített Szent István és Szent László Kórház Gyermekhematológiai- és Őssejt-transzplantációs Osztályán végzett vizsgálatunk fő célja a saját epidemiológiai adatok felmérése és a rizikófaktorok felderítése volt. Másodlagos célunk az immunoglobulin (Ig) szintek, mint korai diagnosztikus/prognosztikus markerek vizsgálata volt. Retrospektív elemzést végeztünk az osztályon 2011.01.01. és 2016.06.30. között allogén őssejt-transzplantáción átesett gyermekek körében. Mindenkinél rutinszerűen, hetente történt mennyiségi EBV PCR vizsgálat valamint Ig-szint mérés. A vizsgált időszakban 118 gyermekben (36 lány, 82 fiú) összesen 140 allogén őssejt-transzplantáció történt. Az indikáció 68%-ban malignus hematológiai betegség, 13%-ban nem malignus hematológiai betegség, 11%-ban immundefektus volt. Medián életkor: 7,68 év (0,03-18). Csontvelői őssejtet 62%-ban, perifériás- és köldökzsínórvér eredetű őssejtet 19-19%-ban használtunk. Összesen 16/118 gyermekben volt pozitív EBV PCR, közülük 11-ben (9,3%) diagnosztizáltunk PTLD-t. A betegség medián +48. napon (19-85) jelent meg. Összesen 4/11 beteg vesztítettünk el PTLD miatt. Az összes transzplantációt figyelembe véve a PTLD-ben szenvedők között több volt: a fiú (10/11); a malignus hematológiai betegség, mint indikáció (10/11); a csontvelői graft (10/11); az ismételt transzplantáció (5/11). Emelkedett Ig szintet 13/118 betegben mértünk. Közülük 9 beteg volt EBV PCR pozitív, 8-an szenvedtek PTLD-ben. Három esetben az Ig szint emelkedés legalább egy héttel megelőzte az első pozitív EBV PCR-t. Bár a PTLD-s gyermekek relatíve alacsony száma mélyebb statisztikai elemzést nem tesz lehetővé, lehetséges rizikófaktoroként szerepelhet a férfi nem, a malignus hematológiai alapbetegség, a csontvelői graft, és a retranszplantáció. Az Ig szintek emelkedése aspecifikus marker; izolált esetekben segítség lehet a diagnózis korai felállításához.

Témavezetők:

Dr. Kassa Csaba infektológus szakorvos

Dr. Kriván Gergely osztályvezető főorvos

KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY
kardiológia



Cardiovascularis rizikó és sport 35 éves kor fölött: a kardiológiai szűrés kiemelt szerepe master sportolóknál

BABITY MÁTÉ

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: Az élsportolók rendszeres szűrése fontos a hirtelen szívhalál megelőzésének szempontjából. A master sportolók kardiológiai vizsgálatára azonban a korral emelkedő cardiovascularis (CV) rizikó ellenére sem fordítanak elég figyelmet. **Célkitűzés:** Vizsgálatunkban a SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 2015-16-ban kardiológiai szűrésen résztvevő master sportolóknál előforduló CV rizikófaktorok ill. megbetegedések előfordulási gyakoriságát tanulmányoztuk. **Módszerek:** A sportolók kiterjesztett kardiológiai szűrésen estek át, melynek elemei voltak az anamnézis felvétel, a fizikális vizsgálat, a standard EKG, a vérvétel, a vérnyomás mérés, a szívultrahang és a terheléses EKG. **Eredmények:** Összesen 50, 35 év feletti sportoló eredményeit összesítettük (fffi: 40, kor: $43,8 \pm 7,0$ év, edzés: $6,8 \pm 5,4$ óra/hét). CV rizikófaktorok tekintetében 16-an pozitív személyes, 33-an pozitív családi anamnézissel rendelkeztek. A sportolók átlag BMI-je $26,4 \pm 4,2$ kg/m² volt, 58%-a (n=29) túlsúlyosnak vagy elhízottnak bizonyult. Emelkedett se koleszterin szintet 44%-uknál (n=22, átlag: $5,4 \pm 1,2$ mM), se LDL koleszterin értéket 44%-uknál (n=22, átlag: $3,4 \pm 1,2$ mM) találtunk. A terheléses vizsgálat 14%-ban (n=7) bizonyult pozitívnak terheléses ST-T eltérések vagy halmozott kamrai extrasystolia, 18%-ban (n=9) emelkedett terheléses vérnyomás értékek miatt. A fenti eredmények alapján elvégzett Holter EKG 3 esetben szignifikáns kamrai extrasystoliát igazolt, a koronária CT 3 esetben LAD bridge-et, 3 esetben szignifikancia határán lévő, 1 esetben szignifikáns koronária plakkokat írt le. A 3 sportolónál elvégzett koronarográfiás vizsgálat mindhárom esetben nem szignifikáns koronária plakkokat mutatott ki. A SCORE pontszám alapján a sportolók 8%-a (n=4) >5%-os 10 éves CV mortalitás rizikóval rendelkezett. A sportolók 42%-ánál (n=21) életmódváltást, 20%-ánál (n=10) gyógyszeres terápia beállítását/módosítását, 5 esetben a sporttevékenység korlátozását javasoltuk. **Konklúzió:** Az intenzív fizikai megterhelés triggere lehet egy esetleges fatális CV eseménynek, melynek valószínűsége szív-érrendszeri rizikófaktorok fennállása esetén jelentősen megemelkedhet. Vizsgálatunk az idősebb sportolóknál nemritkán előforduló halmozott rizikófaktorok kapcsán a szűrés kiemelt fontosságára hívja fel a figyelmet.

Témavezetők:

Dr. Kiss Orsolya adjunktus

Dr. Sydó Nóra rezidens



A szívizom infarktus etiológiájának vizsgálata a nagyon fiatalok és az idősek körében

BACSÁRDI FANNI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.
SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: Az Európai Kardiológus Társaság kardiovaszkuláris prevenció ajánlása egyértelmű javaslatokat tesz a 41-65 éves korosztály számára, de óvatosan fogalmaz az ennél fiatalabbak és idősebbek kivizsgálásáról. Kutatásom célja e két nehezen felmérhető kockázati csoport jobb megismerése. **Módszerek:** Retrospektíven vizsgáltam a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika 2014-ben Akut Coronaria Szindrómával (ACS) diagnosztizált betegpopulációját (n=1168). Kigyűjtöttem az anamnesztikus- és felvételi jellemzőket, vizsgálati és műtéti adatokat, a szövődeményeket. Három korcsoportot vizsgáltam: 40 év alatti férfiak és 50 év alatti nők (F, n=55), rutin rizikóbecslésre javasoltak (K, n=456) és 65 évnél idősebbek (I, n=657). **Eredmények:** Idős korban gyakoribb lett a nem ST elevációs szívizom infarktus (NSTEMI, 49% vs 51% vs 66%, $p<0.001$; F, K, I tekintetében), megfordult a nemek aránya (nők: 58% vs 26% vs 44%), és jellemzőbb lett a hipertónia (HT, 56% vs 75% vs 87%, $p<0.001$), a cukorbetegség (DM, 17% vs 32% vs 40%, $p<0.001$), a kardiovaszkuláris előzmények előfordulása. Az összkoleszterin – és LDL szint a fiatalokénál alacsonyabb értékre esett vissza (4,6 [3,9-5,8] vs 5,2 [4,075-6,2] vs 4,4 [3,6-5,3] mmol/l, $p<0.0001$; 2,89 [2,17-3,89] vs 3,59 [2,54-4,39] vs 2,69 [1,93-3,49] mmol/l, $p<0.0001$). A dohányzás a fiatalok körében dominált (63% vs 33% vs 7%, $p<0.0001$). Az idős korosztály sérülékenységét a sokágbetegség (40% vs 58% vs 71%, $p<0.0001$) és a szövődemények magas száma mutatta (5% vs 9% vs 13%, $p=0.03$). A fiataloknál az érbetegség (4% vs 26%, $p=0.05$) és a korábbi ACS (0% vs 22%, $p<0.03$) az NSTEMI-re, a dohányzás (78% vs 48%, $p=0.05$) STEMI-re volt jellemző. STEMI irányú tendencia látszott a DM (15% vs 0%, $p=0.1$) és a férfiak (54% vs 30%, $p=0.1$) kárára. Az idős populáción belüli szignifikáns ($p<0,05$) eltérések (szívfrekvencia, HT, dohányzás, DM, korábbi ACS, érbetegség, LDL, aortastenosis) közül a DM (OR:1,552, $p=0,043$) és az érbetegség (OR:1,7574, $p=0,022$) bizonyult az NSTEMI független prediktorának. **Következtetés:** A három korcsoport minden tekintetben jelentősen eltér egymástól. A fiataloknál az elszenvedett infarktust legfőképp a dohányzás és a korábbi CV betegség, az időseknél a DM és az érbetegség határozza meg.

Témavezető:

dr. Lux Árpád klinikai szakorvos



Hajlítható sheathek és kontakterőt érzékelő katéterek hatása a sikerességre pitvarfibrilláció ablációjában

BALOGI BERNADETT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

SZABÓ TAMÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: A katéter abláció a pitvarfibrilláció (PF) kezelésének hatékony módszere. A sikeresség növelése érdekében a beavatkozáshoz használt eszközök közül egyre jobban elterjedtek a hajlítható sheathek (SS) és a kontakterőt érzékelő (CF) ablációs katéterek. Kutatásunk során azt vizsgáltuk, hogy Klinikánkon végzett ablációkhoz használt SS és CF katéterek növelik-e a sikeres kimenetelt a nem hajlítható sheathek (nSS) és a hagyományos ablációs (nCF) katéterekhez képest. **Módszerek:** Retrospektív vizsgálatunkba 2013-ban 310 és 2014-ben 342 PF abláción átesett beteget vontunk be. Az utánkövetést 3 éven keresztül végeztük. A sikerességet háromféleképpen vizsgáltuk: rekurrencia mentes sikeresség, esetleges rekurrencia ellenére antiaritmikummal (AAD) fenntartható ritmuszavar mentesség, illetve szükség esetén reablációt is igénylő siker. Rekurrenciának minősítettük a több mint 30 másodperces dokumentált PF epizódot. Statisztikai analízist GraphPad Prism 6.01 program alkalmazásával végeztük. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. **Eredmények:** A vizsgált populációban 193 nő és 448 férfi szerepelt, közülük 456 paroxizmális és 185 perzisztens PF-es, életkoruk mediánja 65 (57-71). A 2013-2014-es paroxizmális populációt vizsgálva szignifikáns különbség jelentkezett a sheathek között AAD használatával ($p=0,049$), ill. AAD és reablációval elért sikeresség esetében ($p=0,02$), a SS javára, míg a katétereket tekintve nem volt eltérés ($p=0,58$). A SS használatával elért sikeresség 2013-hoz képest 2014-ben magasabb volt ($p=0,0006$). A major szövődmények esetében nem találtunk szignifikáns különbség a katéterek között ($p=0,5$).

Következtetés. A könnyebb katéter manipulációt biztosító SS pozitívan befolyásolta a PF abláció sikerességét paroxizmális betegcsoportban. Azonban a sikerességre gyakorolt hatása a beavatkozást végző orvosok egy éves gyakorlata után mutatkozott meg („learning curve”). Továbbá kimutattuk, hogy a CF alkalmazása sem a komplikációs rátát, sem a sikerességet nem befolyásolta.

Témavezetők:

Dr. Gellér László egyetemi docens

Dr. Szegedi Nándor szakorvosjelölt



A foszfodiészteráz-5A gátló vardenafil megelőzi a 2-es típusú cukorbetegséghez társuló diasztolés szívelégtelenség kialakulását

BARTA BÁLINT ANDRÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

HAVLIK KÁROLY

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

SEMMEWEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: A megtartott ejekciós frakciójú (diasztolés) szívelégtelenség (HFpEF) gyakorisága egyre növekszik. Kialakulásában fontos szerepet játszanak egyes komorbiditások, így az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség (DM). Epidemiológiai jelentősége ellenére a HFpEF-ben jelenleg elérhető gyógyszeres terápiák nem csökkentik annak mortalitását. A ciklikus guanozin monofoszfát (cGMP)-jelátvitel kórélettani szerepének vizsgálata intenzív kutatások tárgya, a magasabb cGMP-szint kardioprotektív hatását több szívbetegségben is leírták. Vizsgálatunkban a cGMP-t lebontó enzimet, a foszfodiészteráz-5A-t (PDE5A) gátló vardenafil hosszútávú preventív alkalmazásának hatását vizsgáltuk a diabéteszes kardiomiopátiához társuló HFpEF modellünkben. **Módszerek:** Kísérletünkben Zucker Diabetic Fatty (ZDF; HFpEF modell) patkányokat és kontrolljaikat (ZDFLean) használtuk. Az állatokat 25 hétig vardenaffilal (10mg/ttkg/nap; ZDFLean+Vard; ZDF+Vard) vagy placebóval (ZDFLean; ZDF) kezeltük. Ezt követően szívult-rahang vizsgálatot hajtottunk végre a bal kamra (BK) falvastagságának és üregátmérőjének meghatározására. Elvégeztük a BK nyomás-térfogat (P-V) analízisét a szisztolés és diasztolés funkció vizsgálatára. Emellett a cGMP jelátvitel, az oxidatív stressz, apoptózis, ill. a szívizom-hipertrófia és fibrózis fő markereit vizsgáltuk. (Etikai engedély száma: 22.1/1162/3/2010). **Eredmények:** ZDF állatokban a fokozott BK-i falmerevség és megnyúlt BK-i relaxációs idő markáns diasztolés diszfunkciót jelzett megtartott szisztolés funkció mellett. A miokardiumot csökkent cGMP szint és protein kináz G (PKG) aktivitás, fokozott oxidatív stressz, kifejezett szívizomsejt apoptózis, hipertrófia és fibrotikus átépülés jellemezte. Vardenafil kezelés eredményeként megtartott cGMP szintet és PKG aktivitást, csökkent nitro-oxidatív stresszt és apoptózist, ill. kisebb mértékű miokardium-hipertrófiát és fibrózist tapasztaltunk DM-ben. Mindez hozzájárult a diasztolés funkció (BK-i falmerevség és az aktív relaxáció) javulásához DM-ben. **Összefoglalás:** A vardenafil-kezelés hatékonyan előzi meg a DM-hez társuló HFpEF kialakulását. PDE5A gátlók preventív alkalmazása cukorbetegség esetén ígéretes lehetőséget jelenthet a HFpEF megelőzésére.

Témavezetők:

Dr. Radovits Tamás PhD egyetemi adjunktus

Dr. Mátyás Csaba rezidens



Infektív endocarditis napjainkban. A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet elmúlt 5 évének esetei

BENCE ANDRÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

GOTTSEGEN GYÖRGY ORSZÁGOS KARDIOLÓGIAI INTÉZET

Az infektív endocarditis (IE) incidenciája a korszerű antibiotikum profilaxis ellenére sem csökkent, mortalitása a célzott antibiotikus és sebészi kezelés mellett is magas. Ismert az a tény is, hogy a klasszikus kórokozók helyét egyre agresszívabb baktériumok veszik át. Retrospektív vizsgálatunk célja a 2012. január 1. és 2016. december 31. között Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben IE miatt kezelt betegek klinikai jellemzőinek, mortalitásának, valamint az infekciót okozó kórokozók vizsgálata. Ebben az időszakban 212 betegnél (142 férfi, 70 nő) igazolódott IE, átlag életkoruk $55,9 \pm 16,6$ év (18-92). Natív billentyű IE-t 127 (59%, mitrális:55, aorta:53, kombinált(mitr.+ao.): 19), műbillentyű IE-t 53 (25%, korai: 21, késői: 32), jobb szívfél IE-t 18 (8%), pacemaker IE-t 24 (11%) esetben találtunk. Kórokozóként 65 esetben *Staphylococcus aureus* (31%, ebből 12 eset MRSA), 40 esetben (19%) *Streptococcus* speciesek, 34 esetben *Enterococcus faecalis* (16%), 25 (12%) esetben az ismételt hemokultúrák is negatívnak bizonyultak, 11 esetben nem volt adat a kórokozóról, a maradék esetekért egyéb szerteágazó baktérium fajok a felelősek. Natív billentyű IE esetén 105 (78%) esetben történt műtét, 29 (22%) esetben konzervatív terápia mellett döntöttünk. Műbillentyű IE során 40 esetben (75%) sebészi, 13 esetben (25%) konzervatív terápiát alkalmaztunk. A 24 infektálódott pacemaker rendszer 21 (88%) esetben került eltávolításra, 15 esetben percutan, 6 esetben sebészi extractio történt. A teljes populáció kórházi mortalitása 15% (32/211) volt, 1 éves mortalitása 30% (63/212) volt. Szeptikus embolizáció agy: 34, tüdő: 19, lép: 16 esetben fordult elő. Intézetünkben az elmúlt 5 évben 212 beteget kezeltünk infektív endocarditis miatt, melynek közel háromnegyede natív billentyű endocarditis volt. Magas arányban találtunk *Staphylococcus aureus* fertőzést, és az irodalmi adatokkal egybevágó, magas kórházi mortalitást.

Témavezető:

Dr Dénes Mónika szakorvos



A koszorúérbetegség és a miokardiális bridge összefüggésének vizsgálata

DANICSKA DALMA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

PAPP SÁRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

A miokardiális bridge a koszorúér intramiokardiálisan haladó szegmense, általában véletlenül kerül diagnózisra koszorúér CT-angiográfia során. Korábbi tanulmányok szerint a miokardiális bridge szakaszán kisebb a koszorúér plakkok előfordulásának valószínűsége. A bridge által megváltoztatott hemodinamikai környezet a bridge előtti szakaszon károsíthatja az endothel funkciót, ezzel növelve atherosclerosis valószínűségét. Vizsgálatunk célja a miokardiális bridge és a bridge előtti koszorúér-szegmentumon jelenlévő plakkmennyiség közötti összefüggés meghatározása volt. Eset-kontroll vizsgálatunkba koszorúér betegség gyanúja miatt koszorúér CT angiográfiás vizsgálatra érkező betegeket vontunk be retrospektív módon. A bal elülső le szálló ág középső szegmentumán miokardiális bridge-dzsel rendelkező betegek mellé, korban és nemben illesztett kontroll betegeket választottunk. Félautomata plakk kvantifikációs szoftver segítségével meghatároztuk a bridge előtti szegmentum és a kontroll csoportban az ennek megfelelő koronária szakasz plakk volumenét. Összesen 40 férfi beteg bal elülső le szálló ágát vizsgáltuk meg (átlagos életkor: $68,9 \pm 5,4$ év). A vizsgált érszakasz hosszának mediánja a bridge előtt 46 mm [IQR: 42,0-54,3], miokardiális bridge-ek hossza 21,9 mm [IQR:16,2-39,5] volt. A plakkvolumen a bridge előtti szakaszon 280 mm³ [IQR: 173,3-414,8], a bridge nélküli betegek között pedig 286 mm³ [IQR:151,8- 351,5] volt, ami nem mutatott különbséget ($p=0,34$). A bridge-dzsel rendelkezők között a nem-kalcifikált komponens összesített plakk volumene 185 mm³ [IQR:135,2-328,5] illetve a kalcifikált komponens 33,5 mm³ [IQR:14,3-51,3] volt. A kontroll csoportban a nem-kalcifikált összplakk volumen 166,6 mm³ [IQR:109-236,1], a kalcifikált 79,5 mm³ [IQR:15,8-134,5] volt. A bridge-dzsel rendelkező betegeknél szignifikánsan magasabb nem-kalcifikált plakkvolument detektáltunk ($p=0,04$), míg a kalcifikált plakkvolumenek nem különböztek ($p=0,10$). A miokardiális bridge előtti koszorúér szegmentum plakk volumene vizsgálatunkban nem mutatott szignifikáns különbséget a kontrollcsoporthoz képest. A nem-kalcifikált koszorúér plakk komponens összesített plakk volumene azonban szignifikáns különbséget mutatott a bridge-dzsel rendelkező páciensek és a kontroll csoport betegek között.

Témavezetők:

Dr. Karády Júlia PhD hallgató

Dr. Maurovich-Horvat Pál adjunktus



A D-vitamin hiány előrejelzi a kedvezőtlen klinikai választ reszinkronizációs terápiában részesülő szívelégtelen betegekben

JUHÁSZ DÁVID IMRE

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

BEVEZETÉS: A reszinkronizációs terápia (CRT) javítja a túlélést és progresszív reverz remodelinget indukál disszinkron, csökkent bal karmia funkciójú szívelégtelen betegekben, azonban az implantáció kerülő betegek megközelítően egyharmada nem reagál megfelelően. Preoperatív azonosításukra alkalmas biomarker klinikai jelentősége ezért nagy. A D-vitamin hormonként szabályozza a csont anyagcserét, de ezen kívül számos extraszkeletális funkcióval is rendelkezik. A legutóbbi vizsgálatok eredményei alapján szerepe van a szívelégtelenség kialakulásában és súlyosbodásában is. Vizsgálatunk célja a D-vitamin jelentőségének meghatározása volt a CRT-re adott klinikai válaszban. **MÓDSZEREK:** Vizsgálatunkba 136 CRT-re kerülő szívelégtelen beteget vontunk be. A teljes plazma D-vitamin szintet a beültetés előtt és azt követően hat hónappal Elecsys Vitamin D total assay (Roche Diagnostics) használatával határoztuk meg. Elsődleges végpontnak az öt éves mortalitást tekintettük, míg másodlagos végpontnak a kedvező klinikai választ választottuk, melyet az ejekciós frakció 15%-os emelkedésével definiáltunk. **EREDMÉNYEK:** A követés során 58 beteg halálozott el, 66 betegnél állapítottunk meg non-responder státuszt. Hat hónap CRT után a D-vitamin szintek nem változtak. A 24,13 ng/ml alatti értékek előrejelezték a reverz remodeling elmaradását, függetlenül a szignifikáns baseline prediktoroktól. Ezen felül a csökkent D-vitamin szint az öt éves mortalitás esetében is független prediktornak bizonyult az összes szignifikáns parameterre (úgy mint kor, beta-blokkoló kezelés, bal Tawara-szár blokk és baseline NT-proBNP-szint) történt adjusztálás után. **KONKLÚZIÓ:** Eredményeink alapján a D-vitamin hiány jelentős szereppel bír szívelégtelen betegekben, a hosszú távú mortalitás és a kedvező klinikai válasz elmaradásának független prediktora CRT-ben részesülő betegekben. Ennek alapján felmerül a szívelégtelen betegek D-vitamin státusza ellenőrzésének szükségessége.

Témavezető:

Dr. Perge Péter klinikai orvos



A vena pulmonalis izoláció hatékonysága egy 5 éves konszekutív betegpopulációban

KUGLER SZILVIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

MAGYAR HONVÉDSÉG EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT KARDIOLÓGIAI OSZTÁLY

A pitvarfibrilláció (PF) a felnőtt lakosság 3%-át érintő ritmuszavar, amelynek korszerű katéterablációs terápiája a tüdővéna-szájadékok izolálásán (PVI) alapul. A szakirodalmi adatok az első beavatkozás 12 hónapos sikerarányát 40-64%-ra becsülik. Célkitűzés. A PVI sikerességének retrospektív értékelése, az eredményességet befolyásoló klinikai tényezők feltérképezése. Módszerek. 195 radiofrekvenciás abláción átesett páciens adatait elemeztük. A PVI-t követő 6 (n=140), illetve 12 (n=99) hónapos sikert „kardioverziót/reablációt igénylő (1), egyéb dokumentált (2) PF-visszatérés”, „PF-ra utaló panaszok” (3), „nem PF-ritmuszavar” (4), valamint „ritmuszavar-mentes” (5) skálán jellemeztük. Az anamnesztikus (nem, életkor, testtömeg-index /BMI/, PF típusa, ejekciós frakció /EF/, bal pitvari átmérő /BP/, szubjektív tünetek /EHRA/) és beavatkozással kapcsolatos (komplett/inkomplett izoláció) adatok végpontra kifejtett hatását Khí-négyzet, illetve Mann-Whitney U próbával vizsgáltuk. A teljes utánkövetési időszakra vonatkoztatott dokumentált PF-visszatérést Kaplan-Meier módszerrel elemeztük. Eredmények. Az 1–5 skálán a primeren sikeres PVI-n átesett páciensek megoszlása 6(12) hónapnál 13(17)–27(27)–9(9)–5(3)–46(44)%. A nem (69% férfi), kor (medián /med/ 60 év), BMI (med 30,3 kg/m²), paroxizmális/perzisztens PF (74 vs 26%), EF (med 59%), EHRA I-IV (11–51–36–2%), komplett/inkomplett izoláció (92 vs 8%) nem mutatott szignifikáns korrelációt a PVI eredményességével (dokumentált PF-mentesség). Ezzel szemben a BP (med 53 mm) és a sikeresség között szignifikáns összefüggést igazoltunk. Medián BP alatt vs felett 6(12) hónapnál 67(64) vs 46(40)% volt a sikerarány [p=0,017(0,023)], továbbá ez alapján jelentős különbség mutatkozott a PF jellege (paroxizmális 86 vs 62%, p<0,001) és a PVI primer sikertelensége (1 vs 12%, p=0,003) tekintetében. A kumulatív PF-mentes túlélési arány 12 hónapnál 53%, az utánkövetés végén (50 hónap) 40%. Az így számított sikeresség szignifikáns különbséget mutatott paroxizmális vs perzisztens PF esetén (12 hónapnál 58 vs 39%, p=0,031). Következtetés. A vizsgált betegpopulációban a PVI terápia sikerességét számos klinikai tényező közül a BP, valamint a PF típusa befolyásolja. Tág BP, valamint perzisztens PF esetén a PVI kevésbé sikeres PF megelőzés céljából.

Témavezetők:

Dr. Duray Gábor Pacemakerterápiás és elektrofiziológiai részleg részlegvezető

Dr. Préda István professzor emeritus



Nemi különbségek a kardiovaszkuláris adaptációban

MERKELY PETRA NÓRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

HORVÁTH ESZTER

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: Ismert, hogy a fizikai aktivitás fokozza a vázizmok mikrocirkulációját, tartós edzés hatására pedig az izomerek falában szegmentális remodelling figyelhető meg. Nem teljesen ismertek azonban a nemi különbségek az intenzív tréning hatásainak megnyilvánulásában.

Metodika: Kísérletünkben nőstény (N) illetve hím (H) Wistar patkány (n=12-12) adductor izmát ellátó gracilis arterioláinak biomechanikai tulajdonságait vizsgáltuk tizenkét hétig tartó úszóprogramot követően (tesztcsoport, T, n=6), valamint mérsékelt fizikai aktivitás mellett (kontrollcsoport, K, n=6). Az úszóidőt folyamatosan emeltük, végül a tesztcsoport 200 percet sportolt naponta, míg a kontrollcsoport mindössze tíz percet. Ezt követően az ereket kipreparálva különböző oldatokban (normál Krebs-Ringer, noradrenalin, calciummentes szuszpenzió), mikroangiométer segítségével vizsgáltuk azok különböző nyomásokra adott reakcióját. A vizsgált paraméterek az érátmérő, falvastagság és a spontán tónus voltak. A csoportokat kétutas ANOVA-val hasonlítottuk össze, $p < 0,05$ szignifikanciaszint mellett. **Eredmények:** A hím kontrollcsoport ereinek reakciókészsége elmaradt a többi csoportétól, mely a belső átmérő változásának ($\Delta\mu\text{m}$ 0-150Hgmm között) hiányában jól megmutatkozott (HK: $38,48 \pm 33,63\mu\text{m}$, HT: $97,12 \pm 71,66\mu\text{m}$, NK: $84,03 \pm 43,64\mu\text{m}$, NT: $106,15 \pm 41,54\mu\text{m}$). A nőstény patkányok erein nagyobb belső átmérőket (NK: $182,14 \pm 28,15\mu\text{m}$, NT: $177,37 \pm 76,47\mu\text{m}$, HK: $113,07 \pm 25,68\mu\text{m}$, HT: $132,91 \pm 41,19\mu\text{m}$), valamint vékonyabb falvastagságot (NK: $18,78 \pm 4,62\mu\text{m}$, NT: $18,10 \pm 3,62\mu\text{m}$, HK: $59,42 \pm 5,54\mu\text{m}$, HT: $77,41 \pm 12,26\mu\text{m}$) mértünk a hím csoportokéhoz képest ($p=50\text{Hgmm}$). **Konklúzió:** A gracilis arteriolák adaptálódtak az intenzív tréninghez. Nyomásváltozásra jelentkező reaktivitásuk fokozódott, nagyobb mértékű tágulásra voltak képesek, mely az izom fokozott vérellátási igényével magyarázható. A nőstényekben a spontán tónus növekedése valószínűsíthetően új elasztikus szövet megjelenésével magyarázható, míg a hímekben a fordított változás ennek ellenkezőjével. Nemi különbségek szempontjából elmondható, hogy a nőstények reaktivitása és átmérője is meghaladja a hímekét, meglepő módon a kontrollcsoport esetében a legkifejezettebben.

Témavezető:

Dr. Várbíró Szabolcs egyetemi docens



A high-sensitive Troponin T vizsgálat értékelését befolyásoló tényezők jelentősége ST elevációval nem járó acut coronaria syndromában

SKODA RÉKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

DOAN NANG KHAI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: A high-sensitive troponin az egyik legfontosabb marker az ST elevációval nem járó acut coronaria syndroma diagnosztikájában. A jelenleg érvényes ajánlások alapján, amennyiben a Troponin emelkedést myocardialis infarctus okozza, invazív kivizsgálás szükséges. A betegek nagy száma miatt hasznos lenne kiválasztani a valóban sürgős invazív kivizsgálásra szoruló infarktusos eseteket. **Cél:** Pozitív troponin értékkel bíró betegeknél a troponin emelkedést befolyásoló klinikai paraméterek hatásának vizsgálata. **Módszer:** Sürgősséggel invazív kivizsgálásban részesített 434, konsekutív hs-TnT pozitív beteg adatainak retrospektív elemzését végeztük. **Vizsgált paraméterek:** az első (min. 3 órás időablakkal levett) Troponin érték, életkor, vesefunkció, bal kamra funkció és a CKMB érték. A „szürke zóna” tartományába eső betegeket (14-100 ng/L) külön is elemeztük. A függetlenségi vizsgálatához kontingencia táblázatot és maximum likelihood Chi-négyzet próbát végeztünk. Szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. **Eredmények:** A troponin érték emelkedése és az NSTEMI diagnózisa pozitív korrelációt mutatott ($p < 0,001$). Az első troponin $n = 76/434$ esetben (17,5%) volt negatív (≤ 14 ng/L), viszont ezen betegek 18%-ánál (18/76) végül infarktus igazolódott. 66 troponin és CKMB negatív beteg közül 12/66 betegnél (18%) volt a végső diagnózis szívinfarktus, 7/12 esetben (58%) történt PCI vagy ACBG. A csökkent balkamra funkció ($EF \leq 40\%$) a szürke zónában emelte az álpozitív esetek számát (14-50 ng/L: 9/25; 36%; 50-100 ng/L: 3/12; 25%). Súlyos mértékben károsodott vesefunkciójú ($GFR < 30$ ml/min/1.73 m²) betegeknél az infarktus aránya 1/7, 15% (14-50 ng/L) ill. 4/9 44% (50-100 ng/L). Közepesen csökkent vesefunkció ($GFR = 30-60$ ml/min/1.73 m²) nem befolyásolta az infarktus gyakoriságát. A szürke zónás troponin tartományban az életkor és a troponin szintemelkedés mértéke nem mutatott szignifikáns összefüggést ($p = 0,6321$). **Következtetések:** A megfelelő időablakkal mért első negatív troponin eredmény nem zárja ki biztonsággal a szívinfarktust. Nem segíti a diagnózist az első negatív CKMB érték sem. Jelen módszerekkel nem lehet növelni a Troponin teszt pozitív prediktív értékét, új módszerek vagy rizikó kalkulátor létrehozása szükséges.

Témavezetők:

Dr. Becker Dávid egyetemi docens

Dr. Dinya Elek egyetemi tanár



A paroxizmális pitvarfibrilláció abláció vizsgálata: rádiófrekvenciás és cryoballonos technika hosszútávú sikerességének összehasonlítása

SZABÓ TAMÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

BÉRCZI ÁKOS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: Az abláció a pitvarfibrilláció (PF) kezelésének meghatározó módszere, mely során a ritmuszavarért felelős pulmonális vénák szájadékát a bal pitvartól rádiófrekvenciás- (RF) vagy cryoenergia (CB) segítségével izoláljuk (PVI). Kutatásunk célja a PVI 3 éves sikerességének felmérése, továbbá a két ablációs módszer sikerarányának összehasonlítása.

Módszerek: Retrospektív vizsgálatunkba 2013-2014 között 431 paroxizmális pitvarfibrilláló, jó bal kamra funkciójú ($EF \geq 50\%$) beteget (medián életkor: 64 év (56-71), 290 férfi (67%)) vontunk be. Az anamnesztikus, procedurális és utánkövetési dokumentációkat online adatbázisba gyűjtöttük. A betegeket 3 évig követtük. Sikeresnek definiáltuk az ablációt, ha a procedúrát követő 3 hónapos blanking periódus után rekurrencia nem történt. Rekurrenciát 30 mp-nél hosszabb EKG-n, vagy Holter monitoron regisztrált PF-ként határoztuk meg. Így 3 sikerességi csoportot alkottunk. Ritmuszavar-mentes sikerességgént definiáltuk, ha az abláció után nem történt rekurrencia. Reabláció nélküli sikeres csoportba azok a beteg tartoznak, akiknél történhetett rekurrencia, de sinus ritmus (SR) fenntartható volt antiaritmikummal. A harmadik csoportban reablációra is szükség lehetett a SR megtartásához. A statisztikai analízist GraphPad Prism 6 programmal végeztük. Szignifikáns eltérésnek $p < 0.05$ értéket vettük.

Eredmények: A CB ablált betegek száma 36 fő (8%), a RF abláltaké 395 (92%). A betegek vizsgált paraméterei közül a CB-nal ablált betegek CHA2DS2-VASc-score-ja szignifikánsan alacsonyabb ($p = 0.01$), míg a procedura időtartama magasabb ($p = 0.02$) volt. A további vizsgált paraméterek (például hipertónia, antiaritmikum) tekintetében szignifikáns eltérést nem tudtunk bizonyítani. Az első csoport sikeressége 1, 2, 3 éves utánkövetésnél CB ablált betegek esetén rendre 78, 47, 47%, míg RF ablált populációban 76, 60, 48% volt. A harmadik csoport 3 éves sikeressége a CB ablált betegeknél 59%, a RF abláltaknál 70%. Log rank teszttel nem találtunk szignifikáns különbséget a két módszer sikeressége és szövődmény arány tekintetében egyik meghatározott alcsoportban sem. Következtetés: Klinikánkon végzett PF abláció hosszú távú sikeressége és biztonságossága tekintetében az RF és CB technika között szignifikáns különbséget nem igazoltunk.

Témavezetők:

Dr. Gellér László egyetemi docens

Dr. Nagy Klaudia Vivien rezidens

OPERATÍV SZAKMÁK
sebészet, ortopédia



Az ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) által indukált májregeneráció sejtenergetikai vizsgálata patkánymodellen

ANKER PÁLMA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

LATIN VIKTÓRIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. SEBÉSZETI KLINIKA

Bevezetés: Kiterjedt májresectio esetén a májparenchyma tömegnövelését célzó egyik új eljárás az ALPPS, amely a konvencionális vena portae okklúzió alapuló technikákhoz képest gyorsabban képes nagyobb mértékű regenerációt indukálni, így bővítve a kuratív resectióra kerülő betegek körét. Számos előnye mellett azonban magas perioperatív morbiditás és mortalitás jellemzi, melynek háttere ma még ismeretlen. Célkitűzés: Célunk az ALPPS indukálta májregenerációt jellemző mitochondriális biogenezis, morfológia és funkció vizsgálata volt.

Anyagok és módszerek: Hím Wistar patkányokon (n=120db) ALPPS-t és vena porta ligatúrát (PVL) hajtottunk végre. A műtét előtt (0. óra) és az azt követő 1, 2, 3 és 7. napon az állatok máját eltávolítottuk, tömegüket megmértük. A nyert szövetmintákból Ki-67 immunhisztokémia segítségével meghatároztuk a mitotikus aktivitást, vizsgáltuk a mitochondriális biogenezist jellemző nukleáris respiratórikus faktor 1 és 2 (NRF-1, NRF-2) kifejeződését, elektronmikroszkópia segítségével a mitochondriális ultrastruktúrát, valamint a mitochondriumok izolálásával azok oxigénfogyasztását és ATP termelését. **Eredmények:** Az ALPPS csoportban a májlebenyek tömegnövekedése szignifikáns mértékben meghaladta a PVL csoportban látottakat ($273,3 \pm 13,9$ vs. $252,1 \pm 9,4\%$; ALPPS vs. PVL; $p=0,0005$). Ezalatt az ALPPS csoport egyedekben szignifikánsan magasabb Ki-67 index volt mérhető ($186,5 \pm 33,2$ vs. $102 \pm 16,1$ sejt/látótér; ALPPS vs. PVL; $p<0,001$). Míg a két állatcsoport között az NRF-2 transzkripciójában jelentős különbséget nem, addig az NRF-1 kifejeződésében szignifikáns eltéréseket figyeltünk meg ($1,1 \pm 0,1$ vs. $0,5 \pm 0,2$ fold expression; ALPPS vs. PVL; $p<0,0001$). Az ALPPS csoport egyedekben szignifikánsan magasabb volt a $0,24 \mu m^2$ –nél kisebb területű mitochondriumok aránya ($57,1 \pm 10,1$ vs. $30,7 \pm 8,5\%$; ALPPS vs. PVL; $p=0,023$), amely prominens jele az ineffektív biogenezisnek. Ezzel összhangban ALPPS-t követően a mitochondriumok oxigénfogyasztása és ATP termelése elmaradt a PVL csoportban mértékhez képest. **Következtetések:** Az ALPPS indukálta regenerációt a nagyfokú, ám ineffektív mitochondriális biogenezis miatt, a máj energetikai instabilitása jellemezi, mely felelős lehet az ALPPS-on átesett betegek magas perioperatív morbiditásért és mortalitásért.

Témavezetők:

Dr. Szijártó Attila egyetemi docens

Dr. Fülöp András rezidens



Funkcionális változások multimodális, in vivo vizsgálata sebészileg indukált májregeneráció patkány modelljében

BENCICS MÁTÉ

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

ILLÉS KRISTÓF

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

SEMMEIWEIS EGYETEM I.SZ. SEBÉSZETI KLINIKA

Bevezetés: A májreszekciókat követő májelégtelenség elkerülésére széles körben alkalmazott eljárás a porta vena ligatúra (PVL), mely az eltávolítandó lebenyek vena portae ágainak szelektív lekötésével azok atrófiáját és az ellenoldali lebenyek hipertrófiáját idézi elő. A volumenváltozásokon túl a funkcionális aspektusok alapos ismerete szükséges a második lépésben végzendő műtét megfelelő időpontjának meghatározásához. **Célkitűzés:** A PVL-t követő globális- és szegmentális májfunkció multimodális vizsgálata patkány modellben in vivo képalkotó eljárások segítségével. **Módszerek:** Hím Wistar patkányokon (n=40) a máj 80%-át ellátó vena portae ágak szelektív lekötését végeztük. Sorozatmérések során preoperatívan (0. óra), ill. a posztoperatív a 24-/48-/72-/168-/336. órában MRI-volumetria, ICG-clearance teszt (R15,PDR) és 99mTc-mebrofenin hepatobiliáris szcintigráfia (HBS) (felvétel:B1/2,exkréció:Dstart) segítségével vizsgáltuk a morfológiai-, és a globális májfunkcióban bekövetkező változásokat (n=10). A lekötött- (LL) és a nem lekötött (NLL) lebenyek szegmentális funkciójának vizsgálata a HBS sorozatmérés (T1/2,Tmax), továbbá a fentiekkel egyező időpontokban konfokális lézer endomikroszkópia (CLE) (T1/2,Tmax) segítségével történt (n=30). **Eredmények:** Az MRI-volumetria LL atrófiáját és a NLL hipertrófiáját igazolta. Az ICG-clearance és a HBS teszteken az első 72 órában a globális májfunkció ideiglenes csökkenése (ICG-PDR:p<0,01; HBS-B1/2:p<0,05; 0. vs. 72.óra) volt megfigyelhető. HBS mérések alapján a szegmentális májfunkció átmeneti károsodása volt megállapítható mindkét lebenycsoportban (NLL-T1/2:p<0,001 0. vs. 72.óra; LL-T1/2:p<0,001 0. vs. 72.óra). Az első 72 órát követően azonban NLL mebrofenin transzportja nagymértékben javult, a 336. órára szignifikánsan felülmúlva LL értékeit (p<0,001 LL vs. NLL). NLL ezirányú funkciók változásai CLE-vel is igazolódtak. **Következtetések:** A PVL-indukálta májregeneráció során kialakuló átmeneti globális funkciócsökkenés a nem-lekötött lebenyek funkcionális kapacitásának jelentős fokozódásával áll helyre. E funkcionális redisztribúció a májfunkció inhomogén eloszlását eredményezi. A 99mTc-mebrofenin HBS és a konfokális lézer endomikroszkópia alkalmas eljárás a sebészi szempontból kulcsfontosságú szegmentális májfunkció vizsgálatára.

Témavezetők:

Dr. Szijártó Attila egyetemi docens

Dr. Fülöp András egyetemi tanársegéd



Nem komplikált és szövődményes spondylodiscitisek klinikai vizsgálata

BENKŐ ZSOLT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM IDEGSEBÉSZETI TANSZÉK

Bevezetés: A spondylodiscitis egy ritka, ámde súlyos következményekkel járó gyulladásos kórkép, mely egy intervertebrális porckorongban és az ahhoz csatlakozó csigolyatestekben manifesztálódik. Gyors és hatékony terápia nélkül jelentős komplikációkkal társulhat, számos esetben epidurális tályog képződése rontja a kórlefelvételt. Bár a spondylodiscitis éves incidenciája emelkedik, a nem-specifikus tüneteknek köszönhetően még mindig gyakori az elhúzódo, kései diagnózis, melynek következménye a kedvezőtlen klinikai kimenetel. Célkitűzés: Kutatásunk célja, hogy megvizsgálja a magyar populáció epidemiológiai-klinikai jellemzőit a nemzetközi szakirodalom kontextusában, valamint a nem-komplikált és szövődményes spondylodiscitis hatását a várható gyógyulásra. Módszertan: Egy retrospektív eset-kontroll vizsgálatot tervezünk. A populáció tagjai az OKITI Gerincsebészeti Osztályának betegei voltak. 2008. január 1-je és 2015. december 31-e között 78 beteget hospitalizáltak igazolt spondylodiscitis-szel, vagy primer spinális epidurális tályoggal. A betegállomány főbb klinikai jellemzőit felhasználva egy adatbázist hoztunk létre, melyet statisztikai módszerekkel elemeztünk. A klinikai kimenetel vizsgálatához betegeinket három fő típusba soroltuk a gyulladásos szindróma típusa és eredete szerint, majd esélyhányados számítással értékeltük az etiológia és a kimenetel kapcsolatát. **Eredmények:** Kimutattuk, hogy az általunk vizsgált populáció epidemiológiai és klinikai jellemzői összhangban vannak a nemzetközi irodalomban szereplő trendekkel. Rávilágítottunk, hogy a primer, nem komplikált spondylodiscitis rendelkezik a legnagyobb eséllyel a teljes gyógyulásra. A szekunder epidurális tályog rontja a várható kimenetelt, rossz prognosztikai faktor szerepe bizonyítható, ugyanakkor a primer spinális epidurális abscessus nem rontja az esélyeket a maradéktalan felépülésre. Következtetés: Eredményeink igazolták, hogy a magyar betegek jellemzői korrelálnak a nemzetközi kutatások eredményével. Alátámasztottuk, hogy a szekunder epidurális abscessus megjelenése rossz prognosztikai faktor spondylodiscitisben, így mihamarabbi adekvát terápiával el kell kerülni annak kialakulását.

Témavezetők:

Dr. Czigléczi Gábor tudományos munkatárs

Prof. Dr. Habil. Banczerowski Péter egyetemi tanár



Az idegi ultrahang szerepe a felsővégtagi alagútszindrómák diagnosztikájában

HERGÁR LUCA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORTOPÉDIAI KLINIKA

Bevezetés: A felső végtagot ellátó érző és mozgató idegek lefutásuk során, bizonyos helyeken csontos vályúba fekszenek bele, amit felülről egy rugalmas szalagrendszer alagútszerűen határol. A szalagok elaszticitása különböző predisponáló tényezők (pl.: ismétlődő synovitis) hatására csökkenhet, az itt futó ideg tartósan nyomás alá kerülhet, degenerálódhat. Ezt nevezzük alagútszindrómának. A betegek legfőbb panaszai az érintett ideg ellátási területén jelentkező zsibbadás, paraesthesia és éjszakai fájdalom. Idővel motoros érintettség is kialakulhat. Az alagútszindróma diagnózisának megerősítésére gold standardként elektrofiziológiai vizsgálatokat alkalmazunk. Ez a módszer kellemetlen, invazív és főként a legjobb állapotban lévő rostokról ad információt. Ezzel szemben az ultrahangos vizsgálat non-invazív, fájdalommentes eljárás. Az ultrahangos technika fejlődésének köszönhetően, nagyfelbontású készülékekkel vizualizálható a leszorítás helye, feltérképezhetünk esetleges térfoglaló struktúrákat. **Célkitűzés:** Kutatásunk célja, hogy összefüggést keressünk az ultrahanggal vizsgálható, az idegek morfológiájáról tájékoztató adatok és a klinikai tünetek között. **Módszerek:** Kutatásunkban a felső végtagon előforduló leggyakoribb alagút szindrómák a carpalis, a cubitalis és Guyon - tunnel szindróma tüneteit és idegmorfológiai jellemzőit vizsgáltuk. A klinikai tüneteket a Baseline kézvizsgáló szettel végeztük, megmértük a betegek szorítóerejét és csúcsfogó erejét, az ujjak két pont diszkriminációs értékét. Fizikális vizsgálattal a Tinel-jel, a Phalen-jel és a Froment-jel pozitívitását vizsgáltuk, illetve a thenar- és kis kézizmok atrophíáját. A páciensek panaszait a DASH (Disabilities of the Arm Shoulder and Hand) és a Boston CTS Questionnaire kérdőív szerint értékeltük. **Eredmény:** 14 beteg idegi ultrahang eredményét elemeztük. A leszorítás környékén minden esetben az ideg keresztmetszete megnagyobbodott. Az ideg a leszorításnál elvékonyodik, proximálisan és distálisan fusiform módon megvastagodik. Figyelembe vettük a vizsgáló neurológus véleményét, a betegség súlyosságát illetően. A klinikai tünetek és az ultrahanggal vizualizált idegmorfológiai eltérések között összefüggést tapasztaltunk, így az ultrahangvizsgálat alkalmas lehet az alagútszindrómák diagnosztizálására.

Témavezető:

Dr. Hetthéssy Judit Réka klinikai szakorvos



Perifériás érsérültekkel kapcsolatos prehospitális és hospitalis ellátás kutatása a Baleseti Központ elmúlt 10 év anyagából

KOVÁCS KLAUDIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM KÍSÉRLETES ÉS SEBÉSZETI MŰTÉTTANI INTÉZET

Vizsgálat célja: 2005 és 2015. között ellátott betegek kórlapját áttekintve a perifériás érsérülteket dolgoztam fel. Célom a sérüléseket befolyásoló tényezők, a prehospitális és hospitalis ellátás sajátosságainak feltérképezésén keresztül a hiányosságok kimutatása volt. Módszer: 569 kórlapot tekintettem át és 100 olyan esetet választottam, amelyben perifériás érsérülés ellátására került sor. A betegek jelentős része súlyosan kivérzett állapotban került felvételre. Szempontjaim a következők voltak: kor, nem, sérülési mechanizmus és lokalizáció, baleset időpontja, alkohol-, droghasználat, szállítás módja, prehospitális, hospitalis ellátás, vérnyomás, vérkép, műtét típusa, ápolási napok száma, szövődmények. Eredmények: A betegek többsége fiatal férfi volt. A sérülések 41%-a üveggel történt, említésre méltó a vágóeszközök nagy aránya is. Az összes sérülés a végtagra lokalizálódott. A betegek 83%-t OMSZ szállította be, ennek ellenére a beszállítási idő az esetek csupán 37%-ban volt ismert. Ezen belül 46%-ban 1- 2 óra telt el a kórházi felvételig! A betegek 16%-a súlyosan kivérzett állapotban került kórházi felvételre (hematokrit érték: 0,21- 0,3 l/l), mely összefüggésben áll a transfúzióban részesültek arányával. A prehospitális ellátás az esetek 64%-ban került rögzítésre: 24%-ban alkalmaztak nyomókötetést, 18%-ban folyadékpótlást, 11%-ban gyógyszert. A betegek 74%-nál végeztek érvarratot, igen magas volt azonban a ligatura aránya is, 21%. Szövődményt az esetek 7%-ban tapasztaltak, leggyakrabban bőrnecrosis formájában. Következtetés: A fiatal férfiak bizonyultak a legveszélyeztetettebbnek. A sérülések kizárólag a felső végtagra lokalizálódtak, hiszen a kezünket használjuk mindennapi tevékenységeink során. Az ellátásra a sérülteknek még mindig nagyon sokat kell várniuk, a beérkezési idő sokszor nem felel meg az egészségügyi normáknak. A dokumentációk sok esetben elvesztek. A hospitalis ellátás során gyakran kellett ligaturát alkalmazni az ideális varratkészítés helyett. A vérzés korai felismerésének és szakszerű ellátásának óriási jelentősége van. Az adatok tükrében ezen alapvető sérülés ellátásában még bőven van hova fejlődünk.

Témavezető:

Dr. Szokoly Miklós Ph.D vendégoktató



A bél-máj tengely szerepe az ALPPS indukálta májregenerációban

LATIN VIKTÓRIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

ANKER PÁLMA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEWEIS EGYETEM I.SZ. SEBÉSZETI KLINIKA

Bevezetés: A májdaganatok kezelésében a kuratív célzatú májresectiók gyakori limitáló tényezője a visszamaradó májparenchyma elégtelen mennyisége. Ennek megnövelésére használható a vena portae ligatúra (PVL), valamint annak parenchyma transzekcióval kiegészített változata az ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy). Ezen műtéti stratégia PVL-hoz képest nagyobb mértékű májregenerációt képes kiváltani rövidebb idő alatt. Azonban ezen folyamat élettani háttere még kevésbé ismert. **Célkitűzés:** Kísérletünk célja, a bél-máj tengely szerepének vizsgálata PVL és ALPPS által előidézett májregeneráció során. **Anyagok és módszerek:** Hím Wistar patkányokon (n=60) PVL-t és ALPPS-t hajtottunk végre. Az állatokat műtét nélkül (0. óra) és műtét után 24, 48, 72 és 168 óra elteltével termináltuk. Invazív mérőeszközzel vizsgáltuk a vena portae nyomásváltozásait. A máját egészben eltávolítottuk és tömegét lebenyenként megmértük, valamint a szívből és vena portaeból vett vérből enzimatisz uton meghatároztuk az epesav-koncentrációt. Ezután a máj regenerálódó lebenyeiből és az ileumból szövetmintát vettünk és PCR (Polimerase Chain Reaction) segítségével az FGFR4 (Fibroblast Growth Factor Receptor 4), FXR (Farnesoid-X Receptor) és FGF15 (Fibroblast Growth Factor 15) expressziójában bekövetkező változásokat vizsgáltuk. **Eredmények:** A beavatkozást követő 24. órától az ALPPS csoportban mért regenerációs ráta értékek ($217,7 \pm 12,9$ vs. $155 \pm 12,1$; $p < 0,001$) és a portális nyomásnövekedés ($21,3 \pm 2,4$ vs. $17,5 \pm 0,6$ Hgmm; $p = 0,023$) szignifikáns mértékben meghaladták a PVL csoportban mértéket. ALPPS-t követően PVL-val szemben szignifikáns mértékben megnőtt az ileum FXR és FGF15 transzkripciója, valamint a szisztémás és portális vérben mért epesav-koncentráció ($358,0 \pm 18,2$ vs. $204,5 \pm 37,2$ $\mu\text{mol/ml}$; $p < 0,001$, illetve $367,4 \pm 82,1$ vs. $233,1 \pm 67,9$ $\mu\text{mol/ml}$; $p < 0,001$). Ezzel párhuzamosan a májban mért FGFR4 expressziós aktivitás az ALPPS csoportban a PVL csoporthoz képest egyaránt szignifikáns mértékben emelkedett ($0,32 \pm 0,1$ vs. $0,78 \pm 0,3$ fold expression $p = 0,032$). **Következtetések:** Kísérletes eredményeink alapján ALPPS esetén a bél-máj tengely működésében bekövetkező változások jelentős szerepet tölthetnek be a felgyorsult májregeneráció kialakulásában. Engedélysz.:056./2014,2014.11.24.

Témavezetők:

Dr. Szijártó Attila egyetemi docens

Dr. Fülöp András rezidens



Személyre szabott immunszuppresszió előnye májátültetést követően

MAGDA LILLA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

HOLÁNYI PÉTER

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM TRANSZPLANTÁCIÓS ÉS SEBÉSZETI KLINIKA

Bevezetés. Májátültetést követően az immunszuppresszív terápia sikerét, ill. az alkalmazott gyógyszerek toxicitását elsősorban a graft gyógyszer-lebontó kapacitása, a citokróm P450 enzimek mennyisége, aktivitása befolyásolja. A CYP fenotipizálás elősegíti a hatóanyagok és dózisaik optimális megválasztását, a kedvezőtlen mellékhatások elkerülését, hozzájárulva a költségek csökkentéséhez, a graft és a recipiens túléléséhez. **Célkitűzés.** CYP fenotípus alapján személyre szabott immunszuppresszív terápia hatásának vizsgálata a recipiensek posztoperatív kimenetelére. **Módszer.** Eset-kontroll elrendezésű tanulmányunkban 1999-2010 között a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán májültetésre került 222 beteg adatait vizsgáltuk. Két csoportot hoztunk létre: CYP (fenotipizálás történt, $n=118$, 55 nő, 63 férfi) és kontroll (CYP fenotipizálás nem történt, $n=104$, 40 nő, 64 férfi) csoport. Vizsgáltuk a posztoperatív klinikai- és labor-paraméterek alakulását, morbiditást és mortalitást. A csoportok közti különbségeket $p<0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. **Eredmények.** CYP csoport: a hospitalizáció átlagosan 27,35 nap, az intenzív osztályos kezelés hossza 8,95 nap volt. Graft PNF (primary non-function) nem fordult elő. Hatan exitáltak az első posztoperatív évben. Kontroll csoport: a hospitalizáció átlagosan 30,2 napot, az intenzív osztályos kezelés 11,29 napot vett igénybe. PNF hat esetben fordult elő. Tizenegy beteg exitált az első évben. A CYP csoportban közel három nappal rövidebb hospitalizációt, több mint két nappal rövidebb intenzív osztályon töltött időt figyeltünk meg a kontroll csoporthoz képest. A kontroll csoportban tapasztalt mortalitás kétszeres a CYP csoporthoz viszonyítva. A CYP csoportban elsődleges graftműködési zavar (PNF) nem fordult elő, míg a kontroll csoportban hat betegnél is jelentkezett. A vesefunkció szignifikánsan gyorsabban normalizálódott ($p=0,008$) és a dialízisigény is szignifikánsan kisebbnek adódott ($p=0,037$) a CYP csoportban. **Következtetések.** Vizsgálataink alapján az egyéni gyógyszer-metabolizáló kapacitás ismerete és posztoperatív terápiában való figyelembe vétele csökkentette a betegek morbiditását és mortalitását. A posztoperatív veseelégtelenség kisebb incidenciája és a kisebb dialízisigény a kezelés költségeinek csökkenését eredményezheti.

Témavezetők:

Prof. Dr. Kóbori László egyetemi tanár

Dr. Monostory Katalin kutatócsoport vezető



Neoadjuváns kemoterápia hatása gyomordaganat miatt végzett műtétek korai kimenetelére

MÁTÉ VANDA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET

Bevezetés: A rosszindulatú gyomordaganatok kuratív célú kezelésében a radikális sebészi reszekció és a megfelelő minőségű lymphadenectomia a középpontban áll. A III-IV stádiumban felfedezett, ún. előrehaladott gyomorrákok esetén a neoadjuváns (perioperatív) kemoterápia hatásosságát több nemzetközi vizsgálat igazolta. Vizsgálatunk célja a neoadjuváns kemoterápiával kezelt és primer operált gyomor adenocarcinomában szenvedő betegek perioperatív jellemzőinek és műtéti morbiditásának és mortalitásának összehasonlítása volt. **Módszerek:** Retrospektív analízissel 90 gyomorműtét került összehasonlításra, melyet az Országos Onkológia Intézet Daganatsebészeti Központjában 2013.01.01 és 2016.12.01 között gyomor adenocarcinoma miatt végeztünk. A 90 beteg közül 39 került a neoadjuváns kemoterápiával kezelt (NEO) és 51 beteg részesült primer műtétben (PM), a két csoportban rendre 7 illetve 4 beteg esetében nem sikerült reszekciót végezni. A csoportok közötti tumoros stádium különbségeit kétmintás T-próbával és Khi négyzet próbával vizsgáltuk, $p < 0,05$ fogadtunk el szignifikáns eltérésnek. Vizsgáltuk továbbá a nemek közti stádium eloszlásbeli különbségeit is. **Eredmények:** A vizsgált betegpopuláció átlagéletkora a diagnózis időpontjában 65 év volt, a férfiaké $60,86 \pm 1,7$, a nőké $67,3 \pm 1,83$. A férfiak és a nők stádiumeloszlása között szignifikáns különbséget találtunk ($p=0,002$). A NEO és PM csoportok között nem volt különbség a stádiumban, ($p=0,4661$) az eltávolított metasztatikus ($p=0,642915$) és összes nyirokcsomók számában ($p=0,6196$), a morbidításban ($p=0,126$) és a mortalításban ($p=0,114$) sem. **Következtetések:** A neoadjuváns kemoterápia után végzett gyomorműtétek biztonságosan végezhetőek, amennyiben azok sem mortalitás sem morbidítás tekintetében, nem különböznek szignifikánsan a primeren műtétre vitt betegektől. Ugyanakkor, mivel a vizsgálat időtartama nem haladja meg az 5 évet, a hosszútávú valós túlélési adatok vizsgálata körvonalazhatja majd pontosabban a neoadjuváns kezelések túlélést befolyásoló onkológiai hasznát.

Témavezető:

Dr. Mersich Tamás osztályvezető főorvos



Gerincmetasztázis miatt műtéten átesett betegek prognózisának átfogó vizsgálata: retrospektív elemzés az OKITI beteganyagából

MEZEI TAMÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM IDEGSEBÉSZETI TANSZÉK

Bevezetés: A modern onkoterápiának köszönhetően a daganatos betegek várható élettartama növekszik, azonban ennek hatására a gerincet érintő áttétek is nagyobb gyakorisággal jelennek meg. Mára elfogadottá vált, hogy ezen probléma elsőszámú megoldását a sebészi excízió, illetve a tumor okozta károk helyreállítása jelenti. **Célkitűzés:** 2008 és 2015 között az OKITI-ben gerinctumorról kezelt páciensek átfogó adatbázisának elkészítése. Az irodalom alapján elterjedt prognosztikai rendszerek vizsgálata és érvényességeik tesztelése a magyar populációban. Távoli célunk új, saját pontrendszer kialakítása. **Módszer:** Retrospektív módon adatbázist építettünk a betegek adataiból. Leíró statisztikához „R”-t használtunk Fischer teszt, Bonferroni korrekció, Kaplan-Meier formula és log-rank teszt elkészítéséhez. **Eredmény:** 337 páciens adatait dolgoztuk fel, közülük 329 túlélési adatával rendelkezünk. A medián OS 222 nap. A túlélést befolyásoló legfontosabb tényezők: életkor ($p=0.021$), preoperatív paresis-plegia ($p=0.014$), betegek általános állapota ($p=0.0001$), az érintett csigolyák száma ($p=0.0139$) és a primer tumor típusa ($p<1e-6$). Az általunk vizsgált négy prognózis rendszer közül háromnál is $p<1e-6$ -nak adódott log-rank teszttel, ami szignifikáns különbséget jelez a kategóriák között. Magasabb túlélést találtunk azon betegeinknél, akiknél az irodalom által ajánlott konzervatív terápia helyett operációra került sor. A szövődmények tekintetében a vérzéseket, illetve a postoperatív intenzív ellátást igénylő problémákat vizsgáltuk. Intraoperatív vérvesztésre hajlamosítanak: Karnofsky pontszám 10-40 ($p=0.042$), primer vesetumor ($p=0.009$), corpectomia ($p=0.000$). ITO-ra helyezést jelezhet: cervicalis érintettség ($p=0.000$), Tokuhashi 12-15 pont - „excisional” kategória ($p=0.010$). **Következtetés:** Az gerincmetasztázisok elsőszámú kezelési opciója a műtéti ellátás, így a megfelelő prognózis rendszerek kialakítása elengedhetetlen. Az ajánlott terápia tekintetében eltérő eredményeink születtek az irodalmi adatokhoz képest, melyek szerint a rossz általános állapotú betegek túlélése hosszabb lehet invazívabb megoldással. A sebészi kimenetel is pontosabban megjósolható a komplikációk tekintetében, ha preoperatíván ismertek a rizikófaktorok.

Témavezetők:

Prof. Dr. Habil. Banczerowski Péter egyetemi tanár

Dr. Czigléczi Gábor tudományos munkatárs



Osteoblastoma az occipitocervicalis junctio régiójában: kezelési stratégia

NAGY ZOLTÁN

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM IDEGSEBÉSZETI TANSZÉK

Bevezetés: Az osteoblastomák alacsony malignitási potenciállal rendelkező osteoid-képző tumorok az emberi szervezetben. Leírtak „jóindulatú”, valamint agresszívan növekvő formát is. A gerincoszlop primer csonttumoraik közül 10-25%-os incidenciával rendelkeznek. Anatómiai lokalizációja heterogén, az occipitocervicalis junctioban kialakuló daganat világirodalmi ritkaságnak tekinthető. **Célkitűzés:** Vizsgálatunk célja az irodalmi adatok és saját tapasztalatok alapján a craniovertebralis osteoblastomák átfogó vizsgálata, ajánlott kezelési stratégiájának megfogalmazása, figyelembe véve a nyaki gerinc jövőbeli stabilitását, a panaszok megszüntetését és a lokális kiújulás lehetőségének minimalizálását. **Módszer:** A C0-C2-es szegment érintettségének kritériumával 31 beteg adatainak részletes feldolgozására került sor az alábbi szempontok szerint: nem, kor, lokalizáció, sebészeti kezelés, adjuváns kezelés, utánkövetés, rekurrencia és egyéb komplikációk. Az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben 2013 júniusában occipitocervicalis osteoblastomával operált beteg kórtörténetét és kezelését elemeztük 41 hónapos utánkövetés során. **Eredmények:** 31 beteg kórtörténete került elemzésre (21 ffi, 10 nő). Átlagéletkor 17 év (5-57 év). Átlagos utánkövetési idő 41 hónap, recidiva arány 0,125%. Az Enneking-rendszer hatásos a tumor stádiumbeosztása szempontjából. Stage 2-es tumorok esetén megerősítjük és ajánljuk az intralesionális excísiót, valamint a fixálás elkerülését, ha az ízületek fele megtartott. Adjuváns radioterápia (50 Gy) hatásos lehet tumorregresszió céljából. **Következtetés:** Az occipitocervicalis junctiora lokalizálódó osteoblastomák retrospektív analízise során nyert adatok és saját tapasztalataink korrelálnak, így alapot biztosítunk egy későbbi multicentrikus vizsgálat számára, amely pontos kezelési protokoll létrehozását teheti majd lehetővé.

Témavezetők:

Prof. Dr. Habil. Banczerowski Péter egyetemi tanár

Dr. Czigléczi Gábor tudományos munkatárs



A gemfibrozillal történő farmakológiai prekondicionálás javítja a szívtranszplantáció utáni graft funkciót

SAYOUR ALEX ALI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

STARK KLÁRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: A miokardium iszkémia/reperfúziós (I/R) károsodása gyakran fellép szívtranszplantáció során. A közelmúlt kutatási eredményei szerint a szolubilis guanilat-cikláz (sGC) gyógyszeres aktivációjának következtében fokozódó ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) jelátviteli útvonal kardioprotektív hatással bír. 2015-ben fény derült arra, hogy a gemfibrozil in vitro sGC aktivátor hatású. Jelen munkánkban célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a gemfibrozillal történő farmakológiai prekondicionálás hatását az I/R károsodásra heterotóp szívtranszplantáció patkánymodelljén. **Módszerek:** Donor Lewis patkányokat random négy csoportba soroltunk: nem transzplantált vivőanyaggal kezelt (KO); nem transzplantált gemfibrozillal kezelt (GEM); transzplantált vivőanyaggal kezelt (KO-HTX) és transzplantált gemfibrozillal kezelt (GEM-HTX). A donor szíveket explantáltuk, 1 órán át hideg konzerváló oldatban tároltuk, majd heterotóp módon (intraabdominalisan) transzplantáltuk. Egy órával a reperfúzió megkezdése után balkamrai (BK-i) nyomás-térfogató összefüggéseket és koronária-áramlást mértünk. Emellett BK-i gén- és fehérjeexpressziós, továbbá szövettani vizsgálatokat végeztünk. **Etikai engedély száma:** PEI/001/2374-4/2015. **Eredmények:** Egy órás reperfúziót követően a BK szisztolés funkciója (140 µl BK-i térfogatnál; dP/dtmax: 3260±398 vs 2116±240 Hgmm, p<0,05), aktív relaxációja (dP/dtmin: -2233±263 vs -1184±151 Hgmm, p<0,05) és a koronária áramlás (2,7±0,2 vs 2,1±0,2 ml/min/g, p=0,03) szignifikánsan javult a GEM-HTX csoportban a KO-HTX-hez képest. A GEM-HTX csoportban szignifikánsan magasabb endotheliális nitrogén-monoxid szintáz (eNOS) mRNS szintet, sGC protein szintet és cGMP-immunreaktivitást, továbbá szignifikánsan alacsonyabb hasított kaspáz-3 protein szintet találtunk a KO-HTX-hez képest. Immunhisztokémiai vizsgálatunk markáns nitro-oxidatív stresszt és apoptózist mutatott a KO-HTX csoportban, amelyek azonban szignifikánsan enyhültek gemfibrozil kezelés hatására (GEM-HTX csoport). **Következtetés:** A gemfibrozillal történő farmakológiai prekondicionálás csökkenti az I/R károsodást szívtranszplantációt követően és ezzel megőrzi a graft funkciót. A gemfibrozil a jövőben fontos kardioprotektív ágens lehet az I/R károsodással járó kardiológiai és szívsebészeti beavatkozások során.

Témavezetők:

Dr. Radovits Tamás PhD egyetemi adjunktus

Dr. Benke Kálmán szívsebész rezidens



Lágyéksérv műtét laparoszkóppal gyermekkorban

SIMON ANDREA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM II.SZ GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Cél: A SE II. Gyermekklinikáján 2011-ben bevezetett műtési technika és az új technika eredményeinek bemutatása. Módszer: Retrospektív módon elemeztük a 2011. áprilisától végzett Laparoszkóposan Asszisztált Extraperitoneális Ligatúra (LAEL) és az ilyen módon operált betegek adatait. Prospektív módon vizsgáltuk a műtési utánkötések eredményeit 1 hetes és 3 hónapos UH vizsgálattal. Eredmények: 2011. április és 2015. december között 163 gyermekben történt LAEL. 9 alkalommal volt szükség a műtét konvertálására. A fiú-lány arány 92:59. Az átlagéletkor 59 hónap (1 hónap-17 év). Összesen 229 zárás történt (6 esetben mindkét oldalon zárt sérvkaput találtak). A műtét alatt 2 alkalommal jelent meg peritoneum alatti haematoma. A fiúknál 4 kizáródást, 1 cysta epididymidist, 1 rejtettheréjűséget, 2 hipopláziás herét és a sérvtömlőben 2 esetben csepleszt találtak. Lányoknál 1 alkalommal írtak le kizárt sérvet Nuck-cystával, a sérvtömlőbe 2 esetben az ovarium, egyszer a cseplesz nyomult be. Az átlagos műtési idő egyoldali műtét esetén 21,5 perc (6-80 perc), kétoldali műtét esetén 23,5 perc (10-55 perc). Mindkét oldalon zárva talált sérvkapu esetén a műtét átlagosan 20 perces (8-65 perc) volt. A posztoperatív NSAID típusú fájdalomcsillapító igény 1,41 (0-4) dózis volt és 6-szor kellett Nubaint adni. Az egyhetes kontrollon lányoknál 2 inguinális duzzanat, a fiúknál 8 hydrocele, 5 esetben kis duzzanat/oedema, 1 haematoma, 1 alkalommal fájdalmas vizelés és 1 retractio testis került leírásra. Három hónappal a műtét után a lányoknál 2 köldöksérvet, 1 omphalitist és 4 recidívát találtak, melyből 2 LAEL-lel került ellátásra. Fiúknál 1 retractio testis, 1 köldöksérvet és 6 hydrocelét írtak le, ebből 2-t reoperáltak. A műtött here 2 betegnél állt magasabban. Here atrófiát, keringési zavart egy alkalommal sem észleltek. Következtetés: Az eddigi eredmények alapján a LAEL műtét biztos diagnózist ad a sérvtömlő létezésére, és erre in situ műtési megoldást is biztosít. A fiúk esetében nem jár here atrófiával, illetve keringési zavarral. A recidíva arány és a fájdalomcsillapító igény alacsony, a műtési idő rövid. A tapasztalatok e technikával kapcsolatban jók, a kozmetikai eredmény jobb, mint a konvencionális műtét után.

Témavezető:

Dr. Jenővári Zoltán egyetemi tanársegéd



Pneumoperitoneum készítése gyermekkorban

TORMA FRANCISKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM II.SZ GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Felvetés: A gyermeksebészetben jelenleg a Veress-tű és a Hasson-technika a két leggyakrabban alkalmazott eljárás laparoszópos műtétek esetén pneumoperitoneum készítéséhez. Ezek a módszerek invazívak és kisméretű hasüreg esetén a komplikációk kockázata magas. Egy nemrég bevezetett eljárás a direkt transumbilicalis pneumoperitoneum készítés, angolul Transumbilical Cord Access (TUCA). Ezzel az új technikával a pneumoperitoneum készítése igazán egyszerű, a köldökgyűrű tágítását követően direkt trokárbehelyezéssel történik. **Módszer:** A kutatásban a TUCA módszer biztonságosságát és kivitelezhetőségét elemeztük, valamint összehasonlítottunk az új eljárást a Veress-tűvel való pneumoperitoneum készítéssel. **Retrospektív módon** vizsgáltunk a 2010 és 2016 között végzett laparoszópos műtétek jegyzőkönyveit és a betegek kórlapjait. **Eredmény:** Ebben az időszakban 496 gyermek esett át laparoszópos beavatkozáson, 226 esetben transzumbilicalis úton, 270 esetben Veress-tűvel készült a pneumoperitoneum. A műtétkor alkalmazott technika kiválasztása randomizáltan, a páciens nemétől, életkorától és diagnózisától függetlenül történt. Egyik módszernél sem voltak intraabdominális komplikációk, bél-, vagy érsérülés, vérzés. 6 beteg esetében volt sikertelen a TUCA (2,65%), ekkor Veres-tűvel végezték el a pneumoperitoneum készítést, míg Veres-tű alkalmazásakor 1 páciensnél kellett más módszert, a Hasson-technikát alkalmazni (0,37%). Minden esetben, amikor a TUCA módszer sikertelen volt, obez kamasz volt a beteg. Mindkét módszer esetében tapasztaltunk szivárgást a pneumoperitoneumból, TUCA-val való készítéskor 3 esetben (1,33%), Veres-tű alkalmazásakor 2 betegnél (0,74%). **Következtetés:** A vizsgálatból azt a következtetést voltuk le, hogy a TUCA biztonságosan alkalmazható új módszer, amellyel megelőzhető minden olyan intraabdominális komplikáció, ami Veres-tűvel végzett pneumoperitoneum készítésekor előfordulhat, mivel nem történik hasürről belüli machináció. Ez a technika ígéretesnek tűnik a gyermeksebészet területén, mivel gyermekkorban a köldökgyűrű még széles és az alapja elég laza ahhoz, hogy ki lehessen emelni. Azonban az obez páciensek esetében, a köldökgyűrű nehezebb elérése és kiemelhetősége miatt továbbra is a Veres-tűs pneumoperitoneum készítés javasolt.

Témavezető:

Dr. Jenővári Zoltán egyetemi tanársegéd

ALAPKUTATÁS
Élettan, kórélettan



Redox aktív molekulák sejteken és extracelluláris vezikulákon gyulladásos folyamatokban

BALOGH ANNA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM GENETIKAI, SEJT- ÉS IMMUNBIOLÓGIAI INTÉZET

A redox aktív fehérjék – pl. peroxiredoxinok (Prdx) – fontos szereplői a gyulladásos folyamatoknak, és hasonlóképp azok az extracelluláris vezikulák (EV-k) is, melyek számos biológiai folyamat nélkülözhetetlen résztvevői. Az exofaciális (EF) tiolok és az EV-k kapcsolata azonban még kevésbé feltérképezett. Célunk annak vizsgálata volt, hogy gyulladásos környezetben milyen redox változások következnek be EV-ken, illetve, hogy ezek mennyiben közvetítenek védő funkciót. Reumatoid arthritisz (RA-s) betegek (n=71) és egészséges személyek (n=54) vérmintáival, primer monocitákkal, valamint U937 és THP1 sejtekkel dolgoztunk. A sejtek, EV-k redox állapotát fluoreszcens maleimiddel rögzítettük. A vér-eredetű vezikulák tiol szintjének mérésére kettős festéses módszert dolgoztunk ki. Kísérleteinket ex vivo és in vitro rendszerekben végeztük – gyulladásos modellünkben mintáinkat LPS-sel illetve TNF-fel stimuláltuk. Mintáinkon többféle vizsgálatot is végeztünk (áramlási citometria, Western blot, Taqman génexpressziós relatív assay). A monociták EF tiolszintje szignifikánsan magasabb volt RA-s páciensek esetében, mint egészséges személyekben ($p < 0,05$). A RA esetében kapott eredményünket egészséges személyek sejtjeinek ex vivo és sejtvonalak in vitro gyulladásos kezelésével is megerősítettük. Minden esetben azt tapasztaltuk, hogy gyulladásos hatásra a monociták EF tiol szintje szignifikánsan megemelkedett. ($p < 0,05$ - $0,0005$) Ezzel szemben az aktivált sejtek (RA-s, illetve stimulált U937 monociták) vezikuláin csökkent az EF tiolok szintje a kontroll sejtek vezikuláihoz képest ($p < 0,01$ - $0,05$). Vérplazma EV-ken úgy találtuk, hogy a Prdx1+ vezikulák száma RA-ben emelkedett ($p < 0,05$). Mind egészségesek, mind RA-sok vérplazma vezikuláinál azonosítottuk a peroxiredoxinok enzimatikusan inaktív, túloxidált formáját Western blottal és citofluorimetriás mérésekkel. A vezikulák hatásának vizsgálatára Taqman génexpressziós vizsgálatokat végeztünk. A kapott adatok alapján feltételezhetjük, hogy az EV-k szerepet játszanak a monociták redox szabályozásában. A monociták által gyulladásos inger hatására kibocsátott oxidáltabb EV-k valószínűleg a sejtek antioxidáns védelmi mechanizmusában vesznek részt.

Témavezetők:

Dr. Szabó-Taylor Katalin egyetemi tanársegéd

Dr. Tóth Eszter Ágnes PhD-hallgató



A lizofoszfatidsav fokozza az értónust izolált patkány koronária ereken

BENIS ÁRON

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III.

AMBRUS VIKTÓRIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMELEWEIS EGYETEM KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ INTÉZET

A lizofoszfatidsav (LPA) az értónus szabályozásában is szerepet játszó lipidmediátor, amelynek hatásait hat ismert G fehérje-kapcsolt receptor közvetíti. Laboratóriumunk korábbi vizsgálatai szerint az LPA izolált szívben jelentős koronária-áramlás csökkentő hatással bír. Munkánkban arra kerestük a választ, hogy az LPA hogyan befolyásolja izolált koronáriákon az értónust, illetve megváltoztatja-e a simaizom miogén választ változó nyomásviszonyok mellett. Vizsgáltuk továbbá, hogy a hatás LPA1-3 receptorok közvetítésével valósul-e meg. Felnőtt, hím Wistar patkányok szívéből koronária ereket izoláltunk. Ezek egy részén meghatároztuk a hat ismert LPA receptor mRNS-expresszióját. Az értónus változásainak nyomon követéséhez azonos méretű érszakaszokat nyomás angiométerrel vizsgáltunk. Meghatároztuk az erek tónusát kontroll körülmények közt (50 Hgmm), valamint 10⁻⁶, 10⁻⁵ és 10⁻⁴ M LPA hozzáadását követően. A kanülökön keresztül a nyomást áramlásmentesen változtatva (30-120 Hgmm) vizsgáltuk a miogén választ is, amit a miogén indexszel jellemeztünk. Az LPA1-3 receptor szerepének tisztázásához LPA1-3 antagonistá Ki16425-t (10⁻⁵ M) használtunk. A patkány koronária erekben mind a hat LPA receptor expressziója kimutatható volt. A kontroll körülmények közt 184±47 µm átmérőjű ereken az LPA dózisfüggő módon növelte az értónust: 8±2% (kontroll), 14±3% (10⁻⁶), 18±3% (10⁻⁵), 21±3% (10⁻⁴) (a kalciummentes érátmérő százalékában, p<0,01 vs. kontroll, n=10). A Ki16425 a 10⁻⁶M LPA tónusfokozó hatását nem befolyásolta (relatív tónusnövekedés: LPA: 2,47±0,52 vs. LPA+Ki16425: 1,84±0,59, p=0,43, n=8). A miogén választ jellemző miogén index nem változott LPA hatására (kontroll: 5,9±2,2, LPA: 5,9±1,9, p=0,61, n=7). Eredményeink alapján izolált patkány koronáriákon az LPA vazokonstriktor hatással bír, amit nem az LPA1-3 receptorok közvetítenek. Az LPA-függő tónusfokozódás során nem változik az ér miogén válasza a vizsgált nyomástartományban, így feltehetőleg az LPA nem módosítja jelentősen a koronária-keringés autoregulációját. Az általunk leírt folyamatoknak fontos szerepe lehet a koronáriák elzáródásával járó kórképek patofiziológiájában, amikor jelentős mennyiségű LPA szabadul fel.

Témavezetők:

Dr. Miklós Zsuzsanna egyetemi adjunktus

Dr. Monori-Kiss Anna egyetemi tanársegéd



A meningeális nyirokerek fejlődési programjának vizsgálata egérmodellen

DEÁK BÁLINT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

Bevezetés: A központi idegrendszerrel általánosan elfogadott nézet volt, hogy nem jellemző rá a nyirokerek jelenléte. A közelmúltban több publikációban mutattak ki nyirokereket a kemény agyhártyában, azonban egyelőre nem ismert ezen nyirokerek fejlődési programja. **Célkitűzés:** Kísérleteink céljával azt tűztük ki, hogy egérmodell segítségével meghatározzuk, hogy az agyhártyában megfigyelhető nyirokerek mikor alakulnak ki az egyedfejlődés során. **Módszerek:** Vizsgálataink során időzített terhességekből származó, adott korú C57BL/6J egerekben jellemeztük a meningeális nyirokérhálózat struktúráját nyirokendotél-specifikus immunfestés segítségével. Ehhez hozzáférhetővé tettük a dura matert, majd a mintákat nyirokendotél-specifikus antitesttel (anti-LYVE1, anti-PROX1, anti-Podoplanin), valamint általános endotélmarkerrrel (anti-CD31) kezeltük. Az immunfestés kiértékelésére fluoreszcens sztereomikroszkópiát alkalmaztunk. A különböző fejlettségi állapotban levő egerek meningeális nyirokérhálózati struktúrájának összehasonlításával következtettünk az agyhártya nyirokereinek fejlődésére. **Eredmények:** Nyirokendotél-specifikus immunfestés segítségével a meningeális érhalózattól jól elkülöníthetően mutattunk ki nyirokereket fiatal felnőtt egerekben, főleg a sinus sagittalis superior, illetve a sinus transversus közelében. Időzített terhességből származó, ismert korú egerekben végzett kísérleteink során jól követhető volt a meningeális nyirokérhálózat fejlődési programja. Azt találtuk, hogy az agyhártya nyirokereik strukturális átalakuláson mennek keresztül a perinatális időszakban, a teljesen kifejlődött nyirokérképletek a születést követő első hét végére alakulnak ki. **Következtetések:** Az általunk alkalmazott módszer segítségével hatékonyan mutattunk ki nyirokereket a kemény agyhártyában felnőtt és újszülött egerekben egyaránt. Eredményeink arra utalnak, hogy az általunk vizsgált egértörzsben a perinatális időszakban strukturális átalakulás figyelhető meg a meningeális nyirokérhálózatban, amelynek eredményeképpen a születést követő első hét végére jönnek létre a felnőtt korra jellemző képletek. A meningeális nyirokérhálózat fejlődési programjának részletes megismerése hozzájárulhat ahhoz, hogy megértsük a rendszer szerepét élettani és kórélettani körülmények között.

Témavezetők:

Bálint László PhD hallgató

Dr. Jakus Zoltán kutatócsoport vezető



MICU2 fehérje szerepe a mitokondriális Ca^{2+} felvétel szabályozásában humán adrenokortikális H295R sejtekben

HOLLÓ BALÁZS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

A citoplazmában keletkező Ca^{2+} jel megjelenik a mitokondrium mátrixában is. Ez a mitokondriális Ca^{2+} jel szerepet játszik a sejtek oxidatív metabolizmusának, apoptózisának szabályozásában, illetve sejtspecifikus funkciókat is módosíthat, mint pl. a szteroid termelés. Eltérően a legtöbb sejtípustól, a humán aldosterontermelő H295R sejtek mitokondriuma nagy affinitással, már alacsony citoplazma Ca^{2+} koncentráció mellett is vesz fel jelentős mennyiségű Ca^{2+} -t. Az irodalomban fellelhető korlátozott számú adat felvetette, hogy a mitokondrium Ca^{2+} felvételéért felelős MCU komplexen belül a MICU2 fehérje gátló hatást fejt ki a csatornára. Ennek igazolására vagy kizárására megvizsgáltuk, hogy a rekombináns MICU2 fehérje fokozott kifejezése (un. "túlexpressziója") H295R sejtben hogyan befolyásolja mitokondriális Ca^{2+} felvétel kinetikáját. Ehhez rekombináns MICU2 fehérjét, immuncitokémiát és konfokális mikroszkópiát alkalmaztunk. A MICU2, illetve a mitokondriumba irányított Ca^{2+} érzékeny fluoreszcens szenzor (inverz-Pericam) megfelelő hatékonyságú kifejeződése elengedhetetlen volt méréseinkhez. Így először a transzfekciós eljárás optimalizálását végeztük el a jellemzően nehezen transzfektálható H295R sejten. A leghatékonyabbnak bizonyult transzfekciós eljárás a sejtek fiziológiás agonistára mutatott válaszkészségét nem befolyásolta. Immuncitokémiával ezután kimutattuk, hogy a Ca^{2+} szenzor Pericam-et kifejező sejtekben gyakorlatilag minden esetben a MICU2 fehérje is kifejeződött, a megfelelő mitokondriális lokalizációban. Ezt követően konfokális mikroszkóppal végzett Ca^{2+} -méréseink azt mutatták, hogy a MICU2 már a fiziológiás Ca^{2+} -koncentráció-tartományban is (1-5 μM) gátolta a mitokondrium Ca^{2+} -felvételét permeabilizált sejtben. Ezek alapján tehát a MICU2 fehérje túlexpressziója a mitokondrium Ca^{2+} felvételi affinitását csökkenti, így a MICU2 részt vehet különböző sejtek és szövetek mitokondriális Ca^{2+} felvételi fenotípusának kialakításában.

Témavezető:

Dr. Szanda Gergő egyetemi adjunktus



Glutamát 3-as vezikuláris transzporter génkiütött egér tanulási képességeinek vizsgálata

HORVÁTH HANGA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I.

FAZEKAS CSILLA LEA

Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar III.

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA KÍSÉRLETI ORVOSTUDOMÁNYI KUTATÓINTÉZET

Célkitűzés: A glutamát neurotransmitter és receptorai fontos szerepet játszanak a tanulásban és a memória kialakításában, melyek kritikusak a megfelelő viselkedés létrejöttéhez egy állandóan változó környezetben. A glutamáterg neuronokat a bennük található vezikuláris glutamát transzporterek (VGluT1-3) alapján jellemezhetjük. A legújabban felfedezett a VGluT3. Általánosan elmondható róla, hogy a többi transzporternél kevésbé gyakran fordul elő és gyakran kolokalizálódik más klasszikus neurotranszmitterrel. Kísérletsorozatunk célja az volt, hogy tisztázzuk a VGluT3 szerepét a tanulásban és a memória kialakulásában VGluT3 génkiütött (KO) és vad típusú egerek összehasonlításával. **Módszerek:** Háromfajta tesztet végeztünk el, mind más típusú memóriát vizsgált. Rotarodon vizsgáltuk az állatok motoros tanulását, munkamemóriájukat Y-maze-zel, illetve térbeli memóriájukat holeboard-dal teszteltük. A rotarodon 5 napon keresztül napi 3 vizsgálat volt. Y-maze-ben 5 percet töltöttek el. Tekintettel a törzs szorongó természetére, a holeboard kísérletek előtt 2 napig 15 percig szoktattuk a tesztdobozhoz az egereket, és utána kezdtük el az 5 napos, napi 6 körös kísérletet. Ekkor a dobozban lévő 16 lyukból 4-be jutalomfalatot helyeztünk, amit 3 perc alatt kellett az állatoknak megtalálniuk. Ezután egy 2 napos fordított tanulós, majd egy sötétben lefolytatott mérés következett. Utóbbi a dobozok oldalára kihelyezett külső tájékozódási pontok használatának bizonyítására szolgált. **Eredmények:** Rotarodos vizsgálatok során a knockout egerek leeséséig eltelt idő nagyobb volt, mint a vad típusúaké, így kijelenthetjük, hogy a KO állatoknak nem voltak motoros problémáik. Y-maze-nél a normális munkamemóriát jelző spontán alteráció csak a vad típusúaknál volt megfigyelhető. Holeboardon nem mindegyik egér tudta megtanulni a feladatot, de a jól tanulók száma független volt a genotípustól. Az állatok közt a referencia-memória hibáinál sem találtunk szignifikáns különbséget. A munkamemória és a kihagyási hibák száma azonban a knockout egerekben magasabb volt. **Következtetések:** Összességében elmondható, hogy a VGluT3 transzporter kiütése inkább a rövidtávú munkamemóriára volt hatással, de a térbeli tájékozódást nem befolyásolta.

Témavezető:

Dr Zelena Dóra tudományos főmunkatárs



Neutrofil granulociták cirkadián szabályozásának vizsgálata

KOVÁCS ADRIENN

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMELWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

A cirkadián óra egy endogén időmérő rendszer, mely a szervezetben zajló fiziológias folyamatokat a környezeti tényezők napi ingadozásával hangolja össze. Számos irodalmi adat támasztja alá a cirkadián óra és az immunrendszer kapcsolatát. A neutrofil granulociták ritmikus működésének vizsgálata hozzásegíthet a különböző gyulladásos folyamatok patomechanizmusának megértéséhez. Mivel humán neutrofil granulocitákon végzett korábbi kísérleteink alapján úgy tűnt, hogy a sejtekben az óraműködés háttérbe szorul, a továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy a sejtek effektor reakcióinak ritmicitásáért milyen szabályozás felel. A kísérletek során egészséges donoroktól 3 óránként vért vettünk. A neutrofil sejtpopuláció érettség szerinti összetételének vizsgálatához követtük a CXCR4 receptor génexpresszióját és mértük a sejtek oldalirányú fényszórását áramlási citométerrel. Standard May-Grünwald festés alapján is osztályoztuk érettség szerint a sejteket. Mértük a csontvelői citokin CXCL12 szintjét a plazmában ELISA segítségével. A sejtek működését különböző napszakokban összehasonlítottuk: mértük a sejtek opszonizált zimosán indukált szuperoxid termelését és fluoreszcensen jelölt, opszonizált *S. aureus* fagocitózisát. A sejtek kor szerinti eloszlása ingadozott a nap folyamán: az esti időszakban magasabb volt a Cxcr4 expresszió, a sejtek oldalirányú fényszórása alacsonyabbnak bizonyult, és több hiperszegmentált magvú sejt volt jelen a keringésben. A sejtek homingját szabályozó CXCL12 ritmikus ingadozást mutatott a plazmában. A sejtek szuperoxid termelése és fagocitózis készsége pedig az éjszakai időszakban szignifikánsan magasabbnak bizonyult. Eredményeink arra utalnak, hogy a sejtfunkció szabályozásában szerepet játszik a csontvelő ritmikus működése; aminek következtében éjjel több érettebb sejt van jelen a keringésben, ez pedig korrelál a sejtek effektor reakcióinak éjszakai erősödésével.

Témavezetők:

Ella Krisztina egyetemi tanársegéd

Dr. Káldi Krisztina egyetemi docens



Egy új módszer kifejlesztése az ARHGAP25 GTPáz aktivitásának mérésére

KOVÁCS FANNI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

A kis G-fehérjék jelentős szerepet töltenek be az aktin-citoszkeleton rendszer működésének, ezáltal a sejt alakjának, mozgásának meghatározásában, valamint gyulladásos folyamatokban. A munkacsoportunk által kutatott GTPáz aktiváló fehérjék (köztük az ARHGAP25) a Rho alcsalád (Rac, Rho, Cdc42) fehérjék aktivitási ciklusának negatív regulátorai. Szabályozó hatásuk kvantitatív mérése elengedhetetlen laborunk számára. Az eddigiek során radioaktív izotópos módszert alkalmaztunk, melynek jelentős hátrányai vannak (beszerzés nehézsége, izotóp bomlása miatti időkeret, sugárzásvédelem). Célunk egy biolumineszcencia rezonancia energiatranszfer (BRET) alapú, megbízhatóbb, szisztematikusabb, és reprodukálható adatokat biztosító módszer bevezetése. Elkészítettük a GST-Venus-Rac és a luciferáz enzimet kódoló GST-CRIB-Rluc konstrukciókat. Ez utóbbi specifikusan képes az aktív állapotban levő Rac kötésére, így a két fehérje közötti energiatranszfer alapján vizsgálható a Rac állapota. Az ellenőrzés gélelektroforézissel és szekvenálással történt, majd bakteriális rendszerben fehérjét termeltünk. Az izotópos mérés során a ^{32}P -GTP-vel töltött Rac-ot 15 percen keresztül inkubáltuk ARHGAP25 jelenlétében vagy hiányában, és a nitrocellulóz membránon fennmaradó aktív Rac mennyiségét vizsgáltuk. A BRET méréseinket 96-os lemezen végeztük, a fehérjeinket 100 μl térfogatban inkubáltuk. Fluoreszcenciát, majd lumineszcenciát mértünk 530 és 480 nm-en, e két hullámhosszon mért intenzitások különbsége adja a BRET hányadost. Az ARHGAP25, a Rac és mutánsai valamint a CRIB fehérje előállítását után izotópos kísérletekben vizsgáltuk megfelelő működésüket. BRET méréseink során beállítottuk a GST-CRIB-Rluc koncentrációját, majd a konstitutívan aktív és konstitutívan inaktív Rac segítségével felvettük az elérhető BRET hányados-értékek maximumát és minimumát. Ezután a vad típusú Rac, valamint az ARHGAP25 koncentrációfüggését vizsgáltuk. A BRET módszer kiválóan reprodukálta az izotópos módszer segítségével kapott adatokat. Az általunk fejlesztett in vitro BRET módszer nem csak munkacsoportunk számára lehet hasznos, hanem más, kis G-fehérjék szabályozását célzó kutatásokban is. Hosszú távú terveink között szerepel módszerünk fejlesztése, melyet széles körben, egyszerűen és gyorsan lehet alkalmazni. Így a ma használt GTPáz assay-eket egy jelentősen biztonságosabb és megbízhatóbb módszer váltaná fel.

Témavezetők:

Dr. Wisniewski Éva PhD hallgató

Dr. Csépanyi-Kömi Roland egyetemi tanársegéd



A tromboxán receptor szerepe az egér húgyhólyag simaizom kontrakció szabályozásában

MOLNÁR KRISZTINA

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar IV.

MOLNÁR PÉTER JÓZSEF

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ INTÉZET

BEVEZETÉS. A gyakori vizelési ingerrel és inkontinenciával járó hiperaktív hólyag szindróma (OAB) emberek millióit érinti. A jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerek hatékonysága korlátozott és alkalmazásuk számos mellékhatással jár. Irodalmi adatok és klinikai megfigyelések alapján ismert, hogy az arachidonsav (AA) származék prosztanoidok szerepet játszanak az OAB patomechanizmusában. Célunk, hogy a prosztanoidok húgyhólyag simaizomra kifejtett hatásainak és jelátviteli folyamatainak leírásával új farmakológiai célpontokat azonosítsunk az OAB kezelésére. **MÓDSZEREK.** Kísérleteinket felnőtt hím, vad típusú (C57Bl/6) és tromboxán receptor (TP) knock out (KO) egerekből izolált húgyhólyag simaizom szeleteken végeztük. A kontrakciós erőt izometrikus körülmények között miográfon regisztráltunk és a 124 mM K⁺ által kiváltott referencia kontrakciók nagyságára normalizáltuk. Az alábbiakban a szubmaximális koncentrációban (0,03 mM) adott agonistákkal kiváltott hatásokat adjuk meg. **EREDMÉNYEK.** A TP receptor agonista U-46619 dózisfüggő kontrakciót váltott ki ($E_{max}=47,8\%$ $EC_{50}=67\text{nM}$) mely hatás TP KO egerekben hiányzott, jelezve a funkcionális TP receptorok potenciális szerepét a hólyag-működés szabályozásában. A prosztaglandin E₂ (PGE₂) és prosztaglandin F₂alfa (PGF₂alfa) szintén dózisfüggő, azonban gyengébb kontrakciót váltott ki (PGE₂: $10,3\pm1,3\%$, PGF₂alfa: $13,6\pm2,5\%$). Meglepő módon a szabadgyökök hatására AA-ból keletkező izoprosztán 8-iso-PGE₂ (iso-PGE₂) potens konstrikciónak bizonyult: szignifikánsan ($p < 0,05$) nagyobb kontrakciót ($18,6\pm1,5\%$) okozott, mint a PGE₂. TP KO egerekből származó húgyhólyag szeleteken a vizsgált prosztanoidok hatása drasztikusan lecsökkent (PGE₂: $1,3\pm0,1\%$, PGF₂alfa: $2,3\pm1,6\%$, iso-PGE₂: $1,4\pm1\%$). **DISZKUSSZIÓ.** A TP receptor aktiválása a húgyhólyagban simaizom kontrakciót váltott ki, melynek feltételezett endogén ligandjai a fiziológias körülmények között is előforduló PGE₂ és PGF₂alfa. Oxidatív stressz hatására az AA-ból izoprosztánok keletkezhetnek, például az iso-PGE₂ mely a detrusor izomzat kontrakcióját okozhatja pl. krónikus cystitisben vagy OAB esetén. A TP receptor jelátvitelének leírása farmakológiai célpontot biztosíthat a gyulladásos folyamatok során kialakuló urológiai kórképek kezelésében.

Témavezetők:

Prof. Dr. Benyó Zoltán egyetemi tanár

Dr. Dér Bálint PhD-hallgató



Az agyhártya nyirokereinek in vivo funkcionális vizsgálata transzgenikus egérmodellek felhasználásával

OCSKAY ZSOMBOR

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

Bevezetés: A közelmúltig általánosan elfogadott nézet volt, hogy a központi idegrendszerre nem jellemző a nyirokerek jelenléte. Az utóbbi időben azonban több közleményben is nyirokereket írtak le a kemény agyhártyában. Nem tisztázott azonban a meningeális nyirokerek fejlődése, valamint élettani és kórélettani funkciója. **Célkitűzés:** Kísérleteinkben célul tűztük ki, hogy kifejlesszünk egy megközelítést, amely alkalmas a meningeális nyirokerek funkciójának vizsgálatára. **Módszer:** In vivo kísérleteinkhez riporter egértörzseket használtunk, amelyekben a nyirokendotél sejtek specifikus fluoreszcens fehérjét fejeznek ki (Prox1-GFP és Vegfr3-YFP törzsek), ezáltal kiválóan alkalmasak a nyirokerek és nyirokcsomók hatékony kimutatására. Kísérleteinkben nyirokér riportert hordozó fiatal felnőtt, valamint időzített terhességekből származó embrió korú és újszülött egereket használtunk, amelyekben a különböző szervekbe injektált 70 kDa molekulatömegű fluoreszcens Rodamin-dextrán segítségével monitoroztuk a nyirokér funkciót fluoreszcens mikroszkópiával. **Eredmények:** Kísérleteinkben azt találtuk, hogy a szövetekbe injektált 70 kDa molekulatömegű Rodamin-dextrán elszállítása specifikusan a nyirokerek közreműködésével valósul meg a szövetközi térből. Optimalizáltuk a fluoreszcensen jelölt molekula injektálását a központi idegrendszerbe. A megközelítést alkalmazva kimutattuk, hogy az agyvelőbe injektált Rodamin-dextrán a nyaki nyirokcsomókban halmozódik fel az injektálást követő 100 percben. Eredményeink szerint az agyhártya nyirokereit a születést követő első hét során kezdik el elszállítani a makromolekulákat a központi idegrendszerből. **Következtetések:** Kidolgoztunk egy kísérletes rendszert, amelyben hatékonyan tudtuk monitorozni a szervspecifikus nyirokér funkciót felnőtt és újszülött egerekben egyaránt. E megközelítés segítségével sikeresen jellemeztük az agyhártya nyirokereinek működését in vivo egérmodellben, igazolva, hogy az elvezetés a nyaki nyirokcsomók irányába történik. Eredményeink arra utalnak továbbá, hogy az agyhártya nyirokereit a posztnatális időszakban válnak alkalmassá a beinjektált makromolekula elvezetésére. Meningeális nyirokerek pontos funkciójának azonosítása hozzájárulhat több központi idegrendszert érintő betegség pathomechanizmusának a megértéséhez.

Témavezetők:

Dr. Jakus Zoltán kutatócsoport vezető

Bálint László PhD hallgató



A lizofoszfatidsav vazokonstriktor hatását közvetítő egyedi jelátviteli utak

PANTA CECÍLIA RITA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ INTÉZET

Bevezetés: Munkacsoportunk korábbi megfigyelései szerint a lizofoszfatidsav (LPA) ép endothelium esetén LPA1 receptor (LPA1) által közvetített vazorelaxációt okoz, endothelium hiányában viszont kontrakciót, aminek közvetítésében az LPA1 és/vagy LPA3 receptorok, valamint a thromboxán A₂ (TXA₂) receptor (TP) is szerepet játszik. Jelen kísérleteinkben a vazokonstriktort közvetítő LPA receptor és a hozzá kapcsolt jelátviteli útvonal pontos azonosítását tűztük ki célul. Anyagok és módszerek: Felnőtt hím vad típusú (WT) valamint LPA1, LPA2 és ciklooxygenáz-1 (COX1) géndeficiens (KO) egerek ereit teszteltük. Abdominális aortaszegmentumokat preparáltunk, az endotheliumot eltávolítottuk, és válaszaikat izometriás körülmények között, miográfon vizsgáltuk. Kísérleteinkhez az LPA1-3 agonista VPC31143-t (VPC), ciklooxygenáz gátló indomethacint, Gi fehérje gátló pertussis toxint (PTX), és LPA3 antagonistát diacilglicerol pirofoszfátot (DGPP) használtuk. A vaszkuláris TXA₂ felszabadulás mérését TXB₂ ELISA-val végeztük. Eredmények: Az LPA és a VPC dózis függő vazokonstriktort okozott, melyek EC₅₀ értékei hasonlóak voltak (LPA: 6,48 μ M, VPC: 5,12 μ M), azonban a VPC E_{max} értéke magasabb volt az LPA E_{max} értékéhez képest (0,95 mN/mm vs. 2,26 mN/mm, az érszegment hosszára normalizálva). A VPC hatására DGPP kezelést követően és LPA2 KO erekben is változatlan mértékű kontrakciót tapasztaltunk, míg LPA1 KO és PTX-kezelt WT erekben a kontrakció gyakorlatilag eltűnt. Meglepő módon COX1 KO és indomethacinnal kezelt WT erekben a VPC-okozta kontrakció jelentősen csökkent. ELISA mérések során VPC kezelést követően a WT és LPA2 KO erekben a TXB₂ szint növekedését tapasztaltuk, míg LPA1 KO és COX1 KO erekben, valamint PTX kezelés esetében ez teljesen hiányzott. Következtetés: LPA hatására endothel sérülés esetén LPA1 által közvetített vazokonstriktort alakul ki. Az LPA1 aktiválódása Gi fehérje közvetítésével aktiválja a COX1 enzimet. A termelődő TXA₂ parakrin-autokrin mediátorként stimulálja a simaizomsejtek TP receptorait aminek hatásaként létrejön a kontrakció. A folyamat kórélettani jelentősége az lehet, hogy az endothelium sérüléskor aktiválódó vérlemezkék által termelt LPA az érsimaizomra hatva TXA₂-t szabadít fel, így elősegíti a sérülést követő kontrakciót, és a thrombus propagációját.

Témavezetők:

Prof. Dr. Benyó Zoltán egyetemi tanár

Dr. Ruisanchez Éva egyetemi tanársegéd



A nyirokerek növekedésének serkentése VEGFC mRNS-ét tartalmazó lipid nanopartikulumok (LNP-k) segítségével

SZŐKE DÁNIEL

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

A nyirokér-működés hiánya vagy zavara primer, szekunder nyirokódéma kialakulásához vezethet. Jó példa erre az emlődaganat eltávolításához kapcsolódó nyirokésérülés következtében fellépő felsővégtagi ödéma. Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan terápiás megközelítés, amellyel hatékonyan megvalósítható a nyirokér-funkció helyreállítása a fenti kórképekben. Kísérleteinkben célul tűztük ki egy olyan – a korábbi megközelítésektől teljesen eltérő – mRNS alapú rendszer kifejlesztését, amellyel nyirokér növekedési faktor (VEGFC) kifejezésén keresztül nyirokerek növekedését indukálhatjuk *in vivo*. Kísérleteinkben lipid nanopartikulákba (LNP) csomagolt tisztított mRNS-eket alkalmaztunk (teljes hosszúságú VEGFC-t, zöld fluoreszcens fehérjét (GFP) és kontroll mRNS-t hordozó poly(C)-t). A rendszer *in vitro* karakterizálásához az mRNS-eket sejtvonalakba juttattuk, és a fehérje expressziót vizsgáltuk. *In vivo* kísérleteinkben vad típusú és Prox1-GFP nyirokendotél riportert hordozó transzgénikus egereket szisztémásan és lokálisan injektáltunk a különböző mRNS-eket tartalmazó LNP-kkel. Az egyes szöveti kompartmentek fluoreszcens jelét sztereómikroszkóppal detektáltuk, a preparált szervekből parafinos metszeteket készítettünk, amelyeket nyirokér-specifikus antitestekkel immunfestettünk. A fehérje kifejeződését Western blot technikával is vizsgáltuk. A GFP és VEGFC mRNS-ek sejtenyészetekbe juttatását követően igazoltuk a GFP és a VEGFC fehérje kifejeződését. Vad típusú egerekben GFP mRNS LNP komplexszel való injektálás után izolált szervpreparátumokban a fluoreszcens jel szignifikáns növekedését észleltük. Transzgénikus egerekben VEGFC mRNS LNP komplex injektálásával hatékonyan indukáltuk a PROX1 nyirokérre specifikus transzkripciós faktor kifejeződésének növekedését, valamint új nyirokerek kialakulását a kontrollhoz viszonyítva. Kísérleteinkben mRNS LNP-k felhasználásával hatékonyan tudtuk indukálni fehérjék kifejeződését *in vitro* és *in vivo* egyaránt. A VEGFC mRNS-ének LNP közvetített kifejezése hatékonyan bizonyult a nyirokér növekedés serkentésére, ami egy koncepciónálisan új megközelítés lehet a nyirokér növekedés kiváltására. Ez a megközelítés új távlatokat nyithat a nyirokódéma kezelésében, illetve a nyirokér-funkció szervspecifikus jelentőségének kísérletes vizsgálatában.

Témavezetők:

Dr. Jakus Zoltán docens

Styevkóné Dinnyés Andrea PhD hallgató



Az Fc γ receptorok és β 2-integrinek szerepe a mononátrium-urát kristály által kiváltott sejtaktivációban

TORDAI CSONGOR

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET

Bevezetés: Az urát-kristályok lerakódása az ízületekben és az ahhoz közeli szövetekben rohamokban jelentkező gyulladásos betegség, a köszvény kialakulásához vezet, melynek kórlefolrásában elengedhetetlenek a veleszületett immunrendszer fagocitasejtei. Korábbi eredményeink alapján az Src-típusú tirozin-kinázok esszenciális szerepet játszanak az urát-kristály által kiváltott fagocita-sejtaktivációban. Jelen munkánk során a jelátviteli folyamatok proximális szereplőinek: a sejt felszíni Fc γ -receptoroknak és a β 2-integrineknek a szerepét vizsgáltuk a fagocitasejtek urát-kristály mediált jelátviteli folyamataiban. **Módszerek:** Kísérleteinkhez Fc γ -receptor-hiányos (FcR γ -/-), β 2-integrin-hiányos (CD18-/-), valamint mindkét molekulára nézve génhányos (FcR γ -/-CD18-/-) egerek felhasználásával csontvelői kimérákat hoztunk létre. A kimérák csontvelői kimosását követően neutrofil granulocitákat izoláltunk, és csontvelői eredetű makrofágokat tenyésztettünk. Az urát-kristállyal aktivált fagocitasejtek reaktív oxigén-gyökök-termelését luminometriásan, a citokin-termelést ELISA-módszerrel, az intracelluláris fehérjék foszforilációját Western-blot technika segítségével követtük nyomon. A sejtek fagocitózisát áramlási citométerrel és fáziskontraszt-mikroszkópiával vizsgáltuk. **Eredmények:** Az FcR γ -/-, a CD18-/-, valamint a FcR γ -/-CD18-/- neutrofilek szuperoxid-, valamint citokin-termelése részleges károsodást szenvedett a vad típusú sejtekhez képest. A sejt válaszok az Fc γ -receptor hiányában a felére csökkentek, míg β 2-integrin-hiánya esetén csupán 20%-ban károsodtak. A két molekula együttes hiánya sem eredményezett 50%-nál nagyobb mértékű károsodást. Mindhárom genotípus esetén a vad típusú sejtekkel összemérhető változásokat tapasztaltunk a kristály-indukált intracelluláris foszforilációs mintázatban, valamint fagocitózis-képességben. **Következtetések:** Eredményeink szerint az Fc γ -receptorok, és a β 2-integrinek szerepet játszanak a kristály-indukált fagocita-sejtaktivációban, azonban a sejtek válaszadóképessége ezen sejt felszíni molekulák hiányában is jelentős mértékben megtartott marad. Ez arra utal, hogy a kristály-aktiváció részben Fc γ -receptoroktól, és β 2-integrinektől független további Src-típusú tirozin-kináz-függő jelátviteli folyamatok révén is képes aktiválni a fagocitasejteket. Ezen jelátviteli utak tisztázása hozzájárulhat a köszvény patogenezisének jobb megértéséhez.

Témavezetők:

Dr. Futosi Krisztina egyetemi tanársegéd

Dr. Mócsai Attila egyetemi tanár

ALAPKUTATÁS

Biokémia, bioinformatika



Az ABCA1 gén polimorfizmusainak vizsgálata Alzheimer-kórban

GIRICZ ZSÓFIA

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar PhD

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM PSZICHIÁTRIAI KLINIKA

Az Alzheimer-kór (AK) késői kezdetű sporadikus formájának hátterében genetikai, epigenetikai és környezeti tényezők állnak. A 9. kromoszómán elhelyezkedő ATP-binding cassette A1 (ABCA1) gén lokalizációja és funkciója alapján egy lehetséges, az AK kialakulásában szerepet játszó kandidáns gén. Munkánk során célul tűztük ki az ABCA1 gén 3 polimorfizmusának (rs2230805: G474A/L158L, rs2230806: G656A/R219K and rs2066718: G2311A/V771M) vizsgálatát, és teszteltük azt a hipotézist, hogy ezen polimorfizmusok összefüggésbe hozhatók az AK kialakulására való fogékonysággal. Vizsgálatainkba 431 AK-ban szenvedő beteget és 302 egészséges kontroll (K) személyt vontunk be. Az AK diagnózis felállítása során NINCDS-ADRDA kritériumait vettük alapul. A genomikus DNS izolálása teljes vérből történt. Az ABCA1 polimorfizmusok genotipizálását TaqMan qPCR módszerrel végeztük. A vizsgált polimorfizmusok genotípus gyakoriságai Hardy-Weinberg egyensúlyban voltak mindkét vizsgált csoportban ($p > 0.05$). Az rs2066718 polimorfizmus esetében nem találtunk szignifikáns különbséget az AK és K csoportok között az egyes genotípusok gyakorisági megoszlásában. Az rs2230805 G/G genotípus előfordulási gyakorisága statisztikailag szignifikánsan magasabb volt az AK csoportban, mint a K-ban ($\chi^2 = 7.787$ (2) $p = 0.020$). Az rs2230806 G/G genotípus szintén gyakrabban fordult elő AK-ban, azonban az eredmény nem volt szignifikáns ($\chi^2 = 5.245$ (2) $p = 0.073$). Mivel az rs2230805 és rs2230806 polimorfizmusok esetében az A allélt tartalmazó genotípusok (G/A és A/A) gyakrabban fordultak elő a K, mint az AK csoportban, ezért a statisztikai elemzést az A allélt tartalmazó genotípusok összevonásával is elvégeztük, és mindkét polimorfizmus esetében szignifikáns különbséget találtunk (Fisher's exact teszt: rs2230805: $p = 0.011$; rs2230806: $p = 0.024$). Eredményeink felvetik az ABCA1 rs2230805 G/G és rs2230806 G/G genotípusok szerepét az AK kialakulásában, azonban az összefüggés pontosabb megértéséhez ezen lókuszt további vizsgálata szükséges.

Témavezetők:

Dr. Fehér Ágnes tudományos munkatárs

Prof. Dr. Kálmán János tanszékvezető egyetemi tanár



Neuroprotektív-e a mitokondriális ciklofilin D fehérje kiütése? Vizsgálatok β -amiloidot termelő egérmodellben

HORVÁTH MÁTYÁS

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar II.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI BIOKÉMIAI INTÉZET

Az Alzheimer-kórt két fehérje, a β -amiloid ($A\beta$) és a tau fehérjék felhalmozódása jellemzi. A betegség korai szakaszában a kóros szerkezetű $A\beta$ kapcsolódása a különböző mitokondriális fehérjékhez előidézheti a bioenergetikai funkciók romlását, az oxidatív stressz fokozódását és ezáltal apoptózis-induktorként viselkedhet. A mitokondriumban lévő ciklofilin D (CypD) fehérje a mitokondriális permeabilitás tranzíciós pórus egyik fő regulátora. Agy mitokondriumon végzett kísérleteinkben a CypD fehérje génkiütésének neuroprotektív hatását vizsgáltuk kóros mennyiségű $A\beta$ jelenlétében. Hipotézisünk szerint a CypD-KO-val keresztezett Alzheimer-kór egérmodellben keletkező $A\beta$ kevésbé rontja a bioenergetikai funkciókat. Kísérleteinket 4 fajta egér (vad törzs, Alz (Alzheimer-kór egérmodell-mutáns APP és mutáns PSEN1), CypD-KO és Alz/CypD-KO) agyából izolált mitokondriumokkal végeztük. A vizsgálataink során különböző légzési szubsztrátok (NADH-termelő szubsztrátok és szukcinát) mellett mértük a mitokondriális O_2 fogyasztást Clark-elektóddal, az ATP-termelést kapcsolt enzimszisztémával illetve a H_2O_2 -termelést Amplex Ultrared fluoreszcenciával. Kísérleteink során csökkent O_2 fogyasztást és ATP-termelést láttunk az Alz-egerekben NADH-termelő szubsztrátok jelenlétében. Ehhez a jelenséghez fokozott mitokondriális H_2O_2 -termelés társult. Az Alz/CypD-KO minták bioenergetikai paraméterei jobbnak bizonyultak, mint az Alz-mintákéi. Az Alz/CypD-KO hibrid eredményei a CypD-KO modellben mértékhöz hasonlítottak. Szukcinát esetében fokozott légzést mértünk az Alz egérben, viszont csökkent volt a H_2O_2 -termelés. Ezt a jelenséget a kóros $A\beta$ által okozott légzési komplex I gátlással magyaráztuk, miszerint komplex I gátló jelenlétében fokozódik a szukcinát oxidációja és a reverz elektron transzport során keletkező H_2O_2 képződése csökken. Ezekből az eredményekből arra következtethetünk, hogy az Alzheimer-kór egérmodellben a mitokondriumok működése károsodott, viszont a CypD fehérje hiánya javította a mitokondriumok bioenergetikai funkcióit. A vizsgálat alapján elmondható, hogy a jövőben a CypD akár potenciális gyógyszer-célpont lehet a neurodegeneratív betegségekben.

Témavezetők:

Dr. Tretter László intézetvezető

Dr. Horváth Gergő PhD hallgató



Különböző zsírsavak toxicitásának összehasonlítása inzulinóma sejteken

KÁLMÁN ZSÓFIA

Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Kar II.

MACZI ILDIKÓ

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyész– Biomérnöki Kar IV.

SEMMELWEIS EGYETEM ORVOSI VEGYTANI, MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI ÉS PATOBIOKÉMIAI INTÉZET

A magas koncentrációjú szabad zsírsavak különböző sejtekre kifejtett káros hatása (lipotoxicitás) intenzív kutatás tárgya. Irodalmi adatok szerint a telített zsírsavak (pl. palmitát, 16:0) toxicitása felülmúlja a telítetlenekét (pl. oleát, 18:1 *cisz*- $\Delta 9$), sőt az utóbbiak gyakran csökkentik az előbbieket által kiváltott károsodásokat. A palmitátról leírták, hogy oxidatív és endoplazmás retikulum (ER) stresszt vált ki, ami inzulinrezisztenciát és apoptózist okoz. Az utóbbi években növekvő érdeklődés irányul a transz kettőskötést tartalmazó zsírsavak toxicitása felé. Egyes megfigyelések szerint a kérődző állatok húzában és tejében található vakcénát (18:1 *transz*- $\Delta 11$) jótékony, míg a növényi olajok mesterséges hidrogénezésekor keletkező elaidát (18:1 *transz*- $\Delta 9$) káros hatású. Az elaidátról leírták, hogy a kardiovaszkuláris betegségek mellett a diabétesz kockázatát is fokozza, míg mások ezt cáfolták. Mivel a *transz*-zsírsavak toxicitásáról kevés sejtszintű adat áll rendelkezésre, célul tűztük ki, hogy hatásukat RINm5F patkány inzulinóma sejteken tanulmányozzuk. Az albuminhoz konjugált zsírsavakkal (250-500 μM) kezelt sejtek fehérje- és RNS-szintű analízisét (Western blot és RT-PCR) 8 óra, életképességük meghatározását (MTT vizsgálat) pedig 24 óra elteltével végeztük. Az apoptózis és az autofágia aktiválódásának mértékét a kaszpáz-3, illetve az LC3-I/II fehérjék detektálásával tanulmányoztuk. Az oxidatív és ER-stressz kialakulását egyes ER-chaperonok (PDI és BiP) mennyisége, valamint az eIF2 α és a JNK foszforilációjának mértéke alapján követtük nyomon. Az ER-stressz jellegzetes markereként az XBP-1 mRNS IRE-1 általi specifikus hasítását is vizsgáltuk. Az irodalmi adatokkal összhangban mi is a palmitát jelentős toxicitását (csökkent életképesség, ER-stressz, fokozott apoptózis és autofágia) észleltük, amit az oleát együttes alkalmazása jelentősen mérsékel. A *transz*-zsírsavak a mi kísérleteinkben is mutattak némi eltérést, ám mindkettő az oleáthoz hasonlóan, a palmitátnál kevésbé károsította a sejteket, és palmitáttal együtt adva szignifikáns protektív hatást is kifejtettek. Megfigyeléseink tehát nem támasztják alá a *transz*-zsírsavak β -sejtkárosító hatását, ugyanakkor rámutatnak az ilyen jellegű tanulmányok más sejttípusokon való elvégzésének fontosságára.

Témavezetők:

Dr. Csala Miklós docens

Sarnyai Farkas PhD hallgató



Translocatome: új eszköz a fehérjék sejtorganeliumok transzlokációjának vizsgálatára, és funkcionális elemzésére

MENDIK PÉTER

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

DOBRONYI LEVENTE

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI VEGYTANI, MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI ÉS PATOBIOKÉMIAI INTÉZET

A fehérjék szubcelluláris kompartmentekben való elhelyezkedése elsődleges szereppel bír a szabályozásban és a funkciók meghatározásában is. Az eukarióta sejtekben az organeliumok jól körülhatároltak, eltérő mikrokörnyezettel és számos specifikus molekuláris interakcióval. Transzlokációnak nevezzük a funkcionálisan aktív fehérjék sejt-kompartimentumok közötti szabályozott áthelyeződését. Ismert, hogy a transzkripció faktorok transzlokációja a citoplazmából a sejtmagba miként változtatja meg a sejtek viselkedését, azonban hiányzik az ilyen típusú jelenségek szisztematikus analízise. Kutatásunk során több mint 100 humán transzlokálódó fehérjéről gyűjtöttünk részletes adatokat cikkek elemzésével. Létrehoztunk egy olyan adatbázist, amely tartalmazza a transzlokálódó fehérjék strukturális, lokalizációs és szabályozási tulajdonságait. Adatbázisunkat Translocatome-nak neveztük el, melyet az interneten keresztül bárki számára szabadon elérhetőnek és felhasználóbarát felülettel rendelkezőnek tervezünk. A majdani Translocatome szerver kommunikál a korábban kutatócsoportunkban fejlesztett ComPPI adatbázissal, ahonnan több mint 13000 fehérje interakciós adatait importáljuk. Az így kapott fehérje-fehérje interakciós (PPI) hálózat lehetőséget teremt arra, hogy egy számítógépes tanulóalgoritmus segítségével megjósoljuk adott fehérjék transzlokálódásának valószínűségét. A precíz jósláshoz egyéb információkkal is annotáljuk a hálózatunkat (pl.: szerkezeti, lokalizációs, funkcionális GO [www.geneontology.org] adatok). Ezen paraméterek alapján egy pozitív (transzlokálódó) és egy negatív (nem transzlokálódó) fehérje készlet közötti eltéréseket azonosít a program, a többi fehérjéhez pedig valószínűségi értékeket társít, amit irodalmi adatokkal és kísérletes technikákkal validálhatunk. A Translocatome új lehetőséget biztosít a transzlokációk elemzésére, aminek köszönhetően jobban megérthetjük ennek a jelenségnek betegségekben betöltött szerepét. A Glioblastoma Multiforme (GBM) rendkívül rossz prognózisú betegség, melynek patogenezisében szerepet játszhat transzlokáció. Célunk, hogy az algoritmusunk által prediktált transzlokálódó fehérjéket, dinamikus hálózati szimulációkkal vizsgáljuk egy GBM-specifikus sejtmodellen, és kapcsolatot találjunk a transzlokálódó fehérjék, illetve az agresszív terjedés között. Eredményeinket felhasználva új gyógyszercélpontokat azonosíthatunk.

Témavezetők:

Prof. Csermely Péter egyetemi tanár

Dr. Veres Dániel PhD hallgató



A miozin filamentum szerkezetének vizsgálata, kialakulásának követése atomerőmikroszkóppal

PAPP ZSOMBOR MÁTYÁS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II.

SEMMEIWEIS EGYETEM BIOFIZIKAI ÉS SUGÁRBIOLÓGIAI INTÉZET

A miozin II fehérje erősen aszimmetrikus szerkezetű motorfehérje, amely fontos szerepet játszik az izomösszehúzódnásban és sejtmozgásban. A molekulák rúd doménjükön keresztül bipoláris filamentumokká polimerizálódnak, amely topológiai igen érdekes, részleteiben máig sem pontosan ismert folyamat. Célunk, hogy a filamentum képződés szerkezeti mechanizmusait feltárjuk. Kísérleteinkben nyúl hátizomból izolált miozin molekulákból polimerizált filamentumok szerkezetét vizsgáltuk atomerőmikroszkóp (AFM) segítségével, amely lehetővé teszi egyedi molekulák, sőt intramolekuláris domének azonosítását is. A filamentumokat különböző KCl koncentrációjú pufferoldattal szemben, 24 órás dialízissel állítottuk elő. A mintát csillám felületre adszorbeáltuk, majd szárítva illetve folyadék fázisban pásztáztuk az AFM tű segítségével. A vizsgált ionerő tartományban (25-200 mM) a filamentumok szélessége ionerőtől függetlenül állandónak bizonyult ($391 \pm 22,6$ nm). Érdekes módon a filamentumok hossza is megközelítőleg konstans ($1.48 \mu\text{m}$) és összevethető az intraszarkomerikus mérettel. Ebből arra következtetünk, hogy a filamentum hosszát alapvetően a miozin II globális tulajdonságai határozzák meg, és egyéb mechanizmusokra (pl. asszociált fehérjék) a finom reguláció és dinamika miatt lehet szükség. Az ionerő növelésével ugyanakkor a filamentum szerkezete jelentősen fellazult, és a miozinmolekulák csupán a rúd domének C-terminálisaival kapaszkodnak össze. A megfigyelés arra utal, hogy a molekulákat összetartó erők gradiens-szerűen változnak a molekula mentén, amely fontos szerepet játszhat a filamentumképződés topológiai problémáinak megoldásában. Összefoglalva, szerkezetvizsgáló módszerünk alkalmas arra, hogy ne csupán az egyensúlyi miozin filamentum szerkezetet, hanem a kialakulás folyamatát is nagy felbontással monitorozzuk. Az ilyen vizsgálatok közelebb visznek ahhoz, hogy megértsük azt a bonyolult folyamatot, amellyel a miozin molekulák kialakítják a filamentumokat és létrehozzák az izomszarkomer rendkívül szabályos, félkristályos szerkezetét.

Témavezető:

Dr. Kellermayer Miklós Sándor Zoltán egyetemi tanár



A mitokondriális anyagcsere modellezése, fókuszban a citrát-köri intermedierek

SVÁB GERGELY

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar VI.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI BIOKÉMIAI INTÉZET

A mitokondriumok fontos szerepet töltenek be a szervezet sejtjeinek anyagcseréjében. A mitokondriális citrát-kör által katalizált reakciók közismertek, viszont a mitokondrium aktuális metabolitszintjeiről kevés információval rendelkezünk. Joggal vetődik fel az igény a ciklusban résztvevő intermedierek időbeli koncentráció-változásának leírására, mivel ezek számos kórállapotban (pl. iszkémia) megváltoznak. A citrát-köri folyamatok részletes analízise egy megfelelő kvantitatív (matematikai) modell segítségével történt. A modell célja a reakciókat katalizáló enzimek megváltozott működése során kialakult anyagcsere állapotok leírása. Emellett a mitokondrium új körülményekhez való metabolikus adaptációnak vizsgálata. A modellezés során a Michaelis-Menten enzimkinetikát használtuk a reakciósebességek és a transzportok sebességeinek meghatározáshoz. Az enzimek és transzporterek paramétereit (V_{max} , K_m , V_t , K_t) az Orvosi Biokémiai Intézetben végzett enzimkinetikai mérések, és az irodalmi adatok alapján határoztuk meg. A reakciók során lezajló koncentráció változásokat differenciálegyenletekkel írtuk föl. A modell implementációja MATLAB környezetben valósult meg. A modellezés során fiziológias paraméterek és kezdeti értékek mellett a modell által adott eredmények eltértek az egyensúlyi szubsztrát koncentrációktól, aminek okaként azt feltételeztük, hogy a modell nem vette figyelembe a mitokondrium és a környezete közti intermediér áramlásokat. Transzportereket építve a modellbe elértük az egyensúlyi szubsztrát koncentrációkat, ezáltal szimulálva az egészséges működést. Az iszkémiát követő módosult szubsztrát koncentrációkat kezdeti értéként alkalmazva megfigyelhető volt, hogy a mitokondrium az iszkémia lezajlása után elkezd helyreállítani a szubsztrátok arányát a fiziológias koncentrációkra jellemző arányra. Modellünket a későbbiekben más kórállapotokban kívánjuk felhasználni. Továbbá az egyes enzimek defektusainak (KGDH és SDH mutánsok), során megváltozott paramétereinek metabolizmusra gyakorolt hatását szeretnénk kvantitatívan megbecsülni. Ezáltal szeretnénk komplex képet kapni a mitokondrium metabolizmusáról és metabolikájáról.

Témavezetők:

Dr. Tretter László egyetemi tanár

Dr. Szederkényi Gábor egyetemi tanár



A viselkedési mintázatok mint egy teljes idegrendszer dinamikus hálózatának attraktorai

TAISZ ISTVÁN

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar VI.

SEMMEIWEIS EGYETEM ORVOSI VEGETANI, MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI ÉS PATOBIOKÉMIAI INTÉZET

A neurobiológia egyik legújabb ágazata, a konnektomika teljes idegrendszerek kapcsolódási mintázatának leírásával és elemzésével foglalkozik. Az idegsejtek szinaptikus kapcsolódásából létrejövő óriási adathalmazt kézenfekvő hálózattudományos módszerekkel vizsgálni. A *Caenorhabditis elegans* fonálféreg jelenleg az egyetlen élőlény, amelynek a teljes konnektómja ismert. Az állat idegrendszere 302 neuronból és kb. 7000 kémiai és elektromos szinapszissal áll. Erről a komplex rendszerről sok ezer kutatóév munkájával összegyűjtött kísérletes tapasztalat nemcsak azt teszi lehetővé, hogy a teljes hálózatot statikusan vizsgáljuk, hanem egy dinamikus *in silico* modell építését is. Munkánk célja a Turbine dinamikus hálózatelemző szoftver (<http://turbine.ai>) segítségével a *C. elegans* konnektóm aktivitásának szimulációja volt, majd a stabil aktivitási állapotainak, vagy más néven attraktorainak összehasonlítása a *C. elegans* viselkedésében előforduló mintázatokkal. Munkánk során a *C. elegans* idegrendszerét leíró online adatbázisok (<http://wormwiring.org>, <http://openworm.org>, <http://wormatlas.org>) használatával és az irodalom manuális kurációjával létrehoztuk a konnektóm irányított, élsúlyokat tartalmazó és a kémiai szinapszisok előjelével ellátott hálózatát. A Turbine szoftvert a munkacsoportunk eredetileg jelátviteli hálózatok dinamikus modellezésére tervezte, de a programcsomag lehetőséget ad a dinamikai modell idegrendszert leíró változatának létrehozására is. Kísérletes adatok és korábbi matematikai idegsejt modellek alapján létrehoztunk egy, a *C. elegans* tónusos potenciáljának szimulációjára is alkalmas modellt, ami az idegsejt aktivitásának függvényében írja le a szomszédos idegsejtek aktiválásának mértékét.

A matematikai modell programkóddá való alakítása után a konnektóm alhálózatainak és teljes egészének attraktorait keressük, hogy megvizsgáljuk kapcsolatukat az *C. elegans* viselkedési mintázataival. A Turbine szoftver lehetővé teszi a hálózat perturbációját, így szenzoros ingerek vagy neuronok ablációja után leírt kísérleti eredmények szimulációját. Ezzel tesztelhetővé válik modellünk predikciós képessége.

Témavezetők:

Prof. Csermely Péter egyetemi tanár

Dr. Szalay Kristóf tudományos munkatárs

KONZERVATÍV ORVOSTUDOMÁNY
Magatartástudományok, radiológia



Az affektív temperamentumok, a depresszió és a szorongás vizsgálata egészségeseken és különböző súlyosságú hipertóniás betegeken

BATTA DÓRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

KŐRÖSI BEÁTA

Semmelweis Egyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskola PhD

SEMMEIWEIS EGYETEM CSALÁDORVOSI TANSZÉK

Előzmények: A hipertónia és a hangulatzavarok is emelik a kardiovaszkuláris események gyakoriságát. Az affektív temperamentumok összefüggésben állnak a hangulatzavarokkal, az affektív temperamentumok és a kardiovaszkuláris betegségek közötti kapcsolatáról viszont még kevés adat áll rendelkezésre. **Célkitűzés:** Célunk az affektív temperamentum pontszám, a depresszió, a szorongás, a hemodinamikai és az artériás érfalmerevség paraméterek vizsgálata volt, egészséges alanyokon (Kont), fehérek (Fk), krónikus, jól beállított (Kr) és krónikus, rezisztens hipertóniás (Rez) betegcsoportokban. **Módszerek:** Vizsgálatunkba 261 alanyt vontunk be: 67 Kont, 17 Fk, 148 Kr és 29 Rez résztvevőt. A páciensektől önkitöltős módszerrel felvettük a Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire kérdőívet (TEMPS-A), a Beck Depresszió Kérdőívet (BDI) és a Hamilton Szorongás Skálát (HAM-A). A vérnyomást oszcillometriás módszerrel (Omron M3), az artériás érfalmerevséget a tonometriás PulsePen készülékkel határoztuk meg. **Eredmények:** A hemodinamikai paramétereknél szignifikáns különbséget találtunk a csoportok között, többek között a szisztolés brachiális vérnyomásban (Hgmm): Kont: 123,50 (110,75-132,35); Fk: 137,50 (126,13-140,25); Kr: 131,50 (123,38-139,81); Rez: 149,00 (140,38-157,63) és a pulzushullám terjedési sebességben (m/sec) is: Kont: 7,68 (6,87-8,60); Fk: 8,05 (6,60-8,79); Kr: 8,78 (7,75-10,03); Rez: 9,77 (8,94-11,43). A TEMPS-A kérdőív ciklotím pontszámában szignifikáns különbséget találtunk a Kont (2 (0-4)); Kr (3 (1-5)) és a Rez (4 (3-8)) csoportok, valamint irritábilis pontszámában a Kont 3 (2-4) és Rez 4 (2,5-8,5) csoportok között. Hasonlóképpen a BDI kérdőívben is szignifikáns különbség volt a Kont (3 (0-5)), a Kr (5 (2-9)) és a Rez (7 (4-12,5)) csoportok között, míg a HAM-A kérdőívben a Kont (3 (1-6)), a Fk (8 (5-10,5)), a Kr (5 (2-9)) és a Rez (12 (6-19,5)) csoportok között is. **Megbeszélés, konklúzió:** Az affektív temperamentumok meghatározása segíthet a hipertóniás populáción belül a magasabb rizikójú alcsoportok elkülönítésében. A megfigyelés igazolására azonban még további követéses vizsgálatok szükségesek. Etikai engedély száma: ETT TUKEB 842/PI/2011

Témavezető:

Dr. Nemcsik János oktató családorvos



A koronáriák átmérőjéből történő főtörzs átmérő- valamint a koszorúér dominancia meghatározása

BORZSÁK SARLOTA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

DANICSKA DALMA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEWEIS EGYETEM VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés: A koszorúér szűkület mértékét a szűkülettől proximálisan található egészséges referencia szegmentum segítségével definiáljuk. A bal közös főtörzset (LM) érintő diffúz lézió esetén azonban nincs rendelkezésre álló referencia átmérő, így a szűkület mértékének meghatározása nem lehetséges. Vizsgálatunk céljaként egy olyan módszer meghatározását tűztük ki, amely lehetővé teszi az LM egészséges átmérőjének becslését a bal elülső leszálló ág (left anterior descending - LAD) és a körbefutó ág (left circumflex - LCX) átmérője segítségével. Célunk volt továbbá az LM és a jobb koronária (right coronary artery - RCA) átmérőjének aránya alapján történő koszorúér dominancia automatikus meghatározása. **Módszerek:** Klinikai vizsgálatunkba a Semmelweis Szív CT Regiszter adatbázisában regisztrált, 2015. január és július közötti koszorúér CT angiográfia vizsgálatra érkező 952 beteget vontuk be. A koszorúerek eredési átmérőit a kanyarodó multiplanáris reformációkon mértük koszorúér CT vizsgálatok analízisére szolgáló szoftver segítségével. **Eredmények:** A koszorúerek eredésénél mért átmérők a következők voltak: LM: 4.7 ± 0.7 mm; LAD: 3.8 ± 0.6 mm; LCX: 3.5 ± 0.7 mm; RCA: 3.9 ± 0.8 mm. Szignifikáns különbség volt az LM, LCX, RCA átmérője között bal és jobb domináns koronáriarendszerek esetén ($p < 0.001$ mindegyik esetben). Ezzel szemben nem találtunk szignifikáns különbséget a LAD átmérők tekintetében ($p = 0.24$). Az LM átmérője a LAD és LCX átlagos átmérőjéhez viszonyítva 0.61 ± 0.1 volt, amely nem különbözött szignifikánsan jobb illetve bal domináns koszorúérrendszerek között ($p = 0.88$). Az LM és az RCA átmérőinek aránya a koszorúér dominanciát magas diagnosztikai pontossággal tudta meghatározni ($AUC = 0.95$). **Következtetések:** Vizsgálatunk eredménye alapján az LM átmérőjének számítására alkalmazható a LAD és az LCX eredésénél mért átmérők ($LM = 1.64 * (LAD + LCX) / 2$) bal illetve jobb domináns koronáriarendszer esetén is. Az LM és az RCA aránya képes meghatározni a koszorúér dominanciát nagy pontossággal. Ezekkel a könnyen számítható arányokkal egyszerűsödhet a klinikai döntéshozatal, különösen súlyos koszorúérbetegség vagy szokatlan koronária anatómia fennállása esetén.

Témavezetők:

Dr. Maurovich-Horvat Pál adjunktus

Dr. Kolossváry Márton PhD hallgató



A hipnotikus fogékonyság vizsgálata orthorexia nervosában

BRUSTOLIN GIULIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM MAGATARTÁSTUDOMÁNYI INTÉZET

Célkitűzés: Az orthorexia nervosa először 1997-ben leírt evészavar. Az érintettek kizárólag egészséges, vagy annak tartott ételeket fogyasztanak. Sokan a kényszerbetegség egyik formájának tartják. A szigorú étrend követése miatt felmerül a kapcsolata az egészségre vonatkozó divatjelenségekkel, így a külső szuggesztiókra adott fokozott válaszkészséggel is. A szuggesztibilitáshoz közel álló személyiségvonás a hipnotikus fogékonyság, így ennek mérése alkalmas lehet annak megközelítésére, hogy a zavar patomechanizmusában milyen szerepet játszhat a szuggesztibilitás. Célunk az orthorexiában szenvedő személyek hipnotikus fogékonyságának vizsgálata ennek az összefüggésnek az elemzéséhez. **Módszerek:** Elsőként az orthorexia hajlamot mértük fel online az ORTO-15 kérdőívvel. A kifejezett hajlam ponthatáránál (40 pont) kevesebbet elérők a zavar iránt fokozott kockázattal rendelkeznek, őket kerestük meg személyes interjúhoz. Az orthorexia igazolására a 10 kérdésből álló Bratman-tesztet, valamint a Dunn és Bratman által meghatározott diagnosztikus kritériumokat alkalmaztuk. Akik az orthorexiás csoportba sorolhatóak voltak, azoknak a hipnotikus fogékonyságát a Stanford Hipnotikus Szuszeptibilitási Skála "A" változatával (SHSS-A) mértük. **Eredmények:** Az ORTO-15 kérdőívet kitöltők közül 112-en érték el 40 pont alatti értéket. A személyes interjún összesen 15-en vettek részt, akikből a Bratman-teszt és a diagnosztikus kritériumok alapján 9 személy szenved orthorexiában. A 9 fő ORTO-15 tesztjének átlaga $31,00 \pm 4,42$. A Bratman-teszt átlaga $7,56 \pm 1,42$. A diagnosztikus kritériumoknak mind a 9 fő megfelelt. A SHSS-A-n kapott eredmények átlaga $7,00 \pm 3,62$. Gyenge szuszeptibilitást (0-4 pont) 3 fő, közepeset (5-7) 3 fő, magasat (8-12) 3 fő mutat. A kontrollcsoportot 20 fős egyetemista csoport alkotta, akiknek nem volt evészavaruk, e csoport átlaga az SHSS-A tesztben $5,75 \pm 4,55$. A magyar átlag egy 178 fős nagy mintán $5,53 \pm 3,76$. **Következtetések:** Az eddigi adatok alapján az orthorexiás csoportnál mérhető hipnabilitás nem haladja meg szignifikánsan a kontrollcsoportét ($p=0,17$), a közepes tartományba sorolható. Felmerül azonban egy magas fogékonyságú alcsoport létezése is, amelyben szóba jöhet az egészséges táplálkozásra vonatkozó szuggesztív befolyások szerepe a betegség kialakulásában.

Témavezetők:

Dr. Túry Ferenc egyetemi tanár



Percutan Coronaria Intervenció hatása az ST elevációval nem járó akut myocardialis infarktusos betegek életkilátására

DOAN NANG KHAI

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SKODA RÉKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Háttér: A hazai nem ST elevációs akut myocardialis infarktusos (NSTEMI) betegek hosszú távú prognózisa rosszabb az ST elevációs akut myocardialis infarktusos (STEMI) betegekhez képest, melynek oka lehet a jóval alacsonyabb revaszkularizációs ráta annak ellenére, hogy hazánkban elérhető a percutan coronaria interventio (PCI). Cél: Hazai NSTEMI-s betegek 6 hónapos tényleges halálozásának összehasonlítása a GRACE kalkulátor alapján várható, „nemzetközi” mortalitásával, a PCI halálozásra kifejtett hatásának vizsgálata illetve a prognózist befolyásoló tényezők meghatározása. Módszer: NSTEMI-ACS iránydiagnózissal felvett $n=1400$ konsekutív beteg adatainak retrospektív elemzése. Nemzetközi várható halálozásnak a GRACE rizikómodell által becsült 6 hónapos halálozást tekintettük. Ezen értékekkel került összehasonlításra a PCI-vel revaszkularizált és nem revaszkularizált esetek valós mortalitása. A feltételezett rizikótényezők közötti kapcsolatok elemzése Cox-semi parametrikus regressziós vizsgálattal történt. Szignifikáns eltérésnek a $p<0,05$ tekintettük. Eredmények: A vizsgált populáció 6 hónapos valódi mortalitása 9,3%, a becsült átlagos halálozási valószínűség 8%. Az alacsony rizikójú csoportban nem volt különbség (1,9% vs 1,9%). A közepes és magas rizikócsoportban PCI-ben nem részesült esetekben jóval magasabb volt a valódi mortalitás a becsülthöz képest (11,3% vs 5,6% $p=0,0259$; 32% vs 19,2% $p=0,0007$). Mindkét rizikócsoportban PCI-vel kezelték valódi halálozása megegyezett a GRACE kalkulátor PCI-ben részesült várható halálozási értékeivel (4,9% vs 5,2% $p=0,7633$; 15,6% vs 14,9% $p=0,7038$). A vizsgált paraméterek közül az életkor ($p<0,0001$), a vesefunkció ($p<0,0001$), a bal kamra ejekciós frakció ($p<0,0001$), a Killip stádium (II $p=0,0392$, III $p<0,0001$, IV $p=0,0393$), a hipertónia ($p=0,0153$) és a korábbi ICD beültetés ($p=0,0268$) mutatott szignifikáns korrelációt a halálozással. Konklúzió: A hazai 6 hónapos halálozás, amennyiben nem történt PCI rosszabb a közepes és magas kockázatú csoportban, mint a GRACE rizikó becsülés alapján várható, de PCI alkalmazásával ezt igen jelentős mértékben, az ennek megfelelő várható halálozási értékre lehetett csökkenteni. Eredményeink a hazai NSTEMI-s populációban különösen kiemelik az invazív stratégia és a PCI jelentőségét.

Témavezetők:

Dr. Becker Dávid docens



Kontrasztanyag hatása a non-compact cardiomyopathiás betegek szív MR paramétereinek vizsgálatára

GREGOR ZSÓFIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

KISS ANNA RÉKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

A szív funkcionális paramétereit a hossz és rövid tengelyi (SA) MR felvételekből számoljuk, majd az intravénás gadolíniummal készített késői kontraszt halmozásos képek a struktúrális szívizom eltéréseket mutatják. Bevett gyakorlat a postkontrasztos natív felvételek készítése, melyek kontúrozása azonban körülményesebb, így pontatlanabb lehet. A non-compact cardiomyopathia (NC-CMP) olyan szívfejlődési rendellenesség, ahol a bal kamra csúcsában fokozottan trabecularizált izomstruktúra (LV trab) marad. Vizsgálatunkban 2 féle KA hatását figyeltük a szív funkcionális paramétereinek számításában NC-CMP-ás betegek natív SA felvételein. 2016-ban készített vizsgálatunkba 20 NC-CMP-ás beteget vontunk be. Átlag életkoruk $41,7 \pm 16,3$ év, férfi $n=14$, átlagos ejekciós frakciójuk (EF) $55,6 \pm 3,7\%$. A 1,5T Philips Achieva MR készüléken végzett vizsgálatainknál a natív SA felvételek után Gadovist-et (Ga, $n=12$) vagy Multihance-ot (Mu, $n=8$) adtunk, majd 8 percen belül ismételt natív scan-ek készültek. A felvételeket Medis QMass analitikai szoftverrel, a NC-CMP-ra jellemző fokozott LV trab-ot a MassK algoritmussal értékeltük. A statisztikát a Medcalc szoftverrel készítettük. Először összevetettük a kétféle KA-gal készített natív SA felvételekből számolt funkcionális paramétereket, azonban a Ga vs Mu eredményei között nem volt szignifikáns különbség. Majd összehasonlítottuk a 20 beteg pre-és postkontrasztos felvételeit. A testfelszínre indexált (i) volumenek (V) szignifikánsan nagyobbak, a bal kamra izom (LV mass) és LV trab tömeg értékek, valamint az EF szignifikánsan kisebbnek adódtak a KA után (MassK preKA vs postKA: végdiastolésVi $74 \pm 13,6$ vs $81 \pm 16,3$ ml/m²; végsystolésVi $25,3 \pm 7,3$ vs $30 \pm 11,2$ ml/m²; LVmassi $82,5 \pm 17,5$ vs $75,7 \pm 16$ g/m²; LVtrab tömegi $25 \pm 6,6$ vs $19 \pm 4,7$ g/m²; EF Mu: $65,2 \pm 4,4$ vs $62,4 \pm 6\%$; $p < 0,05$). A KA hatásban készített natív felvételek csökkentebb vér-izom kontrasztja elfedheti a myocardiumot, a volumenek növekedését, az izomtömeg és az EF csökkenését eredményezve NC-CMP-s betegekben. E kismértékű, de szignifikáns eltérések a leletezés kapcsán óvatosságra intenek.

Témavezetők:

Dr. Szűcs Andrea adjunktus



Az MR jelentősége a non-compact cardiomyopathia diagnosztikájában

KISS ANNA RÉKA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

GREGOR ZSÓFIA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

A non-compact cardiomyopathia (NC-CMP) olyan szívfejlődési rendellenesség, ahol az embriogenezis során a bal kamra csúcsában fokozottan trabecularizált izomstruktúra (TRAB) marad. Célunk volt a jó ejekciós frakciójú (EF) NC-CMP-ás betegek egészségesekkel (K) és a betegség egyes fenotípusainak egymással való összevetése, a nemek közti különbségek vizsgálata, valamint a trabecula (TRAB) mennyiségének mérésével új kiegészítő diagnosztikus kritérium felállítása MR segítségével. Az endocardiumon belüli TRAB mennyiség mérése egy új kiértékelő modul teszi lehetővé. A NC-CMP diagnózisát akkor írtuk le, ha a NC/compact hányados meghaladta a 2,3-at. A 2009-2014 között Klinikánkon vizsgált 5943 betegből ezt 158 teljesítette. Vizsgálatunkból kizártuk a csökkent EF-jú ($<50\%$, $n=55$), a bal kamrai hypertrophiás ($n=15$), az egyéb funkcionális- strukturális szívbetegséggel élő ($n=23$), illetve a technikai okok miatt nem feldolgozható felvétellel rendelkező ($n=24$) betegeket. A megmaradó 41 NC-CMP-ás átlag életkora $38,2 \pm 14,1$ év, férfi $n=22$. Ezeket a betegeket a non-compactatio morfológiája alapján egy típusos (Tip) és egy atípusos (Atip) alcsoportba soroltuk. A vizsgálatokat Philips Achieva 1,5T MR berendezéssel végeztük. A kiértékeléshez a MedisQMass analitikai programot, a TRAB mennyiség meghatározásához az új MassK algoritmust, a statisztikához a MedCalc analitikai szoftvert használtuk. A K vs. NC-CMP és a Tip vs. Atip. alcsoport alap paraméterei szignifikáns eltérést nem mutattak. Szemben a régi módszerrel, az új MassK modullal mért paraméterek szignifikánsan változtak férfiakban és nőkben is. A MassK modullal számolt TRAB tömeg-index a NC-CMP-ás csoportban szignifikánsan nagyobb-nak adódott a K-hoz képest mindkét nemben (NC-CMP vs. K g/m^2 ; férfi: $17,8 \pm 3,6$ vs. $14,6 \pm 3,7$; nő: $15,2 \pm 3,1$ vs. $12,5 \pm 3,6$; $p < 0,05$). ROC analízissel kerestük azt a cut off pontot, amivel a NC-CMP és a K egymástól elkülöníthető: ffi $n=14$, nő $n=14,9 \text{ g/m}^2$. A Tip vs. Atip alcsoportok TRAB tömeg-indexe jelentős különbséget nem adott (ffi: $17,9$ vs. $17,7$; nő: $16,3$ vs. $14,3 \text{ g/m}^2$). A bal kamrai trabecula tömeg mérését lehetővé tevő MassK program a nemek közti különbségek figyelembe vételével segíthet a NC-CMP diagnózisának és morfológiájának pontosításában. Az új modul használatával ugyanakkor az alap paraméterek jelenleg alkalmazott normál értékei módosulnak.

Témavezetők:

Dr. Szűcs Andrea adjunktus



Új, helyben elvégezhető FFR-CT algoritmus diagnosztikus teljesítményének összehasonlítása az invazív FFR méréssel

SIMON JUDIT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

DROBNI ZSÓFIA DÓRA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Bevezetés és célkitűzés: Koronária CT-angiográfia (CTA) segítségével számított frakcionált áramlási tartalék (fractional flow reserve - FFR) egy nem invazív módszer a lézióspecifikus iszkémia meghatározásában. Prospektív vizsgálatunk fő célja egy új, helyben elvégezhető, gyors FFR-CT szimulációs algoritmus diagnosztikus teljesítményének meghatározása a referencia standardnak számító invazív FFR-hez képest. **Módszerek:** Tanulmányunkba 44 konsekutív beteget vontunk be (átlagéletkor: $64,6 \pm 8,9$ év, 34% nő), akiknél koszorúérbetegség gyanúja miatt koronária CTA-t végeztünk, ami alapján invazív koronarográfia (ICA) vizsgálat vált indokoltá. ICA beavatkozás során minden léziónál történt invazív FFR mérés. Az ICA vizsgálatok és az FFR mérések a koronária CTA elvégzését követő 60 napon belül történtek. $FFR \leq 0,8$ értékeket tekintettük hemodinamikailag szignifikánsnak. Az FFR-CT értékeket egy nagy teljesítményű számítógép számolta ki. **Eredmények:** Összesen 60 ateroszklerotikus koronárialéziót elemeztünk. Az átlag kvantitatív koronária CTA átmérőszűkület $43,6 \pm 16,9\%$ volt. Az átlag FFR-CT $0,77 \pm 0,15$ volt. Az FFR-CT szenzitivitása 90,5%, specificitása 71,8%, pozitív prediktív értéke 63,3%, negatív prediktív értéke 93,3%, pontossága pedig 78,3% volt. **Következtetések:** Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a gyors, helyben végezhető FFR-CT szimuláció kiváló diagnosztikus értékkel rendelkezik. Az FFR-CT szimuláció a jövőben segítheti a klinikai döntéshozatalt a lézióspecifikus iszkémia meghatározásával.

Témavezetők:

Dr. Kolossváry Márton PhD hallgató

Dr. Maurovich-Horvat Pál adjunktus



A jobb kamra volumen- és nyomásterheléshez való adaptációjának vizsgálata 3D echokardiográfiával

TOKODI MÁRTON

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar VI.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

A jobb kamra funkció fenntartásában elsősorban a longitudinális rövidülés és a radiális kontrakció játszik szerepet. Ezek aránya viszont jelentősen változhat a jobb kamrát érintő különböző kórállapotokban. Célunk a jobb kamra funkció longitudinális és radiális komponenseinek számszerűsítése, valamint egymáshoz viszonyított arányának összehasonlítása volt jobb kamrai nyomásterheléssel (primer pulmonális hipertónia - PHT), volumenterheléssel (szignifikáns pulmonális regurgitációval rendelkező Fallot-tetralógiás - ToF) járó kórállapotokban, illetve egészséges személyekben (NC) háromdimenziós (3D) echokardiográfia segítségével. Vizsgálatunkba 20-20 PHT és ToF beteget vontunk be, mellettük 40 nemből illesztett egészséges önkéntest vizsgáltunk. A hagyományos echokardiográfias protokollon kívül 3D felvételeket készítettünk apikális nézetből. Dedikált szoftverrel (TomTec 4D RV-Function 2) létrehoztuk a jobb kamra 3D térszerkezeti modelljét, illetve mértük a végdiasztolés (EDV) és végszisztolés térfogatokat és a teljes ejekciós frakciót (TEF). Saját fejlesztésű szoftverünk segítségével elkülönítettük a modell három ortogonális tengelye mentén végzett mozgásait, ezzel pedig kiszámíthatóvá vált a longitudinális (LEF) és a radiális ejekciós frakció (REF). Az EDV magasabb volt a PHT, illetve a ToF csoportban is a kontrollokhoz viszonyítva (PHT vs. ToF vs. NC; 192 ± 77 vs. 205 ± 74 vs. 119 ± 29 ml, ANOVA $p < 0,001$). A PHT és a ToF csoportban a TEF jelentősen csökkentnek mutatkozott (40 ± 11 vs. 44 ± 4 vs. $57 \pm 4\%$, ANOVA $p < 0,001$). A PHT betegekben a longitudinális rövidülés a kontrollokhoz képest változatlan mértékben járult hozzá a TEF-hez (LEF/TEF: 47 ± 7 vs. 48 ± 5), míg a radiális kontrakciók jelentősége csökkent (REF/TEF: 35 ± 9 vs. 48 ± 6 , $p < 0,001$). Ezzel szemben ToF esetén fordított változás volt megfigyelhető, mivel a longitudinális kontrakciók háttérbe szorultak (LEF/TEF: 38 ± 10 vs. 48 ± 5 , $p < 0,001$), viszont a radiális irány jelentősége továbbra is fennmaradt (REF/TEF: 46 ± 8 vs. 48 ± 6). Eredményeink megerősítik azt a feltételezést, miszerint a jobb kamra megbetegedéseiben a különböző mozgáskomponensek aránya nem azonos mértékben romlik nyomás-, illetve volumenterhelés esetén. PHT esetében döntően a radiális, ToF esetében döntően a longitudinális rövidülés csökkenése figyelhető meg. Etikai engedély száma: 175/2016 SE TUKÉB

Témavezetők:

Dr. Kovács Attila Ph.D. klinikai orvos

Dr. Lakatos Bálint Ph.D. hallgató



A mindennapok szín-esetei

TÓTH MÁTÉ

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar II.

WINTERNITZ MÁTÉ

Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar II.

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM MAGATARTÁSTUDOMÁNYI INTÉZET

A szinesztézia az a mentális jelenség, ahol a különböző érzékszervek által érzékelt információ egy komplex szenzoros vagy kognitív élmény formájában tudatosul az egyénben. A szinesztéziára vonatkozó kutatások hosszú évtizedekre tekintenek vissza, melyek ellenére a jelenség mélyreható megismerése továbbra is recens kérdésként él. Dolgozatunkban a külföldi és hazai irodalomban fellelhető eredmények figyelembevételével kívántuk kutatni a szinesztézia megjelenését 122 főből álló középiskolásokból csoportban. Célunk volt a szinesztéziát mutató személyek jellegzetességeit összevetni az irodalomban megjelenő pontokkal, továbbá vizsgálni a jelenség irodalmi formájától eltérő megjelenését. A saját kutatásunkhoz egy online formában elérhető elektronikus tesztet hoztunk létre, amellyel differenciálni kívántuk a szinesztéziás és nem szinesztéziás személyeket (122 kitöltő, feltehetőleg 11 szinesztéta). Ezt követően a szinesztézia vizsgálatához a teszt eredményei alapján a szinesztéziás tulajdonsággal rendelkező személyekkel interjúkat végeztünk empirikus megfigyelés céljából. Továbbá létrehoztunk egy szinesztéziás (sz:11 fő) és egy kontroll csoportot (k:11 fő), akikkel papír alapú teszttel hasonlítottuk össze, milyen pontossággal adnak választ négy tényezővel kapcsolatos kérdésre. A tesztben szereplő négy pont a színtársítás (sz:77,34%; k:38,12%), a memória teszt (sz:75,84%; k:66,73%), az iránykövetés (sz:89%; k:85%) és a szimmetria preferancia (sz:39,10%; k:38,2%) volt. A kutatás eredményei alapján a két csoport közel azonosan teljesített három faktor esetén, azonban a színtársításnál a szinesztéziás csoport közel kétszer jobban teljesített, mely pozitívan mutatja a szinesztéziára utaló tulajdonság meglétét. Konklúzióként azt állapíthatjuk meg, hogy sikerült a szinesztézia kutatás számára egy gyors, online felületű vizsgálati módszert kifejleszteni.

Témavezetők:

Dr. habil Barabás Katalin egyetemi docens

Dr. habil Kelemen Oguz intézetvezető egyetemi docens



Koronária plakk progresszió meghatározása CT-angiográfia segítségével

VATTAY BORBÁLA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

BORZSÁK SARLOTA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Korábbi tanulmányokban bizonyították a teljes plakk-terheltség és progresszió prognosztikus értékét a halálozás tekintetében. A koronária CT-angiográfia (CTA) a koszorúér-betegség diagnosztikájának megbízható, non-invazív eszköze, mely kvantitatív és morfológiai plakk elemzést tesz lehetővé. Vizsgálatunk célja a koronária léziók progressziójának meghatározása volt CT segítségével. Módszerek: Retrospektív vizsgálatunkba koronária CT-angiográfiára beutalt betegeket vontunk be, akiknél egymást követően legalább 1 év elteltével két CTA vizsgálat történt. Minden felvételen meghatároztuk a szegmentum szűkület pontszámot (SSS) (0-ép, 1-minimális, 2-enyhe, 3-közepes, 4-súlyos, 5-okkludált). Plakk jelenlétének leírására a meglévő szegmentumokban a szegmentum érintettség pontszámot (SIS) alkalmaztuk (0-ép, 1-plakk). A koronária plakk progressziót az SSS pontérték legalább 1 egységgel való növekedéseként definiáltuk. Párosított non-parametrikus Wilcoxon-rank próbával vetettük össze a két vizsgálat eredményeit. Eredmények: 66 beteg (átlag életkor $58,5 \pm 9,3$ év; nők aránya 28,8%) 132 koronária CTA vizsgálatát elemeztük. Átlagosan $3,1 \pm 1,4$ év telt el a két vizsgálat között. Összesen 275 plakkot detektáltunk az elsődleges vizsgálat során, míg az utánkövetéskor 320 plakk volt azonosítható ($p < 0,0001$). Az SSS és SIS szignifikánsan növekedett az elsődleges vizsgálat-hoz képest: SSS $5,9 \pm 4,5$ vs. $7,9 \pm 6,8$ ($p < 0,001$), míg az SIS $4,1 \pm 2,7$ vs. $4,8 \pm 3,1$ ($p < 0,001$) az első és a második CTA során. Koronária plakk progresszió a páciensek 57,6%-ában volt detektálható. Következtetések: A koronária CTA segítségével szignifikáns növekedést tapasztaltunk a szegmentum érintettség és sztenózis pontértékekben, mely fontos prognosztikai információt nyújthat a kardiális végpontok tekintetében. A CTA vizsgálat alkalmas lehet a koronária-betegség progressziójának monitorozására.

Témavezetők:

Dr. Maurovich-Horvat Pál adjunktus

Dr. Szilveszter Bálint PhD-hallgató



A ciklotim és az ingerlékeny affektív temperamentum kapcsolata koronária CT angiográfiával detektált koszorúér-betegséggel

VECSEY-NAGY MILÁN

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar IV.

SIMON JUDIT

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM VÁROSMÁJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Célok: Ismert az egyes affektív temperamentumok kapcsolata a vérnyomás- és artériás érfal-merevség paraméterekkel. Azonban a koszorúér-betegség és az affektív temperamentumok összefüggéséről kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Célunk az egyes affektív temperamentumok és a koronária CT angiográfiával értékelt koszorúér-betegség kapcsolatának vizsgálata volt. **Módszerek:** Prospektív vizsgálatunkba koronária-betegség gyanúja miatt koronária CT angiográfián részt vett betegeket választottunk be konszekutív módon. A betegek anamnesztikus adatainak rögzítése mellett a standardizált TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire) kérdőív rögzítése is megtörtént a koronária CT angiográfia előtt, melyben az öt affektív temperamentum (depresszív, szorongó, ciklotim, hipertim, ingerlékeny) értékeit határoztuk meg. Betegenként meghatároztuk az összegzett "szegmentum szűkület pontszámot" (segment stenosis score - SSS) (0-ép, 1-minimális, 2-enyhe, 3-közepes, 4-súlyos, 5-okkludált). Plakk jelenlétének leírására egy adott szegmentumban a "szegmentum érintettség pontszámot" (segment involvement score - SIS) használtuk (0-ép, 1-plakk), melynek értéke betegenként szintén szegmentumokra összegzett. Az SIS és SSS pontszámokat az adott beteg meglévő koronária szegmentumainak számával osztva indexekké alakítottuk (SISi, SSSi). **Eredmények:** Vizsgálatunkba összesen 71 beteget (átlagéletkor: $60,8 \pm 12,6$ év; nemek aránya: 47% nő) vontunk be. A betegek 54,2%-a szenvedett magasvérnyomásban, 8,3%-a cukorbetegségben, és 41,7%-uk volt diszlipidémiás. Az átlag SSSi $0,32 \pm 0,31$, míg az átlag SISi $0,26 \pm 0,22$ volt. Az öt vizsgált temperamentum közül az ciklotim, illetve a ingerlékeny tulajdonság korrelált magasabb SSSi értékekkel ($r=0,24$, $p=0,045$; $r=0,24$, $p=0,05$). Az SISi értékek az ingerlékeny temperamentummal mutattak összefüggést ($r=0,264$, $p=0,027$). **Következtetés:** Az ingerlékeny, illetve ciklotim temperamentum, valamint a koszorúér-betegség előfordulása közti korreláció az affektív temperamentumok meghatározásának jelentőségére utalhat koszorúér-betegség gyanújával vizsgált betegcsoportban.

Témavezetők:

Dr. Szilveszter Bálint PhD-hallgató

Dr. Nemcsik János egyetemi tanár



A RECOOP szervezettel együttműködésben megvalósuló angol szekció absztraktjai

The Regional Cooperation for Health, Science and Technology (RECOOP HST) Association

The Regional Cooperation for Health, Science and Technology (RECOOP HST) Consortium, led by Cedars-Sinai was formed in 2006 and transformed into Association in 2012 includes 17 universities and academic organizations from nine countries in Central and Eastern Europe (Croatia, Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, Slovakia and Ukraine), United Kingdom and USA. The Association is a structured, functional and working research organization. According to its mission statement: "The RECOOP HST Association explores and enhances LOCAL scientific outputs of the partner organizations, creates critical mass of scientifically sound innovative research at REGIONAL level and exploits the research outcomes at GLOBAL level to improve the prevention and treatment of major public health problems."TM <https://www.cedars-sinai.edu/Research/Research-Administration/Innovation-and-Technology-Management/>

RECOOP builds multinational, multidisciplinary collaborations, and assists, coordinates the research activities of the eighteen research groups are the Cedars-RECOOP Research Centers (CRRS). Implementations of RECOOP's strategic goals enable diverse talents geared towards integration of new knowledge derived from multispecialty to investigate Gender Differences (GD) in Common Mechanism of Diseases (CMD). In the CRRSs, researchers study genetic preconditions and the common mechanisms in molecular biology provide information on up-regulation or activation and down regulation or suppression of genetic codes by risk factors in nutrition, lifestyle (smoking, and alcohol, drug, mental and physical abuse), acute and chronic stress. The scientific quality of the Cedars – RECOOP Research Centers' research works reflected in the Annual Scientific Review Journals.

2011- 2014 Biopolymers & Cell (Abstracts)

2016 - The Ukrainian Biochemical Journal (Abstracts and publications)

2014 - Croatian Medical Journal – The RECOOP Annual Scientific Review (Peer reviewed publications)

Biopolym Cell. 2010;26. <http://www.biopolymers.org.ua/content/26/>.

Biopolym Cell. 2011;27. <http://www.biopolymers.org.ua/content/27/>.

Biopolym Cell. 2012;28. <http://www.biopolymers.org.ua/content/28/>.

Biopolym Cell. 2013;29. <http://www.biopolymers.org.ua/content/29/>.

The Ukrainian Biochemical Journal April 2016 2016 Vol. 88 <http://ubj.biochemistry.org.ua/index.php/en/>.

Croat Med J. 2014 Jun;55(3):181-286. <http://www.cmj.hr/default.aspx?id=12345&issue=yes>

Croat Med J. 2015 Apr;56(2):75-176. <http://www.cmj.hr/default.aspx?id=12482&issue=yes>.

Croat Med J 2016, April, No.2 <http://www.cmj.hr/default.aspx?id=12631&issue=yes>

Dr. Sandor G. Vari, MD

Director, International Research and Innovation in Medicine Program

Cedars - Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA &

Regional Cooperation in the Fields of Health, Science and
Technology Association (RECOOP HST Association)

Mob: +1 818 398 2642; Viber: +18184722774;



Simulated ischemia / reperfusion test of paced engineered heart tissue under chronic hyperglycemic condition

SHAHIN ALILOU

University of Szeged Faculty of Medicine V.

UNIVERSITY OF SZEGED DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

Aim: Cardiovascular event is a serious complication of ever increasing incidence of type II diabetes mellitus. 3-dimensional in vitro engineered heart tissue (EHT) is suitable for disease modellings in a dish. We grew an EHT in a hyperglycemic condition and assessed its response to simulated ischemia/reperfusion (SI/R) injury. During the experiment the EHT was continuously paced by external stimulus. **Method:** Fibrin-based mini EHTs were prepared from neonatal rat cardiac myocytes and cultured for 20 days. Hyperglycemic (HG) (25 mM glucose) and hyperosmotic (HO) (5 mM glucose + 19.5 mM mannitol) treatment was induced for a week. Then, EHTs were subjected to 120 min SI (93% N₂ and 7% CO₂ gas flow + hypoxic solution) followed by 120 min reperfusion (40% O₂ + medium) and control normoxia. Continuous electrical stimulation was kept during SI/R (2p/ps, 4V). Beating rate and force of contraction were monitored during the entire experiment. **Result:** Against continuous pacing during SI/R, ischemic EHTs stopped to beat during SI. The HG normoxic EHT showed significantly lower rate force product (beat/min x force) during reperfusion compared to HO ischemic EHTs, which difference was also observed in ischemic groups. **Conclusion:** The tolerance of hyperglycemic EHTs impaired, which was further worsen with induction of ischemia. The present EHT test system could be a useful tool to test cardioprotection in the presence of comorbidity.

Supervisors:

Anikó Görbe associate professor

János Pálóczi

Thomas Eschenhagen



Engineered heart tissue as a potential comorbidity model: effects of simulated ischemia in the presence of chronic hyperglycemia

ALP AYTEKIN

University of Szeged Faculty of Medicine V.

SEMMELWEIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY AND PHARMACOTHERAPY

Introduction: Ischemic heart disease is still a major cause of mortality especially in diabetic patients. In vitro models of engineered heart tissue (EHT) has a potential to serve as comorbidity model and therapeutic tool for regenerative medicine. **Aim:** To test the response of EHT to simulated ischemia/reperfusion (SI/R) injury in the presence of chronic hyperglycemic (HG) conditions. **Method:** Neonatal rat cardiac myocytes are used for the preparation of EHTs. EHTs are cultured for 20 days and treated with hyperglycemic (HG) (25 mM glucose) and hyperosmotic (HO) (5 mM glucose + 19.5 mM mannitol) for a week. Then, EHTs were subjected to 120 min SI (93% N₂ and 7% CO₂ gas flow + hypoxic solution) followed by 120 min reperfusion (40% O₂) + medium) and time-matched normoxia. Beating rate and force of contraction were monitored during the entire experiment. **Result:** SI/R EHTs stopped to beat and, normoxic EHTs showed significantly lower beating activity. The HG normoxic EHT showed significantly lower rate force product (beat/min x force) during reperfusion compared to HO ischemic EHTs, which difference was not observed in ischemic groups. **Discussion:** EHTs can be used for measuring several parameters of contractile function under highly controlled conditions compared to other existing in vitro models. Obtained results support that EHT can be used as comorbidity model for diabetic patients. Future work should be directed towards improved cellular maturation to increase the sensitivity of the assay to a level better comparable with adult hearts. **Conclusion:** The present in vitro system showed an impaired tolerance of EHTs against simulated ischemia/ reperfusion in chronic hyperglycemic condition. The present EHT test system may be a useful tool to test cardioprotection in the presence of comorbidity.

Supervisor:

Anikó Görbe associate professor



Speckle-tracking echocardiography reflects invasive pressure-volume analysis in rat models of type-1 and type-2 diabetes mellitus

SZILVESZTER MÁRTON BRAUN

Semmelweis University Faculty of Medicine V.

SEMMEIWEIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF CARDIOLOGY

One of the most important consequence of diabetes mellitus (DM) is diabetic cardiomyopathy. Comparison of animal models of type-1 (T1DM) and type-2 (T2DM) DM may contribute to a deeper pathophysiologic understanding of diabetic cardiomyopathy. We aimed to validate the non-invasive speckle-tracking echocardiography (STE) with the help of left ventricular (LV) pressure-volume (PV) analysis in rat models of T1DM and T2DM. Rat models of T1DM (induced by 60mg/kg streptozotocin, n=7) and T2DM (Zucker Diabetic Fatty rats, n=6) and corresponding control animals were compared (n=5 and n=8, respectively). During STE analysis global circumferential strain (GCS), peak strain rate values in systole (SrS), isovolumic relaxation (SrIVR) and early diastole (SrE) were calculated from short-axis recordings. LV contractility (PRSW), active relaxation (TauG) and stiffness (EDPVR) were measured by the gold standard PV analysis. In T1DM, contractility and active relaxation were deteriorated to a greater extent compared to T2DM (relative impairment in T1DM vs T2DM; PRSW: 46 ± 13 vs. $21 \pm 14\%$; TauG: 64 ± 20 vs. $10 \pm 7\%$, $p < 0.01$). In contrast, diastolic stiffness was impaired in T2DM (EDPVR: 22 ± 11 vs. $46 \pm 17\%$, $p < 0.01$). Correspondingly, STE described more severe systolic dysfunction in T1DM (SrS: 46 ± 8 vs. $17,11\%$, $p < 0.001$). Among diastolic STE parameters, SrIVR was more decreased in T1DM (SrIVR: 55 ± 5 vs. $22 \pm 16\%$), however, SrE referring to diastolic stiffness was more reduced in T2DM (23 ± 8 vs. $32 \pm 7\%$, $p < 0.05$). In T1DM, SrS correlated robustly with contractility (PRSW: $r = 0.924$, $p < 0.001$), SrIVR with active relaxation (TauG: $r = 0.729$, $p < 0.05$), while in T2DM SrE was closely related to cardiac stiffness (EDPVR: $r = -0,722$, $p < 0.01$). In conclusion, diabetic cardiomyopathy is characterized by overt systolic dysfunction and impaired active relaxation in T1DM, while by increased diastolic stiffness in T2DM. STE corresponds to PV analysis by unveiling key differences between cardiac dysfunction caused by T1DM and T2DM.

Ethical permission number: 22.1/1162/3/2010

Supervisor:

Attila Kovács MD PhD specialist



Long-term success of ablation treatment of ventricular tachycardia with ischemic and non-ischaemic origin

ÁKOS BÉRCZI

Semmelweis University Faculty of Medicine IV.

SEMMEIWEIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF CARDIOLOGY

Introduction: Catheter ablation of ventricular tachycardia (VT) is an effective treatment; the largest number of such single-centre cases in Hungary is performed at our Clinic. Depending on the medical history of coronary disease, ischaemic and non-ischaemic groups of VT are distinguished. The aim of this study was to determine and compare the long-term success of VT ablation in the ischaemic and non-ischaemic groups. **Methods:** Between 2014 and 2015, 65 patients (49 men, mean age 69 years [range: 61-86], EF 34% [range: 27%-43%]) were treated with VT ablation. Ablations of VT with outflow tract morphology (RVOT, LVOT) were excluded. Arrhythmia was of ischaemic origin in 66% of the patients. Left ventricular activation and potential mapping were performed, followed by extensive substrat ablation in the arrhythmogenic zone of the VT. Medical history, ablation and follow-up data were transferred to an online data-base for retrospective analysis. Definition of successful ablation was the lack of recurrence of >30 sec ventricular arrhythmia within one year. Statistical significance level was set at $p < 0.05$. **Results:** Median follow-up time was 13 months (range: 5-27). Epidemiologic data between the two groups were not significantly different with the exception of age. Mean success rate of all patients, ischaemic patients and non-ischaemic patients were 70, 72 and 64%, respectively. Log-rank test showed no significant difference ($p = 0.57$) in the success rate between the two groups. There were 4 complications: 1 death due to late ventricular wall rupture, 2 thromboembolic and 1 puncture site complication. **Conclusion:** VT is a potentially life-threatening arrhythmia; one of the definitive treatments is catheter ablation. Substrates causing VT were usually identifiable with mapping technique during the ablation in both groups. The success rate and safety of extensive substrat ablation for VT treatment was comparable with literature data. Our data suggest that catheter-ablation is an effective and long-lasting treatment of both ischaemic and non-ischaemic VT.

Supervisor:

László Gellér MD PhD associate professor



Quantifying connective tissue production in human brain metastases

TAMÁS DÁNIEL CSÚRY

Semmelweis University Faculty of Medicine IV.

SEMMEIWEIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF PATHOLOGY AND EXPERIMENTAL CANCER RESEARCH

The parenchyma of the healthy human brain lacks fibroblasts. Our studies were aimed at determining the cells responsible for synthesizing the collagenous stroma present in metastases which plays a key role in the angiogenic process. FFPE brain metastasis tissue samples of colorectal, breast and lung cancers were chosen and stained with HE and picrosirius red. PDGFR β , HSP47, SMA, and GFAP immunoreactions were also performed. After digitalizing the slides, equal areas were selected to measure the length of the tumour invasion frontline. In the same fields, we quantified the PDGFR and picrosirius immunoreactivity in a 100 μm -wide area peritumorally. We also examined the morphology of vessels localised peri- and intratumorally. The metastases showed a significant difference in the terms of growth pattern. A linear frontline was observed in the groups of colorectal and lung metastases, while breast metastases showed many invaginations along the tumour/parenchyma border. The length of the frontline measured accordingly ($3045,85 \pm 689,72 \mu\text{m}$; $2351,6 \pm 305,61 \mu\text{m}$; $2026,36 \pm 129,63 \mu\text{m}$ in the group of breast, colon and lung metastases, respectively). The relative peritumoral area of PDGFR and picrosirius immunoreactivity were significantly elevated in colorectal and lung metastases compared to that of breast metastases. In the case of colon metastases, vessels proximal to the tumour border contained two layers of PDGFR positive pericytes. These cells showed HSP47 positivity as well and collagen was deposited between the two layers. As the pushing invasion continued, the outer cells and collagen were detached and accumulated on the surface of the tumour frontline. According to our results, the pericyte layer doubles peritumorally in colorectal metastases and intratumorally in breast metastases. Pericytes are responsible for collagen production, which is supported by their HSP47-positivity. The connective tissue of these metastases may originate from these cells detached from vessel walls in the proximity of the tumour frontline.

Supervisor:

Lilla Reiniger MD assistant professor



The Role of Vascular Anatomy of Donors Involved in Living Donor Kidney Transplantations

ZOLTÁN DEÁK-ILKÓ

Semmelweis University Faculty of Medicine V.

SEMMEWEIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF TRANSPLANTATION AND SURGERY

Introduction: Among the renal replacement therapies, transplantation offers the best outcomes for patients with irreversible chronic kidney failure. Donor safety and avoiding graft lesion are key aspects of the living donor kidney transplantation. The purpose of our study was to decide whether the presence of vascular anatomical variations in the donor kidneys are associated with a higher risk of occurring surgical complications in the recipients after transplantation. Methods: 121 living donor kidney transplantations were performed at the Department of Transplantation and Surgery, Semmelweis University between 2011 and 2014. We examined the vascular anatomical features and the collecting system of the donors and the appearing surgical complications in the recipients after transplantation. Chi-square test was used for the statistical analysis. Results: Left kidney was removed in 86,78% of the cases. In 13,22% we observed arterial anatomical variations on the left side and in 1,65% on the right side. In 15,70% venous anatomical variations were recognized on the left side and in 4,96% on the right side. Surgical complications occurred in 32 recipients. Vascular anatomical variations were observed in 30,34% of those cases where there was no surgical complication and in 31,25% of those cases where there was. Discussion and Conclusion: Anatomical variations are frequent and so play an important role in living donor kidney transplantation. However, with the help of thorough preoperative radiological examinations and with adequate surgical experience these grafts do not carry an increased risk of surgical complications. We came to the conclusion that there is no significant difference in the incidence of surgical complications whether there are existing anatomical variations in the donors or not.

Supervisor:

László Piros MD assistant professor



Development of matrix metalloproteinase inhibitors against acute ischemia/reperfusion injury

MATTHIAS ERNST

University of Szeged Faculty of Medicine II.

UNIVERSITY OF SZEGED DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

Introduction: Acute activation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) during ischemia-reperfusion injury (IRI) has been demonstrated to contribute to myocardial dysfunction. Inhibiting MMP-2 is therefore a potent tool to ameliorate cardiac IRI. Despite promising preclinical data, adverse events derived from non-selective MMP inhibition have rendered clinical trials unsuccessful. Therefore, the aim of this study was to identify novel selective MMP-2 inhibitors against acute myocardial I/R injury. **Methods:** MMP inhibitor compounds synthesized previously by our collaborators were subjected to a screening cascade. Forty-six selected compounds were used in gelatin zymography experiments to test the inhibitory efficacy on full-length MMP-2. Then, stimulated IRI on neonatal cardiomyocytes was performed to assess the cardioprotective effects of 7 compounds. Finally, based on the data from cell culture experiments, the compound with the highest cytoprotective effect, MMPI-1154, was tested in isolated rat hearts subjected to 30 min global ischemia and 120 min reperfusion to investigate its effect on myocardial infarct size. **Results:** Seven compounds examined by gelatin zymography exhibited MMP-2 inhibition at 1 μ M and 4 compounds less than 100% MMP-2 inhibition at 100 μ M concentration. Six compounds increased cell viability significantly in response to stimulated I/R injury. In isolated hearts subjected to global IRI, MMPI-1154 significantly reduced infarct size at 1 μ M as compared to the vehicle-treated hearts. **Conclusion:** MMPI-1154 can be a promising lead molecule for further steps of drug development since it exhibited high selectivity for MMP-2, and significant cardioprotection in cell culture as well as in isolated heart models of myocardial IRI.

Supervisor:

Peter Bencsik MD, PhD assistant professor



Detailed evaluation of suspected ganglion cell degeneration in the retina of Zucker Diabetic Fatty rats

ROZINA IDA HAJDÚ

Semmelweis University Faculty of Medicine IV.

SEMMEIWEIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF OPTHALMOLOGY

SEMMEIWEIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF ANATOMY, HISTOLOGY AND EMBRIOLOGY

Introduction: In clinical practice, examination of diabetic patients with Optical Coherence Tomography (OCT) provides one of the earliest potential marker of neuroretinal damage: a detectable reduction of the ganglion cell layer (GCL) thickness. The histological background behind this is uncertain; besides ganglion cell (GC) loss, potential changes in the structure or thickness of the inner plexiform layer (IPL) have also been suspected. Several studies were conducted on animal models to reveal ganglion cell pathology; the results however were contradictory. Our aim was to develop a more sophisticated method and evaluate ganglion cell numbers, distribution patterns and IPL thickness in a model of type 2 diabetes mellitus. **Methods:** GCs were labeled in retinal whole mounts of 32 week-old Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats by immunohistochemistry and were counted manually across the retina. Isodensity maps were constructed and analyzed using a custom-built algorithm (MATLAB, Fiji), capable of a regional comparison of the retinas. The number of apoptotic cells and thickness of the IPL were determined on cryosections. Comparison of the control (C) and diabetic (DM) groups was performed by permutation t-test (retinal maps), unpaired t test (apoptotic cells) and two-way ANOVA test (IPL thickness). **Results:** There was no change in staining characteristics of the antibodies, no significant difference in average GC densities was found (C: 1609.78 ± 513.69 vs. DM: 1651 ± 555.23 cells/mm², mean $\pm$ SD) and the distribution patterns were also comparable in the two groups. Quantitative regional analysis revealed no consequent pattern confined to any region in diabetic specimens. In line with this, no significant difference was found in IPL thickness at any of the measured locations and in the number of apoptotic cells in the GCL. **Conclusion:** In contrast to previous reports our method provides a more detailed quantitative description of GCs and the IPL excluding any major GC loss even after more than 20 weeks of untreated diabetes in ZDF rats. We suggest to adopt this method to other animal models and human pathologic samples and also to consider factors other than GC loss (eg. remodeling of dendrites in the IPL) as a potential explanation for GCL thinning on OCT examinations.

Grant support: OTKA PD #100245 (to T.R.) number of ethical approval: 22.1/1162/3/2010).

Supervisor:

Ákos Lukáts MD assistant professor
név egyetemi



The role of Sigma1-receptor function in the procognitive effect of a selective, potent enhancer substance

DILÁN MÁRK KARIM

Semmelweis University Faculty of Medicine IV.

SEMMEIWEIS UNIVERSITY

Introduction: The specific enhancer substance (-)-(2R)-1-(1-benzofuran-2-yl)-N-propylpentane-2-amine (BPAP) stimulates catecholaminergic and serotonergic neurons in unique ways. In shuttle-box learning model BPAP is able to antagonize the negative cognitive effects of tetraabenazine (TBZ). In vitro studies demonstrated that the endogenous dimethyltryptamine and its synthetic derivative; BPAP interact with the Sigma1-receptor. Aim of present study was to examine this interaction in vivo and ex vivo. **Methods:** 1.)The effect on striatal and cortical Sigma1-receptor expression of chronic BPAP treatment was determined by Western-blot analysis. 2.)In a Shuttle-box learning model with BPAP treated male Wistar rats we tested a selective Sigma1-receptor antagonist (BD1063) looking for any changes of the procognitive, protective effect of the enhancer substance. 40 animals were assigned into five groups (saline control, TBZ treated, TBZ+BPAP treated, TBZ+BPAP+BD1063 treated, and TBZ+BD1063 treated as another control). **Results:** 1.)Three week treatment with BPAP caused somewhat higher Sigma1-receptor expression in the prefrontal cortex but no expression changes in the striatum. 2.)Compared to control animals TBZ dramatically decreased learning performance, and this change was not affected by BD1063. BPAP was able to protect against performance decrease, but this enhancer protection was antagonized by BD1063. **Discussion:** Our results demonstrated that BPAP propagates expression changes of Sigma1-receptor only in the prefrontal cortex and not in the striatum – just like as seen in a previous experiment with an other enhancer substance, (-)-deprenyl. This was the first in vivo experiment to test the role of Sigma1-receptor function behind the enhancer effect. As every behavioral animal test it has its limits, but if further experiments produce similar results the enhancer hypothesis finally can have a target molecule. **Conclusion:** The complete reversion of the enhancer effect on a well known learning model by selectively blocking Sigma1-receptor and the expression changes seen after enhancer treatment indicates its involvement as a target of enhancer drugs.

Supervisor:

Ilidkó Miklya MD assistant professor



The neurokinin-1 receptor contributes to the mediation of the fever response to bacterial endotoxin in mice

PATRIK KÉRINGER

University of Pécs Faculty of Medicine V.

UNIVERSITY OF PÉCS DEPARTMENT OF TRANSLATION MEDICINE

Neurokinin-1 receptor (NK1R) and its ligand, substance P were shown to be involved in the mediation of systemic inflammation, but the linked mechanism has not been observed yet. In adult NK1R knockout (KO) and wild type (WT) mice of both sexes we investigated the circadian changes of deep body temperature (Tb) and locomotor activity with telemetry. Then, in another set of experiments, Tb and autonomic thermoeffector or inflammatory biomarker (e.g. cyclooxygenase-2 expression) responses to fever-inducing doses of bacterial endotoxin (or saline) infusion were measured in the mice. Freely-moving NK1R KO mice were hyperactive and had increased Tb during periods of the night, but during the light phase, there was no difference in either the locomotor activity or deep Tb between KO and WT mice of both genotypes. During the fever response to endotoxin, the increase of Tb and oxygen consumption in NK1R KO mice was significantly attenuated compared to controls (38.1 ± 0.2 vs. $38.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$ and 173 ± 9 vs. 189 ± 6 ml/kg/min; $p < 0.05$). The blunted febrile response was accompanied by suppressed expression of peripheral COX-2 of the NK1R KO mice in response to LPS. Our results demonstrate that the fever response of NK1R KO mice to bacterial endotoxin is attenuated, which is, at least in part, the result of their reduced peripheral COX-2 expression.

All procedures were conducted under protocols approved by Institutional Animal Use and Care Committee of the University of Pécs and were in accordance with the directives of the National Ethical Council for Animal Research and those of the European Communities Council (86/609/EEC).

Supervisor:

András Garami MD associate professor



The effects of saccharin on energy balance in rodents

NÓRA KHIDHIR

University of Pécs Faculty of Medicine V.

UNIVERSITY OF PÉCS DEPARTMENT OF TRANSLATION MEDICINE

The incidence of obesity and diabetes mellitus has been increasing, consequently artificial sweeteners are more frequently used to substitute the sweet taste of sugar in the food. However, the beneficial energetic effects of artificial sweeteners have been questioned by many researches. According to some, sweeteners don't have any role in the development of obesity, while others have found a strong correlation between increased food intake, thus obesity, and the use of artificial sweeteners. In our study, we aimed to explore the energetic changes of rats in response to saccharin *in vivo*, as well as the alterations in the expression of the c-Fos protein in the brain nuclei responsible for the regulation of energy balance *in vitro*. Male Wistar rats were administered with saccharin (or saline) intraperitoneally (IP), intercerebroventricularly (ICV) or into the ventrolateral preoptic nucleus (VLPO) and their core and skin temperature (indicator of heat loss) and oxygen consumption (indicator of metabolic rate) were recorded. In our *in vitro* studies, we examined the changes of c-Fos expression in several nuclei playing a major role in thermoregulation. We found that IP administration of saccharin caused a decrease in the core temperature, which was brought about by suppression of their metabolic rate. According to our *in vitro* results, the c-Fos expression decreased in the raphe pallidus and the medial preoptic area, while it increased in the paraventricular nucleus and in the area postrema after the administration of saccharin. Our results support the assumption that administration of saccharin can affect the regulation of energy balance by decreasing core temperature and metabolic rate, which can contribute to the development of obesity.

Supervisor:

András Garami MD associate professor



The opinion of specialists and pregnant woman about physical activity during pregnancy

VIVIEN KOLESZÁR

Semmelweis University Faculty of Medicine V.

SEMMEIWEIS UNIVERSITY

Studies have shown the beneficial effects of exercise during pregnancy, unfortunately there are many misconceptions about this topic. Retrospective investigation among mothers-to-be, young mothers and gynaecologists. The participants received a multiple choice test, where they had to choose the answers, according to their opinions. The test was sent to hospitals in Budapest and Miskolc (May 2015 – May 2016), where 255 women and 37 specialist received and filled them out. According to 94% of the specialists exercise is necessary during pregnancy as it improves the state of the mothers-to-be. Another 33% of those specialists who suggest exercise advise it the ACOG approved way. Placenta praevia is the main contradicting reason (53%), while noting numerous other excluding factors. However few factors were noted which are not excluding, but in those cases exercise is rather advised. 5% of the respondent said that there are no contradictions to exercise. 52% of the interviewed mothers-to-be said that they worked out before pregnancy; jogging, in most cases. During pregnancy this number decreased to 32% and yoga and special exercises for pregnant women were the dominant forms. 10,98% of the women who exercised did it 3-4 times a week for 15-30 minutes, which is the ACOG approved method. Among the women who exercised regularly while pregnant 51,85% delivered her child naturally and 48,15% had a C-section. The respondents who did no exercise during pregnancy 54,29% had natural delivery, while 45,71% had Caesarean. 74% of the non-sporting and 70% of the sporting women were able to get out of bed without help after 6-8 hours. Although the used factors were undecisive if exercise during pregnancy had positive effects, there are no signs of it to be negative. As any exercise is beneficial for a pregnant woman, it is important that she receives accurate information, to show interests in exercising.

Supervisor:

Gábor Sobel MD specialist



The effect of handgrip-test and mechanical stimulations (wire scratching, toothbrushing) on the microcirculatory changes of human gingiva

EDIT KOMAREK

Semmelweis University Faculty of Dentistry V.

SEMMEWEIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF CONSERVATIVE DENTISTRY

Introduction: The laser speckle contrast analysis (LASCA) is a non-invasive, reproducible blood flow testing method. Our aim was to detect microregional circulation in gingiva and oral mucosa and to develop clinical tests in order to examine differences between healthy and pathological circumstances. **Methods:** healthy, 18-45 years old, non-pregnant, non-regular alcohol consumer, non-smoker/smoker, men and women volunteers were selected. After subjects arrival and 15 minutes resting period systemic blood pressure was measured on the upper left arm at predefined intervals. During investigation patients were lying in dental chair with their head fixed on a vacuum pillow in a thermostatically controlled room (26 °C). The blood flow changes in the papilla between 33 and 32 teeth and the microregions of attached gingiva and mucosa were monitored under systemic (30% of the maximal handgrip retained for 3 min) and local (provoking erythema by means of drawing a wire over the examined gingival segment) reflexes. We also investigated the effects of brushing by soft or medium bristles ten times in apico–coronal direction on local microcirculation and amount of gingival crevicular fluid (GCF) in case of smokers and non-smokers. **Results:** Despite systemic blood pressure increase by 35 Hgmm during handgrip-test there were no changes in blood flow of gingiva as opposed to the mucosa. When the gingiva was stimulated by wire or toothbrush, the blood flow increased significantly. After brushing in case of smokers the blood flow returned to the baseline after longer time than in non-smokers. **Conclusions:** The fact that despite the increase in blood pressure gingival blood flow did not change suggests that certain autoregulation exists in gingiva. It may be advantageous that systemic blood pressure changes do not influence the local blood circulation during the study, because they are not likely cause measurement errors. The blood flow and GCF enhancing effects of mechanical stimulation specially by soft toothbrush are defensive host responses and these biological alterations could also contribute to gingival health during oral hygiene activities. In case of smokers the gingival vasomotor regulation supposed to be damaged.

Source(s) of research support in the form of financial support: 112364 OTKA

Ethical Committee Approval- date and number: 034310/2014/OTIG

Supervisors:

Zsolt Lohinai MD associate professor



Three-year outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with reduced and preserved ejection fraction

SÁNDOR RADELECZKI

Semmelweis University Faculty of Medicine V.

SEMMEWEIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF CARDIOLOGY

Introduction: Continuously increasing, however still limited data exist regarding the long-term efficacy and impact of catheter ablation (CA) among patients with atrial fibrillation (AF) and reduced left ventricular (LV) function. Our aim was to describe and compare the three-year success rates of CA in patients with reduced and preserved LV function performed in our department. **Methods:** We included 589 patients with AF to our retrospective study, who underwent CA between 2013-2014 at Heart and Vascular Center of Semmelweis University. Two groups were distinguished based on EF: patients with reduced ($EF \leq 40\%$) or preserved ($EF > 40\%$) LV function. Afterwards baseline, procedure characteristics and three-year follow-up data were compared of the two group for further evaluation. Success was defined if no recurrence occurred during the follow-up. CA was unsuccessful if more than 30 sec AF episode was detected by ECG or Holter monitor. **Results:** 34 (6%) patients had decreased EF and 555 (94%) maintained LV function in our studied population. Comparing the two groups similar age, sex and procedural data were found, while cardiovascular comorbidities, type of AF and CHA₂DS₂-VASc-score varied significantly. The three-year success rate year by year was 64, 47, 31% in the reduced EF group, and 72, 55, 45 % in the preserved EF population, respectively. There was no significant difference between those rates ($p=0.25$). Likewise there was no significant difference comparing success rates according to AF types. During the follow-up EF increased significantly in group with decreased EF (from median 33 to 41, $p=0.004$), however no change was found in the other group. **Conclusion:** Success rates of CA were similar between reduced and preserved EF group. After AF ablation EF improved in patients with LV dysfunction. According to our study, we consider CA would be an appropriate choice for symptomatic, antiarrhythmic-resistant patients with AF and reduced LV function.

Supervisor:

László Gellér MD PhD associate professor



Altered complexity in EEG dynamics during cognitive challenge revealed by multifractal

ORESTIS STYLIANOU

Semmelweis University Faculty of Medicine IV.

SEMMEWEIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY

Introduction: It has been shown that the brain — even at rest — exhibits a high neuronal activity, which fluctuates in a complex, scale-free (i.e. fractal) pattern that traditional EEG-analysis cannot capture. These dynamics are known as essential for higher brain functions such as cognition. Here we present a multifractal analysis of EEG to describe the complex neurodynamics elicited by cognitive challenge and to demonstrate gender-related differences. **Methods:** 12 healthy students (6 ♀ & 6 ♂) volunteered in the study. Signals were recorded over 14 brain areas with a sampling frequency of 128 Hz during rest (9 minutes with eyes open) and task periods (24 minutes), respectively. Subjects were asked to recognize 36 different visual patterns (each shown for 10 seconds consecutively). Raw and filtered signals (α - and δ -band) were submitted to focus-based multifractal analysis yielding scaling functions. It was described in terms of the following parameters: focus (F) being closely related to the total variance; Hurst exponent (H) representing the degree of temporal autocorrelation and ΔH_{15} capturing multifractality at the level of the -15th/+15th moments. These estimates were averaged for each channel and state within a subject and statistically evaluated with two-way ANOVA. Significant differences ($p < 0.05$) were confirmed with Bonferroni post hoc tests. **Results:** F and F_{δ} were the highest at rest in the prefrontal cortex (PFC) and they globally decreased during task in males, only. H and H_{δ} — similar to F — globally decreased in males during task, while remained unchanged in females. ΔH_{15} for PFC at rest in females exceeded the level in males, while the contrary was seen for the rest of the brain. During task ΔH_{15} decreased to a larger degree in females for PFC and in males less for the rest of the brain. **Discussion:** Scale-free temporal correlation in EEG decreases in response to task. The observed gender-related differences in the multifractality of underlying neurodynamics can possibly be attributed to the gender-specific functional connectivities. **Conclusion:** The two sexes show different connectivity patterns that have to be further investigated

Supervisor:

András Eke MD PhD



Simulated Ischemia and reperfusion test on cardiomyocytes differentiated from mouse embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells

HIURA TOKIO

University of Szeged Faculty of Medicine V.

UNIVERSITY OF SZEGED DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

Introduction: Cardiovascular diseases put a heavy burden on morbidity and mortality. Regenerative therapies have been expected to be a hopeful definite therapy by replacing the injured myocardium. In our study we utilized induced pluripotent stem cell (iPSc)-derived cardiomyocyte. Oxidative stress was applied to enforce a better differentiation of iPSc into cardiac myocytes. We assessed the hypoxic sensitivity of those cardiac myocyte with ischemia/reperfusion (SI/R) test. **Methods:** iPSc line (3.4) and a control mouse embryonic stem cell (mESc) (HM1) line were differentiated into cardiac tissues. Those cells were cultured in embryoid bodies (EBs) for three days and then plated on to a gelatinized surface for further differentiations. Oxidative stress was induced with 1 μ M H₂O₂ treatment. We performed SI/R protocol on full EBs. One set of EBs were analyzed by a fluorescent viability assay. Another set of EBs were subjected to flow cytometric analysis to determine the ratio of cardiac specific marker positive cell survival. **Results:** Control mES full EBs were slightly sensitive for SI/R at day-8, which was robust at day-16 (22%, 178% dead vs control level, respectively). The cardioprotective NO-donor could show only a tendency of protection of full EBs. VCAM positive groups were not different significantly. iPSc lines showed similar patterns to the control cell line. **Discussion:** We conclude that the cardiocytoprotective NO donor could not protect full EBs and cardiac marker positive cells against SI/R injury, suggesting that iPS-derived cardiac myocytes at the current development stage are not suitable for testing hypoxic sensitivity and cardiocytoprotective mechanisms.

Grants: EU FP7 projects (EpiHealth, HEALTH-2012-F2-278418; EpiHealthNet, PITN-GA-2012-317146), Research Centre of Excellence - 1476-4/2016/FEKUT, OTKA PD 106001. Ethical issue number: 31203-1/2014/EKU (314/2014)

Supervisors:

Anikó Görbe associate professor

Ágnes Szántai PhD student