

**Az egészséges és patológiás elváltozást mutató endometrium vizsgálata  
posztmenopauzában**

**PhD értekezés**

**Dr. Wilhelm Ferenc**

**Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika**

**Programvezető: Dr. Szabó István, egyetemi tanár, MTA Doktora  
Témavezető: Dr. Vértés Marietta, egyetemi tanár, MTA Doktora**

**2009**

# Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés</b> .....	4
<b>2. Irodalmi áttekintés</b> .....	5
2.1. A menopauza fiziológiája.....	5
2.2. A szteroid hormonok .....	6
2.3. Az ösztrogén receptor (ER).....	7
2.3.1. Az ösztrogének genomikus hatása.....	8
2.3.2. Az ösztrogének non-genomikus hatása .....	9
2.3.2.1. Sejt membrán szteroid receptorok (SRs).....	10
2.3.2.2. A szteroid hormonok non-genomikus szignalizációs mechanizmusa.....	10
2.3.2.3. Sejt membrán ion-csatornák .....	10
2.3.2.4. Protein kináz szignalizációs utak.....	10
2.3.2.5. Lipid kináz szignalizációs út.....	11
2.3.2.6. PI3K/Akt jelátviteli mechanizmus szerepe az endometrialis karcinogenezisben.....	12
2.4. A posztmenopauzális vérzészavar klinikuma.....	14
2.4.1. Definíció .....	14
2.4.2. Rizikó faktorok .....	14
2.4.3. A posztmenopauzális vérzés diagnosztikájában alkalmazható módszerek.....	15
<b>3. Célkitűzések</b> .....	19
<b>4. Betegek és módszerek</b> .....	20
4.1. Betegek.....	19
4.2. Szérum hormon vizsgálat .....	20
4.3. A transvaginális 2D ultrahang vizsgálat kivitelezése.....	20
4.4. 3D volumetria .....	21
4.5. Endometrium vizsgálat.....	21
4.6. Receptor vizsgálatok .....	22
4.7. Statisztika .....	22
<b>5. Vizsgálati eredmények</b> .....	23
5.1. A betegek klinikai adatai .....	23
5.2. Szérum hormon vizsgálatok eredményei.....	24
5.3. Endometrium paraméterek és a szövettani diagnózis összehasonlítása .....	25
5.4. A szövettani diagnózis és a mért szérum hormonszintek közötti összefüggés vizsgálata kezelésben nem részesült csoportok között .....	26
5.5. 3D volumetria eredményei .....	27
5.6. A receptor vizsgálatok eredményei .....	28
<b>6. Megbeszélés</b> .....	33

<b>7. Következtetések. Az eredmények gyakorlati hasznosítása.....</b>	<b>35</b>
<b>8. Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>36</b>
<b>9. Felhasznált irodalom.....</b>	<b>37</b>
<b>10. Publikációs jegyzék .....</b>	<b>43</b>

## 1. Bevezetés

Az elmúlt néhány száz évben a nők várható élettartama jelentősen megnövekedett bár maga a menopauza ideje alig változott. Magyarországon napjainkban ez átlagosan 50-52 év körüli életkorra tehető. Ez azt jelenti, hogy a nők életük kb. 1/3-át a menopauzában, vagyis ösztrogénhiányos állapotban élik le. Mivel ez az életszakasz így jelentősen kibővült, ezért egyre gyakrabban találkozunk az erre a periódusra jellemző patológiákkal. A nőgyógyászati gyakorlatban ezen életkor egyik fő problémája a posztmenopauzális vérzés. Bár az ilyen esetek döntő többségét, az irodalmi adatok szerint, az endometrialis atrofia okozza, azonban az esetek háttérében az olyan organikus elváltozások, mint a polypus, vagy myoma esetleg az endometrium proliferációja sokkal gyakoribb, mint gondolnánk. Az esetek kb. 10 %-ban az ok maga az endometrium karcinóma, melynek a vérzészavar lehet az első klinikai jele.

Ezen életkornak ugyancsak fontos nőgyógyászati problémája a menopauzális hormon terápiaiban részesülő betegek gondozása. Az ösztrogénhiány korai vagy rövidtávú tünetei, az ún. klasszikus klimakteriális panaszok a vegetatív idegrendszert érintik, a középtávú tünetek az urogenitális rendszerre lokalizálódnak, míg az ösztrogénhiány hosszútávú tünetei közül a két legfontosabb: az oszteoporózis és a kardiovaszkularis betegségek számának emelkedése. Ezen, az életminőséget jelentősen befolyásoló betegségek patomechanizmusának megismerése vezetett a menopauzális hormon terápia széles körben való elterjedéséhez az európai országokban, a 80-as években. Az elmúlt években lezáródott, nagy beteganyagot érintő multicentrikus tanulmányok a hosszú távú hormonkezelés hatásait és lehetséges szövődményeit nagyrészt tisztázták és ezen eredmények a médiában való nem igazán tudományos igényű interpretációja hatására jelentősen csökkent a kezelésben részesülők hazánkban amúgy is alacsony aránya. Ennek ellenére a hormonhiány okozta testi és lelki változások kezelése fontos feladatot ró napjainkban is a nőgyógyászokra. A posztmenopauzális hormon terápia során a "compliance" miatt rendkívül fontos az ún. endometrium biztonság, vagyis a kezelés során a vérzésmentesség. Régóta ismert tény, hogy endometriumon érvényesülő kiegyensúlyozatlan ösztrogén hatás hyperplasiahoz és endometrium karcinómához vezethet, ezért uterus-szal rendelkező nők esetében folyamatos kombinált kezelést végzünk, melynek során fix napi dózisban történik az ösztrogén-progesztogén terápia. A fent említett klasszikus séma mellé az utóbbi évtizedben olyan új gyógyszerek kerültek a posztmenopauzális hormon terápia palettájára, mint a tibolone vagy a szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM). A fenti kezelések mellett általában az endometrium atrofizál. Ennek ellenére a betegek egy jelentős részénél a terápia során vérzés jelentkezik, mely hatására a páciensek a kezelést nem folytatják. A folyamatos kombinált kezelés melletti vérzészavarok exact okát többnyire nem ismerjük, anatómiai elváltozást az esetek nagy részében nem találunk a háttérben.

PhD munkám során az egészséges és patológiás posztmenopauzális endometrium ultrahang morfológiai és subcelluláris szintű vizsgálatát tűztem ki célul. Vizsgálni kívántam továbbá, hogy a posztmenopauzában az endogén hormon szintek milyen hatással vannak az endometrium változásaira, illetve az ösztrogén-hatás milyen jelátviteli utakon érvényesül sejtszinten. Vizsgálatunk célját képezte továbbá az a törekvés, hogy az ösztrogén-hatás subcelluláris vizsgálatával az endometrium patológiás elváltozásai vajon prognosztizálhatók-e.

## **2. Irodalmi áttekintés**

### 2.1. A menopauza fiziológiája

A menopauza szűkebb értelemben az utolsó ovarialis hormonok által irányított vérzés idejét jelöli, ami tulajdonképpen élettani folyamat. Ez az életszakasz az utóbbi évszázadban egyre későbbi időpontra tevődött ki. Napjainkban a menopauza időpontja Magyarországon nagyjából az 52-53. évre tehető. A nők kb. 1%-nál ez a folyamat már a 40. életév előtt bekövetkezik, ekkor korai menopauzáról, vagy korai petefészek elégtelenségéről beszélünk. A menopauza oka tulajdonképpen a petefészek hormontermelésének csökkenése, majd fokozatos megszűnése. A menopauza a klimaktériumot két nagy részre osztja. A premenopauzára az anovuláció miatt a ciklusok rendszertelenné válása jellemző. A premenopauzában az ovárium funkcionális állapota szorosan kapcsolódik a benne zajló morfológiai változásokhoz, melyre legjellemzőbb a folliculusok illetve a granulózasejtek számának jelentős csökkenése. Az anovuláció hátterében a petefészek hormontermelésének diszfunkciója áll, különös tekintettel a 17-hidroxiszteroid-dehidrogenáz-izomeráz enzimkompleyre. Az enzimaktivitás csökkenése a 17-béta ösztadiol szekréció lassulásához vezet. Ilyenkor az ösztrogénszintek egyidejű csökkenésével a gonadotrop, elsősorban az FSH szint, kompenzatorikus emelkedését észleljük. Menopauzában az FSH sokkal jobban emelkedik, mint az LH, s ennek egyik oka az inhibin-secretio csökkenése. Bár a gonadotropinok és a szexuálszteroidok természete sok éve ismert, ellenben az ovarialis peptidhormonok tulajdonságai csak az utóbbi tíz év során tisztázódtak. Az ösztadiol és a peptidek a petefészektüsző fő sejtípusának, a granulózasejtnak szekréciós termékei. A legfontosabb ovarialis peptidek az inhibinek és az activinek. E peptidek dimer szerkezetűek. Az inhibinekben a két b-subunit az egyik (bA vagy bB) egy közös a-subunithoz kapcsolódik, létrehozva az inhibin-A-t (bAa) vagy az inhibin-B-t (bBa). Az activinokat csak b-alegységek alkotják, melyből háromféle molekula adódik: activin-A (2bA), activin-B (2bB) és activin-AB (bA és bB). Az inhibin fő biológiai tulajdonsága az FSH szintézisének és szekréciójának a szuppressziója. Az activin számos biológiai funkciói közül az egyik legfontosabb az FSH szekréciójának stimulációja. Az FSH szint emelkedésének másik oka a hypothalamicus gonadotropin-oscillator involúciója, mely már nem képes ciklikus LHRH-szekréció biztosítására. A magasabb FSH szint egy ideig képes az enzimaktivitást fenntartva a megfelelő ösztrogén szintézist biztosítani, azonban a folliculusok gonadotrop érzékenységének csökkenése illetve az ösztadiol hatás insufficiens volta miatt ovuláció alig következik be. A premenopauzában az ovulációk számának drasztikus csökkenése okozza a szérum progeszteron szint drámai csökkenését, ezáltal a kiegyensúlyozatlan ösztrogén hatás jeleit gyakran figyelhetők meg az endometriumon ezen életszakaszban. Fiziológiásan a progeszteron ellensúlyozza az ösztrogén hatást az endometriális sejtek differenciálódásának indukálásával. További hatás az ösztrogén receptorok downregulációja, illetve a progeszteron fokozza a biológiailag aktívabb 17-béta-ösztadiol konverzióját ösztronná. A szérum szteroid hormon szinteket vizsgálva megállapíthatjuk, hogy az ováriumok a fertilis korban nemcsak jelentős mennyiségben ösztrogéneket, hanem szintén jelentős mennyiségű androgén prekursorokat is termelnek. Az egyik ilyen prekursor az allopregnenolol, mely a progeszteron-3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  redukált metabolitja. Az allopregnenolon kifejezett endogén anxiolyticus hatással bír, befolyásolja a cerebrális működést, a kognitív funkciókat illetve a hatással van a hangulat változásaira is. A progeszteron metabolítja a membrán GABA receptorokon (GABA A) keresztül hatva

stimulálja idegsejtekben a myelin proteinek expresszióját és gátolja a perifériás idegsejtekben az öregedéssel kapcsolatos myelin degenerációt (Melcangi és mtsai 2003).

Bár a mellékvesekéreg dehidroepiandroszteron szekréciója mennyiségileg jelentős, hatásában mégsem meghatározó. A mellékvese, illetve a petefészek eredetű androgének biológiai hatása a reprodukív életkorban nem szignifikáns, mert a rendkívül erős ösztrogén hatás szinte teljesen elfedi. A petefészkek működésének csökkenésével, nemcsak az ösztrogén, hanem az androgénszintézis is csökken. Míg azonban a posztmenopauzára az ösztrogéntermelés gyakorlatilag megszűnik, addig az androgéntermelés csak 60%-ban csökken, mivel a petefészkek-stroma androgén-elválasztása a tüszők jelenlététől független, s így az androgén/ösztrogen arány nő. Ez az ovariális androgén szekréció az adrenalis androgénekkel együtt már jól érzékelhető biológiai hatásokkal bír, mely különböző fokú virilizmust eredményezhet a menopauzában lévő nőknél. Ezt erősíti a szexuálsteroid kötő-globulin (SHBG) szint csökkenése is. Az ösztrogének fokozzák a májban az SHBG szintézist, mely hatás a posztmenopauzában már nem érvényesül. Ennek következtében a keringő hormonoknak a korábban jellemző, mintegy 2% szabad frakcióval szemben 4-5% jelenik meg biológiailag hatékony, szabad formában. Az androgén prekursorok az aromatáz enzim komplex hiányában nem alakulnak tovább, azonban a zsírszövetekben életkortól függetlenül jelenlévő aromatáz enzim azonban az androgének "A" gyűrűjét átalakítva ösztrogént szintetizál. Az így képződő ösztrogen bár gyenge ösztrogén hatásokkal bír, mennyiségéből adódóan hatása nem elhanyagolható. Emellett az ösztrogen egyrésze biológiailag sokkal hatásosabb ösztradiollá képes átalakulni, így a posztmenopauzában számolnunk kell mindenképpen az extraovariális ösztrogén hatással. A fent vázolt folyamat, a menopauzális transitio, több évet vesz igénybe. Végeredményben a csökkenő ösztrogén szintek szervezet számos helyén atrofias folyamatokat indítanak el, melyek klinikai megnyilvánulásai alkotják a menopauzális szindróma tünetegyüttesét.

## 2.2. A szteroid hormonok

A szteroid hormonokat két nagyobb csoportra oszthatjuk: mellékvesekéreg hormonok és nemi hormonok. A két csoportba tartozó nagyszámú vegyület közös alapját a négy gyűrű kondenzációjából kialakult szteránváz (ciklopentano-perhidro-fenantrén) képezi. Származásukat tekintve a szteránváz vegyületek is izoprénszármazékok. A szteroid hormonok szintézisének forrása a koleszterin. A szteroidogén sejtek ebből a 27 szénatomos molekulából képesek a 18 szénatomos szteroidokat szintetizálni és ebben a StAR (steroidogenic acute regulatory protein) nevű fehérjének van kitüntetett szerepe (Kallen és mtsai 1998). E protein hiányában a szervezet nem képes szteroidokat szintetizálni, mely életképtelenséget jelenthet. Az ösztrogén szintézis utolsó lépcsője az aromatizáció, mely folyamatot a P450 aromatáz-monooxygenáz enzimkomplex három hidroxiláló lépcső útján katalizálja: ennek eredményeként az androsztenioldból és tesztoszteronból ösztrogen, illetve 17-béta-ösztradiol, ezen utóbbiból, pedig a májban ösztriol képződik (Gruber és mtsai 2002). A női nemi hormonok (ösztrogének, C18 szteroidok) "A" gyűrűje aromás, a C10 atomon nincs metilcsoport. Leghatásosabb biológiailag az ösztradiol, ezt követi az ösztrogen és az ösztriol. Az első felfedezett ösztrogén hormon az ösztrogen volt (Doisy 1929). Az ösztadiol és az ösztriol a C17 helyen különbözik az ösztrentől. Az ösztrogéneket döntő mértékben a petefészkek termelik, de termelődnek a mellékvesékben, sőt a központi idegrendszerben is. Az ováriumok ösztrogéntermelése a hypothalamus-hypophysis tengely irányítása alatt áll. A ciklikus termelődésű GnRH (gonadotrop releasing hormon) hatására FSH illetve LH elválasztás indul

meg az agyalapi mirigyben, melyek hatására nő a petefészek granulosa sejtekben a cAMP (ciklikus adenzin monofoszfát) intracelláris szintje. A cAMP a CREB („cAMP response element binding protein”) nevű transzkripciósi faktort aktiválja, amelynek következménye az aromatáz-overexpresszió. Ennek hatására pedig fokozódik a petefészek-eredetű androgén átalakulása ösztrogénné (Gruber és mtsai 2001). Az ösztrogének transzportját a májban szintetizálódó SHBG (sex hormone binding protein) biztosítja. A keringő vérben lévő ösztrogének mintegy 8-9%-a lipoidális ösztrogén, vagyis az ösztrogének zsírsavas észterei, amelyek az endothelsejtekben lipoproteinhez kötődnek. A lipoidális ösztrogének katalízise kisebb mértékű és lassabb, mint a többi ösztrogéné, és a zsírsejtekben „ösztrogéntartalékként” raktározódhatnak (Tang és mtsai 1997).

A ösztrogén hormonok számos élettani folyamatot szabályoznak, így a korai szexuális differenciálódást, a másodlagos nemi jellegek kialakulását, a női ivarsejtek érését és a reprodukciós rendszer ciklikus működését. Az idegrendszeren hatva befolyásolják a szexuális magatartást és meghatározóak az idegszövet plaszticitásban. Továbbá, szabályozzák a váz és keringés rendszereket, valamint az anyagcsere szabályozás élettani folyamatait. Az ösztrogéneket kizárólag női nemi hormonnak tartottuk, míg ki nem derült, hogy férfiakban is keletkezik tesztoszteronból 17-β-ösztadiol aromatizáció révén. A legújabb kutatások bizonyították, hogy agy is képes prekursorokból neuroszteroidokat, köztük ösztrogéneket is előállítani.

### 2.3. Az ösztrogén receptor (ER)

A szteroidok hatásmechanizmusának tanulmányozásával csak az 50-es években kezdtek el behatóan foglalkozni, mikor Jensen és kollégái radioaktív markert használva felfedezték ösztrogén érzékeny szövetekben egy az ösztrogént nagy affinitással intracellulárisan kötő proteint, melyet ösztrogén receptornak neveztek el (ER).

Az ösztrogének hatásukat az ösztrogén receptorokon keresztül fejtik ki a célsejtekben. Az ösztrogén receptorok a kb. jelenleg 150 tagot számláló nukleáris hormonreceptorok szupercsaládjába tartoznak. E családba tartoznak a fent említett receptorokon kívül a többi szteroid receptor (progeszteron, androgén, glükokortikoid, mineralokortikoid), továbbá a pajzsmirigyhormonok, a D-vitamin, a retinoidok, valamint peroxisoma-proliferációt aktiváló receptorok, továbbá olyan „árva” receptorok is, melyek ligandját még definiálni eddig nem sikerült. Mindegyik receptorra jellemző az a hidrofil rész, mely az aspecifikus ligandot köti (Helix12). A szteroid hormonok kis molekulásúak, nagy lipoldékonyságuk pedig lehetővé teszi, hogy a sejtmembránon való áthaladásuk passzív diffúzióval történjen, majd a citoplazmában megfelelő receptorhoz kötődjenek. A receptorok a hormonokat sztereospecifikusan, nagy affinitással és kis kapacitással kötik (King 1987). A hormonreceptor fehérjék szerkezetileg nagyon hasonlóak, doménekből épülnek fel, melyek azonos funkcionális tulajdonsággal rendelkeznek (King 1987). A receptorok moduláris szerkezetűek, tehát az egyes domének a molekulán belüli helyzetüktől függetlenül is működnek, így idegen receptorba vagy transzkripciósi molekulába beépülve is funkcionálhatnak (Berg 1989). 1986-ban írták le először

az ösztrogénreceptor szerkezetét (Green és mtsai). Az ösztrogénreceptor molekula (ER) 595 aminosavból áll. Green és mtsai a tisztított fehérjét monoklonális antitesttel tanulmányozva elkészítették az ER funkcionális domain térképét, ami kiindulási alapul szolgált az ER molekuláris mechanizmusának megértéséhez. Az ER szerkezetileg 6 funkcionális régióból áll (A-F): a molekula N-terminálisán helyezkedik el az A/B domén, mely tartalmazza az AF-1 transzaktivációs faktort. E domén mérete extrém módon variabilis. Ezt követi a viszonylag homológ C domén, mely a DNS kötődésért felelős (DRB), a következő a D nevű kapcsolóalegység, amely feltehetően a dimerképzésért, valamint a receptornak a magba való transzlokációjáért felelős egységeket tartalmaz. Ezt követi a ligandkötő E (LBD), végül a C terminálison találjuk az F domént, mely szintén transzaktivációs szereppel bír. A dimerizációért és a heat shock protein (Hsp) kötésért a C-terminális rész a felelős. A ligand által aktivált receptorról disszociálnak a chaperone molekulák (HSP, 90 kDa, immunophilin Hsp 56), majd a homo- vagy heterodimert képző receptor-ligand komplex a sejtmagban palindrom DNS szekvenciához, az ún. hormone response element (HRE)-hez kötődik.

1995-ben újabb ösztrogénreceptort igazoltak (Kuiper és mtsai), ezért az addig ismert receptor az ERalpha, az újonnan felfedezett az ERbeta nevet kapta. Az ERbeta a klasszikus ERalpha-nál vmivel rövidebb, csupán 530 aminosavból áll. A két szubtípus jelentősen különbözik egymástól genetikus szabályozás tekintetében és szerkezetileg is: az alpha szubtípus a 6q, a beta szubtípus a 14q 22-24 exonjának génterméke (Enmark és mtsai 1999). Szerkezetileg DNS-kötő doménjeik („DBD, DNA binding domain”) ugyan 95%-ban homológoknak bizonyultak, de ligandkötő doménjeik („LBD - ligand binding domain”) között az egyezés mindössze 55%. Ennek megfelelően a különböző molekulák, mint ligandok eltérő affinitással kötődnek a két szubtípushoz. Legújabbban a szteroidreceptorok kristályos struktúrájának megismerése magyarázatot adott a különféle ligandoknak az ER-struktúrára való biokémiai hatásáról. Kezdjük megérteni, hogy a ligandok hogyan kötődnek a receptorhoz és hogyan befolyásolják a koaktivátor/korepresszor kötődéseket.

Az alpha típusú receptorhoz hasonlóan, az ERbeta kiterjedt expressziót mutat a szervezetben. A két receptor előfordulásának biokémiai és anatómiai módszerekkel történő összehasonlítása számos közlemény tárgyát képezi. A szintézisből kitűnik, hogy különbség a szervrendszereket felépítő szervek és azok különböző sejt és szövetalkotói esetében adódik. Elsősorban a receptorok mennyiségi arányait és a különbségek funkcionális következményeit célszerű összevetni. Mindkét nem esetében a központi idegrendszer, a csontrendszer és az érrendszer ERbeta termelése jelentős. Szöveti szinten érdemes elemezni a petefészeket, melynek theca interna sejtjei ERalpha-t, míg a tüszőket felépítő granulosa hámsejtek ERbeta-t termelnek. A herében a fejlődő ivarsejtek és az érésüket segítő Sertoli-féle sejtek expresszálnak ERbeta-t. Míg az ERalpha az endometriumban, a petefészek stromális sejtjeiben, az emlő ép és daganatos sejtjeiben van dominánsan jelen, addig az ERbeta a granulosa-sejtekben, spermaticidákban, endothelsejtekben, a vese parenchymasejtjeiben, a csontokban mutatható ki túlsúlyban.

A géntechnológiai eljárások fejlődése lehetővé tette az ösztrogén receptor hiányos (ERKO) egerek előállítását. A fenotípus fő jellemzői közé sorolandók a meddőség, degenerált petefészek, fokozott tumor gyakoriság a petefészekben, emlő atrófia, magas szérumszintű ösztrogén, gonadotrop hormon alegység transzkriptumok emelkedett szintje, csökkent szexuális magatartás, fokozódó agresszivitás, csontnövekedés lassulása, valamint alacsony vaszkuláris nitrogén monoxid szint. Szemben az ERalpha knock-out egérrel, az ERbeta deficiens egerek neuroendokrin és reprodukív folyamatai kevésbé érintettek. A nőstények fertilisek, a gonadális tractus érzékeny ösztrogénre, ugyanakkor a petefészekben a tüszőérés frekvenciája csökkent. Az emlő fejlődése és differenciálódása zavartalan. Kettős knock-out állatok (abERKO) sterilitást mutatnak, az ováriumban a tüszők transzdifferentiációja mutatható ki a hímekre jellemző fenotipikus jegyek kialakulása mellett (Sertoli-szerű sejtek, Müller-féle gátló hormon expressziója) (Couse és mtsai 1999). Ezen állatkísérletes megfigyelések alapján úgy tűnik,



hogy az ER $\alpha$  a reproduktív szervek fiziológiai működésében meghatározó tényező, és az ER $\beta$  egyfajta modulátor szerepet tölthet be az ösztrogén sokszínű hatásmechanizmusában.

### 2.3.1. Az ösztrogének genomikus hatása

Az ösztrogének a célsejteken kifejtett hatása kétféle úton valósulhat meg. Az egyik a direkt vagy ún. genomikus út, melynek során az ösztrogén a sejtmembránon keresztül bediffundál a sejtbe és eléri a nucleust és az ott lévő receptort. Maga a receptor hormonja hiányában egyébként inaktív, a citoplazmában lévő hő sokk fehérjékkel (HSP-90, -70 stb.) képez komplexet (Clark és mtsai 1992). A hormon kötődésekor a receptor konfiguráció megváltozik, melynek hatására az aktivált receptorról disszociálnak a chaperone molekulák (HSP, 90 kDa, immunophilin HSP 56). A receptor magába zárja a szteroidot. Az így megváltozott alakú szteroidreceptor komplex megduplázódik („dimerizálódik”) és bizonyos gének dokkoló helyeire („estrogen response elements – ERE”) kötődik a target gén közelében. Az aktiválódott receptor dimer DNS-hez való kapcsolódását a DNS binding domain-en lévő két ún. „cink ujj” teszi lehetővé. A folyamathoz koaktivátorok és egyéb fehérjék gyülekeznek, szorosan beborítják az ERE-t, így egy puzzle-szerűen szorosan az ösztrogént teljesen magukba záró receptorok köré illeszkedő gombolyagszerű képződmény jön létre, amit „transzkripciós komplex”-nek nevezünk. A szteroid-receptor komplex továbbá interakcióba lép más celluláris komponensekkel is, melyek vagy aktiválják vagy szuppresszálják a target gén transzkripcióját promoter ill. sejtspecifikus módon (Speroff 2000). A transzkripciós aktivitáshoz szükségesek ATP-függő hiszton-acetiltransferázzal (HATs) konjukcióban lévő kromatin remodelling enzimek, melyek megkönnyítik a kromatinmediált repressziót (Kingston és Narlikar 1999). A transzkripciós képesség korrelál az N-terminálison lévő kromoszómális hiszton proteinek acetilizációjával, mely a protein-DNS kapcsolat destabilizálódását okozza, ezáltal a kromatin dekompatálódik (Orphanides és Reinberg 2000). Így nem meglepő az, hogy számos ER koaktivátor protein HATs. A p160 koaktivátor család tagjai, mint az SRC-1 és az ACTR, szintén HATs-ok. Ezen koaktivátorok további HATs faktorok aktiválását végzik, mint a p300, CBP és a p300/CBP asszociált faktor, a pCAF. Az ER nem ligandként szintén aktiválhatja a HATs folyamatot a cyclin D1 úton keresztül (Lamb és mtsai 2000). A hisztonok nem az egyedüli fehérjék, melyek az ER mediálta gén aktiváció során acetilizálódnak. Reverzibilis lizin acetilizáció is kulcsa a transzkripciós faktor regulációjának (Soutoglou és mtsai 2000). A kialakult komplex ezután aktiválja a kötésben lévő géneket (a DNS kettős spirál felnyílik). Ez a folyamat az RNS-polimeráz II enzimet (RNAP II) indukálja, a gének a messenger RNS-be íródnak át (ez tulajdonképpen egy mobilis RNS sablon) és az új fehérjék keletkezése megindul (Orphanides és Reinberg 2000). A legelőször aktivált gének transzkripciós faktorokat kódolnak, így az elinduló kaszkád-szerű reakció egyre több gén átírását eredményezi (Beato és mtsai 1996). A koaktivátorokkal szemben korepresszorok (N-CoR, SMRT, MAT-1, SHP, DAX-1, REA) is léteznek. A koaktivátorok és a korepresszorok között bonyolult egyensúly van és az ösztrogén receptor működése ennek az egyensúlynak a függvénye. A fentebb ismertetett modelben az aktiválási folyamat percek, sőt esetleg órák alatt megy végbe.

### 2.3.2. Az ösztrogének non-genomikus hatása

Az előbb ismertetett modellel szemben az utóbbi években sikerült felfedezni ettől lényegesen eltérő, azonban szinte azonnali, másodpercek alatt bekövetkező alternatív aktiválási útvonalakat is. Ezen gyors aktivációs folyamatok, melyeket a klasszikus, szteroid receptor által regulált transzkripciós mechanizmusokkal nem magyarázhatók, irányították a figyelmet arra, hogy más alternatív aktivációs mechanizmusok is létezhetnek. Ugyanezen mechanizmusok létezését magyarázza az is, hogy ezen reakciók RNS illetve protein szintézis gátlók jelenlétében is lezajlanak, továbbá ezen folyamatok akkor is reprodukálhatók, ha az ösztrogének sejtmembrán-impermeábilis molekulákkal kapcsolódnak. Ennek a kutatásnak adott új irányt a sejtmembránon olyan receptor subfrakciók felfedezése, melyeknek szerepük lehet a szteroid hormonok non-nukleáris vagy más néven non-genomikus hatásáért. A folyamat lényeges különbsége a genomikus hatást illetően az, hogy a szteroid receptor DNS-hez kötődése illetve az ezt követő RNS szintézis nem szükséges.

#### 2.3.2.1. Sejt membrán szteroid receptorok (SRs)

Úttörő munkát végzett ezen receptorok vizsgálatában a késői 70-es évek második felében Pietras és Szegő, akik endometrium sejtekben írták le először a cytoplasma-membrán ösztadiol ( $E_2$ ) kötő helyeit. Azóta számos közlemény, imaging technikákat segítségül véve, bizonyította, hogy ezen molekulák fontos celluláris működéseket mediálnak (Lepin és mtsai 1999). Bizonyítást nyert továbbá, hogy a plasma membrán ösztrogén receptorok szerepet játszanak a sejtmembrán ion-csatornáknak, a G-protein-coupled receptorok (GPCRs), tirozin-kináz, és a mitogen-activated protein kinázok (MAPKs) regulációjában (Migliaccio és mtsai 1996, Watters és mtsai 1997). Továbbá aktiválják az adenil-cikláz produkciót és triggerálják a foszfolipáz C (PLC) aktivációját (Le Mellay és mtsai 1997). Mindanozáltal membrán lokalizációjú szerkezetileg eltérő ER isoformot ez idáig kimutatni nem sikerült, a kutatók körében az a konszenzus alakult ki, hogy az ER per se lokalizálódhat a membránban és az intracelluláris ER poollal equilibriumot képez és ez mind az ER $\alpha$ -ra, mind az ER $\beta$ -ra vonatkozik. Lehetséges továbbá hogy a sejtmembrán lokalizáció bizonyos specifikus membrán struktúrák interakciójától függ és mindkét isoform lokalizálható ezekben az ún. membrán caveolákban (Chambliss és mtsai 2002). Ezen membrán receptorok speciális funkcióit bár nem értjük teljes mértékben, az biztos, hogy aktivációjuk és a rapid szignalizáció között szoros kapcsolat van.

#### 2.3.2.2. A szteroid hormonok non-genomikus jelátviteli mechanizmusa

A szignalizációs mechanizmus első elemét a különböző membrán receptorok alkotják, mint a GPCRs, az ion-csatornáknak és különböző ún. enzim-linked receptorok. Ezen biológiai folyamatokon keresztül a szteroidok képesek rapidan regulálni a különféle celluláris

folyamatokat, de képesek viszonylag hosszantartó folyamatok irányítására is, mint pl. a sejt proliferatio vagy az apoptosis.

### 2.3.2.3. Sejt membrán ion-csatornák

A legkorábban felfedezett non-genomikus hatás. Számos sejtípus rendkívül érzékeny az intracellularis ion-változásokra és a szteroid hormonok rapid membrán hatásai ezekben a sejtekben releváns biológiai hatásokat okozhatnak. Ez a hatás legjobban a vaszkuláris rendszer simaizom sejtjeiben figyelhető meg. E sejtekben ösztadiol hatására gátlódnak az L-típusú  $\text{Ca}^{2+}$  csatornák, továbbá hatással van a  $\text{K}^+$  effluxra is a cGMP dependens foszforiláció okozta  $\text{Ca}^{2+}$  és  $\text{K}^+$  (BKCa) csatornák megnyílásával. Az ösztadiol képes aktiválni továbbá a Maxi- $\text{K}^+$  csatornákat is (Valverde és mtsai 1999).

### 2.3.2.4. Protein kináz jelátviteli utak

Ide tartozik a szex szteroidok által aktivált mitogen-activated protein kináz (MAPKs) kaszkád, több tirozin és lipid kináz. Ezen szignalizációs folyamatok különféle growth faktor hatások közvetítői, és aktivációjuk olyan sejt-folyamatokat befolyásolnak, mint a sejtproliferáció vagy az apoptosis. A szteroidok által aktivált mitogen-activated protein kináz (MAPKs) aktiváció számos szövettípusban megfigyelhető. Bár számos átfedés figyelhető meg a folyamatok között, három fő kaszkád-mechanizmust írtak le, az extracelluláris „signal-regulated” kináz  $\frac{1}{2}$  (ERK), a p38 valamint a „stress-activated” protein kináz (SAPK) vagy c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kináz (JNK) folyamatot (Chang és mtsai, Pearson és mtsai 2001). Bár a MAPKs aktiváció többfajta receptorral kapcsolatos (pl. progeszteron receptor, D-vitamin receptor), az ER esetében számos bizonyíték szól amellett, hogy a MAPKs szerepet játszanak ligand független aktiváció esetén a receptor foszforilációjában. Lényegében a folyamat során a growth faktor speciális membránreceptorhoz való kötődése indukálja a MAPK aktivációt. Az aktivált MAPK foszforilálja és aktiválja az ER-t ösztadiol jelenlététől függetlenül. Más részről az E<sub>2</sub>-ER komplex beindítja a három lépcsős ERK - MAPK egységet. Az ER MAPK aktivációját finoman modulálják olyan további intracelluláris folyamatok, mint Gi protein és PI3K (p85/p100) függő mechanizmusok. A p38-as kaszkádról viszonylag keveset tudunk, de leírták, hogy endoteliális sejtekben az ösztadiol rapidan aktiválja a p38 $\beta$ -t, mely MAPKAP-2 kináz aktivációt indukál, mely a Hsp27 foszforilizációját okozza. E folyamaton keresztül az ösztadiol képes fenntartani a stress fiber formációt, az aktin és membrán integritást. Ezen kívül az ösztadiol aktiválta p38 aktiváció megakadályozza a hypoxia-indukált apoptosist, és az endothel sejtek migrációját és formációját serkenti a kapillárisokban (Srivastava és mtsai 1999). Ismert továbbá, hogy a szexuál szteroidok rendelkeznek tirozin kináz aktivációs tulajdonsággal is. A sejtmembránhoz kapcsolódó Src kináz, egyike a foszforilált intermediereknek, E<sub>2</sub> hatására fokozott kináz aktivitást mutat. A tirozin kináz aktivációs út más non-genomikus jelátvivő mechanizmusokkal, mint pl. a MAPK mechanizmus, is összefüggést mutat. A tirozin kináz és a MAPK aktiváció közötti kapcsolat releváns példáját látjuk emlő karcinóma sejtekben, ahol az ösztadiol growth-factor dependens celluláris választ irányít e mechanizmusokon keresztül.

### 2.3.2.5. Lipid kináz jelátviteli út

Ugyancsak a szteroidok nem transzkripciós hatásának mediálásában a protein kináz út mellett további fontos mechanizmus a lipid kinázok aktivációja. Az E<sub>2</sub>-t kötő ER $\alpha$  fizikálisan és funkcionálisan is kötődik a lipid kináz PI3K (p85/p110) regulációs subunit-jával (p38) (Simoncini és mtsai 2000). Ezáltal a katalitikus subunit (p110) aktiválódik, melynek eredménye a foszfoinozítidek (PIP2, PIP3) foszforilációja az inozitol gyűrű D-3 pozícióján. A lipid mediátorok ezt követően second messenger-ként irányítják az intracelluláris protein kinázokat. A PIP3 a protein kinázok speciális dokkoló helyeihez képes kötődni, melyet követően a kaszkád legfontosabb eleme a szerin-threonin protein kináz Akt, vagy más néven protein kináz B, aktiválódik. Az Akt a különböző intracelluláris enzimek (protein kinázok) működésén keresztül fontos sejtfolyamatokat irányít, mint pl. az endotheliális izoform NO szintetáz működését, melynek eredménye a fokozódó NO szintézis (Simoncini és mtsai 2000), továbbá szabályozza a sejt életciklusát, a cell survival-t és apoptosist is, és szerepe van a glükóz felvételben is.

A szteroid hormonok fent említett non-genomikus hatásai azokban a szövetekben, melyeket korábban a szteroid hormonok nem-tradicionális célszerveinek tekintettünk, különös fontossággal bírnak. Ezen szövetek rendkívül kis számban tartalmaznak szteroid receptorokat (SRs), ezért korábban úgy gondoltuk, hogy e hormonok kevésbé befolyásolják ezen célterületek működését. Azonban az utóbbi években számos bizonyíték látott napvilágot, melyek egyértelműen azt igazolják, hogy nincs olyan sejt a szervezetben, melyben a szteroid hormonok nem képesek regulációs hatást kifejteni, és ezen esetekben a non-genomikus út prominens szerepet játszik.

### 2.3.2.6. PI3K/Akt jelátviteli mechanizmus szerepe az endometrialis karcinogenezisben

Az ösztrogének rapid, non-genomikus hatásmechanizmusokon keresztül számos membrán vagy citoplazmatikus kináz-kaszkád rendszert aktiválnak. A foszfatilinozitol 3-foszfát (PI3K/Akt) kaszkád kulcsszerepet játszik a cell survival-apoptosis folyamatban. A lipid kináz család fenti tagjaira jellemző az a tulajdonság, hogy az inozitol foszfolipidekben foszforilálják az inozitol gyűrű 3'-OH csoportját és ezáltal second messengerként viselkedő foszfatidilinozitol-3,4,5-trifoszfátokat generálnak (PI-3,4,5-P; Fresno Vara és mtsai 2004). A Akt 60 kDa-os szerin-treonin kináz (Bellacosa és mtsai 1991), másnéven protein kináz B (PKB), a viralis onkogén v-Akt celluláris homológja. A v-Akt onkogént egér spontán thymomát okozó retrovírus transzformációjakor sikerült kimutatni (Bellacosa és mtsai 1991). 3 isoformja létezik: AKT1/PKB $\alpha$ , AKT2/PKB $\beta$  és AKT3/PKB $\gamma$ . A kinázok struktúrájára jellemző az N-terminális Pleckstrin homológ domain (PH), a centralis kináz domén, és a regulatórikus funkcióval rendelkező C-terminális hidrofób domén. A PI3K aktiváció során membrán-kötötté válik, és a membránalkotó foszfolipidek egyikét, a foszfatidil-inozitolt (PI) foszforilálja és a szubsztráttól függően, PI 3,4-bisfoszfátot (PI(3,4)P<sub>2</sub>) vagy PI 3,4,5, triszfoszfátot (PI(3,4,5)P<sub>3</sub>) állít elő, amelyek dokkolási helyként szolgálnak más fehérjéknek. Az enzim aktiválódást követően a PI3 kináz által létrehozott PI(3,4)P<sub>2</sub> és PI(3,4,5)P<sub>3</sub> lipidekhez a Pleckstrin homológia (PH) domain-jük segítségével kapcsolódnak a fehérjék. Nevét az első olyan fehérjéről, a vételemezke Pleckstrin proteinjéről kapta, amelyben

ezt a domaint azonosították. Azóta kb. 200 további humán fehérjében találták meg ugyanezt a domaint. A keletkező PIP3-k erősen mitogén hatásúak: számos protein kinázt (PDK, Akt/PKB, szerin-treonin kinázok) membrán-kötötté alakít és/vagy aktivál. Ezek az aktivált kinázok fontos szabályozó szerepet játszanak olyan életfontosságú folyamatokban, mint a sejtciklus szabályozása, az apoptózisra való hajlam meghatározása, de hatással vannak az egész anyagcserére. Az Akt aktivációja során a PI3K foszforilálja az Akt molekulát a szerin 473 és a threonin 308-as helyeken. Csak a foszforiláció során válik az Akt aktívá .

A PI3K okozta Akt aktiváció mechanizmusát részletesen feltárták. A folyamat első lépéseként specifikus 3'-foszforilált foszfoinozitidek kapcsolódnak az Akt PH-doménjéhez. Más molekulák PH-doménjéhez képest, melyek specifikusan kötik a PI3K által létrehozott PIP3-t, az Akt PH-domain-je mind a PI-3,4-P2-t , mind a PIP3-t képes kötni, és a domain a PI-3,4P2-t nagyobb affinitással köti. A plazma membránon, egyrészt az Akt foszforilációja a threonin residue-n (Thr 308), mely a katalitikus core közelében lévő kináz domain peptid loop-on van (T-loop), illetve a C-terminálison lévő hydrofób motív-on (HM) található Ser 473 foszforilációja potenciálisan aktiválja az enzimet. Ezen két terület mutációja, melynek során e helyeket a foszforilációra képtelen alanin foglalja el, az Akt aktiváció és aktivitás gátlását okozza. A Ser 473 és a Thr 308-as residuumok foszforilációjának komplet blokkolása a PI3K inhibitoraival, wortmanninnal és LY294002-vel, ugyancsak az Akt aktiváció megszűnését okozza. Az aktivált Akt számos szignalizációs kaskádot aktivál. Maga a folyamat aktiválja többek közt az ERalpha-t is. Jelenleg nem teljesen tisztázott, hogy az Akt direkt foszforilálja az ERalpha-t, vagy a foszforiláció indirekte jön létre downsteam kinázok révén, vagy mindössze más szignalizációs crosstalk hatások eredménye. Akt hatására az ERalpha a Ser 118 és Ser 167 helyen foszforilálódik. A két locus mutációja esetén, mely során a serin helyét alanin foglalja el, az Akt előidézte ERalpha aktiváció elmarad.

A felépülő szignalizációs komplexek aztán a sejt belsejébe vihetik a citoplazmatikus membránfelszínről a jelet. Kikapcsolásukról inozitol foszfolipid foszfatázok gondoskodnak, amelyek eltávolítják a 3. pozícióban lévő szénatomról a foszfátsoportot. A sokat vizsgált PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10) nevű foszfatáz lehasít egy-egy foszfátsoportot a PIP3-ról. Mivel a PI3K féktelen aktivitása gyakran megfigyelhető tumoros sejtekben, a PTEN enzimet joggal tekinthetjük tumorszuppresszornak is. Az utóbbi defoszforilálást inaktiváló mutációk elnyújtják a szignalizáció élettartamát, így rákos transzformációt okoznak. A mutáns sejt hosszabb ideig fog élni, ami egyben azt is jelenti, hogy ezt az útvonalat nem csak a növekedési, hanem túlélési faktorok is használják. A PI3 kináz részben úgy segíti a sejt túlélését, hogy közvetve aktiválja a protein kináz B/Akt-t. Ez a kináz tartalmazza a PH domaint, így amikor a PI3 kináz aktiválódik túlélési faktorok megkötésének következtében, akkor megkötődik a citoszolikus membránfelszín PI(3,4,5)P<sub>3</sub> lipidjén, és ez konformációváltozással jár együtt. Ezáltal alkalmassá válik arra, hogy a foszfatidil-inozitol függő protein kinázokat (PDK1 és PDK2) aktiválja, amik éppen úgy kapcsolódnak a membránhoz, mint a PKB. Az aktiválódott PKB visszatér a citoszolba, ahol szubsztrátjait foszforilálja. Ezek közé tartozik többek között a BAD fehérje és a caspase-9 is, amely apoptózisra késztené a sejtet, de a foszforilálódás révén inaktiválódik. A PKB továbbá az apoptózishoz szükséges egyes fehérjék génjeinek transzkripcióját is gátolja.

In vivo vizsgálatok (Guo és mtsai 2006) egyértelműen azt igazolták, hogy ösztrogén receptor pozitív (Ishikawa sejtvonal) és ösztrogén receptor negatív (HEC-1A sejtvonal) endometrium karcinóma sejtekben ösztadiol hatására a PI3K/Akt szignalizáció egyaránt aktiválódik és ezt a folyamatot ösztrogén antagonistá (ICI182780) nem befolyásolja, míg a PI3K specifikus inhibitora (LY294002) dózisfüggően gátolja. Másrésztől vannak megfigyelések, melyek endometrium karcinóma sejtekben a PTEN mutációját figyelték meg (Tonks és mtsai 1999), mely mellett az Akt fokozott aktivációja volt látható.

## 2.4. A menopauzális vérzészavar klinikuma

### 2.4.1. Definíció

A WHO definíciója szerint a menopauza, az utolsó ovariális hormonok által szabályozott vérzés idejét jelöli. E definíció azonban nem teljes mértékben segít bennünket annak megítélésében, hogy ezt követően mennyi idő elteltével mondhatjuk, hogy posztmenopauzális vérzészavarról van-e szó. Általánosságban elfogadott tény, bár ezen időintervallummal többen nem teljesen értenek egyet, hogy az utolsó vérzés után 12 hónap elteltével fellépő vérzés esetén beszélhetünk posztmenopauzális vérzésről.

Még bonyolultabb a helyzet, amennyiben a páciens menopauzális hormon kezelésben (MHT) részesül. Folyamatos kombinált kezelés vagy tibolon terápia mellett jelentkező áttöréses vérzés esetén is a fenti definíciót alkalmazhatjuk, amennyiben a kezelés során már legalább ½ év amenorrhoea-t már elértünk.

Maga a folyamatos kombinált kezelést úgy tervezik, hogy az állandó gesztagén hatás endometrium atrofíát okoz és amenorrhoeat hoz létre. Ez azonban igazán csak akkor valósulhat meg, ha a kezelést legalább egy évvel az utolsó vérzést követően kezdjük el. A betegek közel több mint felénél a kezelés első hat hónapjában áttöréses vérzés így is előfordulhat. Ugyanez érvényes a tibolon kezelésre is.

Mégis a vérzést kórosnak kell tekintenünk és fellépte esetén szövettani diagnózis szükséges:

1. amennyiben 6 hónapos kezelést követően jelentkezik
2. amennyiben 1 éve fennálló amenorrhoeat követően lép fel

### 2.4.2. Rizikó faktorok

#### 1. Életkor

A posztmenopauzális vérzészavarok kb. 5-10%-ában endometrium karcinóma áll a háttérben (Gull 2003). Ha az életkort nézzük, akkor azt mondhatjuk, hogy az életkor előrehaladtával, a populációban a vérzészavar incidenciája csökken, összességében az endometrium karcinóma incidenciája viszont nő.

#### I. táblázat

*A corpus karcinóma életkor szerinti megoszlása*

<b>Életkor</b>	<b>Incidencia 100 ezer lakosra</b>
<50	0.4
50 - 59	6.36
60 - 69	8.68
70 - 79	8.22
80+	7.28

## 2. Menopauzális hormon terápia (MHT)

Hormonpótló kezelésben részesültek között nagyobb a vérzészavarok gyakorisága, mint a kezelésben nem részesülők körében. Azonban e vérzészavarok háttérben jóval kisebb az endometrium karcinóma gyakorisága, mint a kezelésben nem részesültek esetében, azonban a fenti csoportban a háttérben benignus nőgyógyászati elváltozások (pl. myoma, polyp) gyakran előfordulhatnak.

## 3. Tamoxifen kezelés

Az emlőrák adjuváns kezelése miatt alkalmazott tamoxifen terápia mellett 3-6x nagyobb az endometrium karcinóma kialakulásának kockázata az átlag populációhoz képest. A relatív rizikót a terápiás dózis és időtartam befolyásolja. Maga a tamoxifen első generációs szelektív ösztrogén receptor modulátor, az emlőben ösztrogén antagonist, az endometriumon ösztrogén agonista hatással bír, tehát endometrium hyperplasiát okoz.

## 4. Genetikai örökletes tényezők

Az örökletes non-polyposis kolorektális karcinóma (HNPCC) az egyik legismertebb szindróma, melyben a különböző lokalizációjú karcinómák akár együttes előfordulása is megfigyelhető. Az esetek jelentős részében a kolorektális rák familiáris halmozódása mellett az endometrium karcinóma egyidejű kialakulásával találkozhatunk. A fenti genetikai mutációval rendelkező betegek esetén az endometrium rosszindulatú elváltozásának kialakulása 42-60%. Fontos hangsúlyozni, hogy míg az endometrium karcinóma ún. „sporadikus” kialakulása általában a posztmenopauza időszakára jellemző, addig HNPCC esetén ez már a premenopauzában megjelenik.

## 5. Egyéb faktorok

Potenciális rizikócsoporthoz tekinthetők az obes, diabeteses, hypertoniás betegek. E betegcsoportra jellemző a premenopauzában a hiperösztrozinizmus okozta vérzészavar gyakori előfordulása. Ugyancsak a hiperösztrozinizmus alapján magyarázható a korai menarche illetve a késői menopauza rizikófaktor szerepe is.

A posztmenopauzális vérzés mindenképpen nőgyógyászati vizsgálat indikációját képezi. A vizsgálat célja, hogy felismerje, vagy kizárja az endometrium patológiát, kiváltképp az endometrium karcinómát.

A hormonkezelésben részesülők esetében a vérzés megítélése nem egyszerű feladat.

Hormonkezelés mellett vérzészavart okozhat a nőgyógyászati elváltozás mellett:

1. rossz compliance, a kezelési utasítások be nem tartása
2. orális készítmények esetében a rossz felszívódás
3. gyógyszer interakciók
4. véralvadási problémák

A posztmenopauzális vérzés problémájával foglalkozó angolszász ajánlások alapján MHT melletti vérzészavar esetén nem szükséges a kezelés azonnali abbahagyása a kivizsgálás előtt.

Ugyanis a kórszövettanász a kezelés típusát ismerve egyértelmű választ tud adni arra, hogy az endometrium a hormonkezelés által indukált vagy egyéb patológia van-e a háttérben.

Másrészről a kezelés abbahagyása megvonásos vérzést idézhet elő, ami az endometrium lelködése miatt szövettani vizsgálatra alkalmatlan mennyiségű mintát eredményezhet.

### 2.4.3. A posztmenopauzális vérzés diagnosztikájában alkalmazható módszerek:

#### 1. Transzvaginális ultrahang vizsgálat (TVUS)

Az ultrahangtechnika a 70-es évek végén került be a nőgyógyászati klinikai gyakorlatba és azóta ezt a diagnosztikai módszer az uterus non-invasív vizsgálatának „gold standard”-ja. A 80-as évek közepétől a transzvaginális ultrahang technika (TVS) segítségével lehetővé vált az endometrium struktúrájának tanulmányozása. TVS során a vizsgálandó képletek mindössze 5-10 cm-re helyezkednek el a vizsgáló fejtől, ezáltal lehetséges a magasabb ultrahang frekvencia használata (7,5 MHz), ami nagyobb axiális és horizontális felbontást eredményez.

Ezáltal válik nemcsak nagyobb nagyításúvá, hanem részletgazdagabbá is a kép. Továbbá a vizsgálófejnek a hüvelyboltozatba helyezésével jelentősen csökkenthető a vizsgálatot zavaró vagy korlátozó interpositumok szerepe is. A morfológiai vizsgálatok mellett a color doppler technika segítségével lehetőség van az artéria uterina és végágainak flowmetriás vizsgálatára, mely sok esetben segíthet a differenciáldiagnózisban.

A posztmenopauzában mért átlag endometrium vastagság jóval vékonyabb, mint premenopauzában. Az endometrium vastagodása korán jelezheti a háttérben álló patológiás folyamatot. Általánosságban azt mondhatjuk, hogy minél vastagabb az endometrium, annál nagyobb a valószínűsége, hogy az okozója valami patológiás kórfolyamat.

Transzvaginális ultrahang segítségével nemcsak az endometrium vastagság mérhető meg pontosan, hanem az endometrium szerkezete és az endo-myometrialis átmenet is jól megítélhető. Az „evidence based medicin” vizsgálatok egyértelműen azt bizonyítják, hogy posztmenopauzális vérzés esetén, amennyiben vékony endometrium vastagságot mérünk, akkor valószínűtlen, hogy a háttérben valami súlyos elváltozás áll (evidence level 2+). Ez a betegcsoport további, esetleg invazív vizsgálatot nem igényel, hacsak nem ismétlődő vérzészavarról van szó. Maga az ultrahang vizsgálat egyszerű, non-invasív jellege jóval elfogadhatóvá teszi, különösen az idős betegek körében.

#### Az endometrium vastagság cut-off-ja

A korábbiakban említett double-layer technika alkalmazásával cut-off vastagságról csak normál endometrium morfológia esetén célszerű beszélni, mert bármilyen morfológiai abnormalitás, pl. polyp gyanúja, függetlenül az endometrium vastagságától, további, invazív vizsgálatokat tesz szükségessé. Az irodalmi adatok és ajánlások különböző határértékeket említenek. Az eltérő értékek oka, a kompromisszum a szenzitivitás és a specificitás között.

Más szóval amennyiben az endometrium vastagság cut-off értéket alacsonyra tesszük, ez esetben csekély kóros esetet nem ismerünk fel, viszont a jelentős számú fals pozitív esetek kivizsgálása tekintélyes költségekkel jár.

Számos meta-analysis tárgyát képezi a cut-off érték meghatározása. Az angolszász irodalomban a legszigorúbb kritériumok alapján végzett tanulmányok eredményei az endometrium vastagság cut-off-ját panaszmentes posztmenopauzában lévő pácienseknél 4 mm-ben határozzák meg. TVUS során mért 4 mm vagy vékonyabb méhnyálkahártya egy esetleges rosszindulatú folyamat rizikóját kb. 84%-kal csökkenti. Az angolszász szerzők mindazonáltal óvatosságra intenek a tanulmányokból levont megállapításnál, ugyanis a rizikó csökkenés (54%-94%) 95%-os confidence intervalluma a negatív eredményekből ered. A gyakorlat sajnos azt mutatja, hogy a posztmenopauzában lévő panaszmentes betegek közel 30%-a esetén az endometrium vastagság a 4mm-t meghaladja.



A mindennapos klinikai gyakorlat szempontjából a 8mm-es double-layer endometrium vastagságot tekinthetjük cut-off értéknek a posztmenopauzában. E feletti endometrium vastagság tekinthető abnormálisnak a következő betegcsoportokban:

a, posztmenopauzában lévő nők, akik sosem részesültek hormon kezelésben

b, posztmenopauzában lévő nők, akik az utóbbi egy évben semmilyen hormon terápiában nem részesültek

c, folyamatos kombinált menopauzális hormon terápiában részesülők

Nem sikerült azonban olyan határértéket találni, mely a korai endometrium karcinómát képes kizárni. A betegség korai stádiuma nem szükségszerűen jár vérzéssel, tehát ritkán panaszmentes nőknél is előfordulhat.

## 2. Transzabdominalis ultrahang vizsgálat

A posztmenopauzális endometrium megítélésében a fenti vizsgáló módszert a transzvaginális technika gyakorlatilag teljesen kiszorította. A fő ok, transzvaginális transducerek jobb felbontóképessége, a morfológiai eltérések pontosabb vizsgálata, nem szükséges továbbá telt hólyag a vizsgálat kivitelezéséhez, nem okoz problémát a retroflexioban lévő uterus és az obes páciens sem. Mindazonáltal a hasi UH vizsgálat kiegészítője lehet a vaginális UH vizsgálatnak jelentősen megnagyobbodott uterus esetén, a kismencedencei szervek vizualizációját illetően, illetve, ha valamilyen oknál fogva a transzvaginális vizsgálat kivitelezhetetlen.

## 3. Egyéb ultrahang technikák

Újabb mérföldkövet jelentett az ultrahang diagnosztikában a háromdimenziós (3D) készülékek megjelenése. Míg a hagyományos kétdimenziós technika (2D) a vizsgált területből csupán egy kétdimenziós sík képet jelenít meg, addig a 3D-ultrahangkép magába foglalja a kérdéses objektum teljes volumenét. Az ugyanazon időegység alatt a tér három irányában készített kétdimenziós metszetek számítógépes feldolgozását követően jön létre a háromdimenziós kép, mely lehetőséget teremt a vizsgált objektum különböző pontjainak tetszőleges vizsgálatára és teljes térfogatában való legtökéletesebb ábrázolására. A kétdimenziós ultrahang technika révén az endometrium volumen mérés a csupán három merőleges síkban mért diaméterek értékeit használta fel a kalkuláció során, feltéve azt, hogy az uterus ür ovoid alakú. Mindazonáltal az uterus cavum alakja a legritkább esetben ovoid alakú, ezáltal a hagyományos technikával mért volumen adatok eléggé pontatlanok voltak. A háromdimenziós eljárással készült endometrium volumetria eredményei jobban reprodukálhatóbbak és kevésbé befolyásolják a vizsgálatot végző szubjektivitása.

## 4. Dilatáció és curette

A legrégebb óta használt diagnosztikus módszer. A szövettan által definitív diagnózist ad. Mindazonáltal bár bejárjuk az uterus cavumát, a mintavétel vakon történik, és annak a fennállási lehetősége, hogy egy esetleges fokális elváltozás kimarad a vizsgálatból. Szenszitivitását és specificitását nehéz meghatározni, mert a curette során feltárt in utero elváltozások incidenciája nem ismert. Bizonyos esetekben közvetlenül a hysterectomia előtt végzünk curettet, olyan pácienseknél, kiknél az anamnézisben vérzészavar nem szerepel. Az ilyen esetek közel 10%-ban az endometrium elváltozásra nem derült volna fény, ha csupán dilatáció és curette történt

volna. Egy másik vizsgálat szerint az esetek közel 60%-ban kevesebb, mint a cavum területének fele lett csak bejárva a curette kanállal. Bár az utóbbi évek evidence based adatai a mellett szólnak, hogy nem a curette a posztmenopauzális vérzések diagnosztikájának első vonalbeli eszköze az esetek többségében, a kérdés továbbra is vizsgálatok tárgya, hazai viszonylatban le kell szögeznünk, hogy a szövettani vizsgálat, válogatott, kisszámú esetektől eltekintve, nem kerülhető el.

#### 5. Endometrium biopsia

A beavatkozás speciális endometrium biopsiás szettel, mely egy kanülből és egy hozzá illesztett fecskendőből áll. Az uterus ürébe felvezetve a kanült a fecskendő segítségével negatív nyomást létrehozva aspiráljuk az endometrium szövetet. Különböző biopsiás szettek léteznek, de számottevő különbség nincs közöttük. Mint a többi vakon végzett módszernek, ennek is problémája, hogy nem biztos, hogy a megfelelő területről történik a mintavétel. Továbbá a siker jelentősen függ az orvos gyakorlatától. A betegek egy kis hányadánál ambuláner sajnos nem kivitelezhető. Ha az ambuláner vakon végzett endometrium biopsia, és bentfekvő betegeknél hysteroscopos control mellett végzett biopsia eredményeit összehasonlítjuk, azt mondhatjuk, hogy a vakon végzett biopsia atypusos hyperpláziák szűrésére megfelelő módszer, azonban bizonyos csak a cavum kis területére terjedő elváltozások, pl. az endometrium polyp, esetén a folyamat gyakran nem kerül felismerésre. Előnye mindenképpen az egyszerűség, olcsóság továbbá, hogy ambuláner végezhető és anesztéziát nem igényel.

#### 6. Hysteroscopia

A műtét során az operatőrnek lehetősége van a cavum egész területét vizualizálni. Célzott biopsia lehetőségét teremti meg. Ambuláner körülmények között is elvégezhető. Bizonyos esetekben, általános anesztéziában, operatív beavatkozásokra van lehetőség.

### **3. Célkitűzések**

Munkámmal arra kívántam választ kapni, hogy a posztmenopauzális endometrium ultrahangos morfológiai változásai és a sejtszinten zajló hormonhatások milyen kapcsolatban vannak egymással és ezek a hatások hogyan változnak a hormonpótló kezelés során.

Értekezésemben a következő kérdésekre kerestem a választ:

1. A keringő Se hormonok (FSH, E<sub>2</sub>, Progesteron) szintjének vizsgálata posztmenopauzában mutat-e különbséget panaszmentes és vérzészavarban szenvedő betegek esetében?
2. A transvaginális UH vizsgálattal mért endometrium vastagság korrelál-e a hisztopatológiai vizsgálat eredményével posztmenopauzális vérzészavar esetén ?
3. 3D UH vizsgálat segítségével elvégzett endometrium volumen mérés alkalmas-e az endometrium patológiák felismerésére?
4. Milyen jelátviteli módon fejtik ki hatásukat az endogén ösztrogének az endometriumra a posztmenopauzában?
5. Hogyan működik a non-genomikus ERalpha/PI3K/Akt jelátvitel egészséges illetve patológiás elváltozást mutató endometriumban, illetve folyamatos kombinált menopauzális hormon terápia és tibobolon kezelés kapcsán?
6. Nagyon keveset tudunk arról a két alapvető sejtesemény, a proliferatio és a programozott sejthalál (apoptosis) közötti a balanszról, mely megfigyelhető a posztmenopauzális endometriumban. Apoptosis az a módja a sejthalálnak, mely során egyes sejtek elpusztulnak az élő szövetben, és ez a folyamat együtt a proliferációval, szabályozza számos hormonális hatás alatt álló szerv homeosztázisát. Magában a posztmenopauzális endometriumban az apoptotikus aktivitás alacsony (Morsi és mtsai 2000). A két folyamat közötti egyensúly felbomlásának következménye lehet egy esetleges hyperplasia melletti vérzészavar, illetve későbbi eredményeként az endometriális karcinogenezis. Végül arra kerestünk választ, hogy a posztmenopauzális endometriumban az ösztrogén genomikus és non-genomikus hatásának vizsgálatával egy későbbi proliferatív folyamat mellet kialakuló vérzészavar illetve az esetleg kialakuló endometrium karcinóma megjósolható-e?

## 4. Betegek és módszerek

### 4.1. Betegek

A vizsgálat céljára a PTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2005. március-2007 január között megjelent 124 posztmenopauzában lévő beteget választottunk. Az első csoportba (I. csoport) 50 posztmenopauzális vérzészavar miatt vizsgált beteg került. Kontrollként (II. csoport) a klinikánk beteganyagából 38 posztmenopauzában lévő páciens szerepelt, kiknél az előzményekben 1 éven belül semmiféle hüvelyi vérzés nem szerepelt. A hormon terápiaiban részesülő csoportba (III. csoport) a Menopauza Szakambulanciánkon hormonterápiában részesülő 36 beteg került, melyek közül 27 folyamatos kombinált kezelésben (1 v. 2 mg kristályos 17béta-ösztadiol/ 1 mg norethisteron-acetát) 9 beteg pedig, tibolon (2,5 mg/nap) medikációban részesült.

A tibolon, mesterséges molekula, mely szerkezetileg mind az ösztrogéntől, mind a szelektív ösztrogén-receptor modulátoroktól (SERM) egyaránt különbözik, és tőlük eltérően hatásmechanizmusában metabolitjai játszzák a kulcsszerepet. Úgy tűnik, hogy a tibolon és metabolitjai az ösztrogén, progesztogén és androgén-receptorokon mutatott agonista hatásaikon túl, az ösztadiol metabolizmusában részt vevő enzimek aktivitását is szabályozzák. Ez utóbbi hatások szövet-szelektív módon történnek, és előre meghatározzák, hogy egy adott szövet stimulált lesz, vagy hatás nélkül marad.

A tibolon 3-keto- $\Delta^5$ -10 szteroid struktúrája 17- $\alpha$ -etinil és 7- $\alpha$ -metil szubsztitúciókkal sajátos kémiai szerkezet, mely a fiziológiás ösztrogéntől és progeszterontól egyaránt megkülönbözteti. Szövet-szelektív ösztrogénhatásait annak köszönheti, hogy a szervezetben 3 aktív metabolitja alakul ki (3- $\alpha$ -OH-tibolon, 3- $\beta$ -OH-tibolon és  $\Delta^4$ -izomer), melyek közül a 3-as helyzetű ketocsoport protonálódásával létrejövő hidroxí-származékok felelősek elsősorban a szövet-szelektív ösztrogénhatásokért. Közülük a klasszikus ösztrogén-receptor aktiválásban az  $\alpha$ -felülmúlja a  $\beta$ -izomer hatékonyságát. A  $\Delta^4$ -izomer aktiválja a progeszteron-(a B típust jobban, mint az A-t) és androgén-receptorokat, viszont nincs hatással az ösztrogén-receptorokra.

### 4.2. Szérum hormon vizsgálat

A vizsgálatban lévő valamennyi betegnél szérum hormon vizsgálatra vért vettünk. A hormon vizsgálatok PTE ÁOK Labordiagnosztikai Intézetében történtek „two sites immunoluminometric assay” technikával (Byk-Sagtec Diagnostika, Dietzenbach, Germany) szérum FSH, ösztadiol és progeszteron szint meghatározására.

### 4.3. A transzvaginális 2D ultrahang vizsgálat kivitelezése

A transzvaginális UH vizsgálatot a szövettani mintavétel előtt vízszintes helyzetben üres hólyag mellett végeztük Kretz Voluson 730 típusú készülékkel (Kretz Technik AG., Zipf, Austria). A vaginális transducerral (5-8MHz) az uterust szagittális irányban pásztáztuk. Az endometrium vastagság mérését a standard kritériumoknak megfelelően az uterus longitudinális metszetében a középvonalban végeztük az endometrium és myometrium határok között (double-layer technika). Intrauterin folyadékgyülem esetén a folyadékréteg vastagságát levontuk.

#### 4.4. 3D volumetria

A 3D volumetriát ugyanezzel a típusú készülékkel szintén az uterus szagittális metszetében végeztük, a volumen számítás VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) szoftver segítségével történt.

A 3D ultrahang vizsgálat kezdete hasonló a 2D ultrahang vizsgálatához. A beavatkozás üres hólyag mellett kőmetsző helyzetben, 5-8MHz vaginális transducerrel történt. Az uterus szagittális metszetében egy ablak segítségével kiválasztottuk a vizsgálandó területet (ROI-region of interest). Elindítva az alkalmazást a mechanikus motor által vezérelve a vizsgálófej házában elhelyezett kristálysor végigpásztázza a vizsgált területet. Az így nyert adathalmazt a készülék azonnali hozzáférésű (RAM) memóriájában tárolja. A térfogatszámítás később, a memóriából visszahívott három ortogonális (egymásra merőleges) síkban ábrázolódo területek analízisével történik. A VOCAL szoftver segítségével az analízis során a multiplanaris képen coronalis síkban két caliper segítségével a rotáció tengelyét fixáltuk, majd 30°-ként rotálva a síkot manuálisan rajzoltuk körül az endometrium határát 6 különböző síkban, majd ezt követően a szoftver számította ki a volument.

A 3D volumetria jelentőségét az adja, hogy míg korábban, a hagyományos 2D technika alkalmazásával térfogatmérés csupán az ábrázolt terület kiszámolásán és a vizsgált objektum magasságának beszorzásán alapult és ezáltal ez a módszer jelentős hibaszázalékot rejtett, különösen szabálytalan alakú objektumok esetében, addig a 3D volumetria a számolást a vizsgált objektum körvonalainak szabadon követő, a formához jobban igazodó módon végzi.

#### 4.5. Endometrium vizsgálat

Az endometrium mintákat a PTE ÁOK Humán Etikai Bizottság engedélyével a következő módszerekkel nyertük:

1. Vérzészavar esetén diagnosztikus célból végzett dilatáció+curette során nyertünk endometrium szövetet. Recidiv vérzészavar miatt elvégzett hysterectomia során nyertünk továbbá méhnyálkahártyát olyan esetekben, kiknél az anamnézisben fél éven belüli szövettani vizsgálat történt, az endometrium rosszindulatú folyamatának kizárásával.
2. A kontrol csoportba egyrészt olyan betegeket választottunk, kiknél valamilyen benignus nőgyógyászati elváltozás (prolapsus, myoma, recidiv ovarialis cysta) miatt estek át hysterectomián. A kontrol csoport másik felébe olyan panaszmentes páciensek kerültek, kik hormonpótló kezelés céljából jelentkeztek Menopauza Szakambulanciánkon kivizsgálás céljából. Ezen esetekben a páciensek részletes felvilágosítását követően, azok beleegyezésével a rutin nőgyógyászati rákszűrés keretében endometrium biopsziát végeztünk.
3. Menopauzális hormon terápiaiban részesülő pácienseknél az évente elvégzett ellenőrző vizsgálat során végeztük el, a fenti kritériumokkal, az endometrium biopsziát. A biopsziákat valamennyi esetben ” Suresample” Wallace Endometrium Sampler Set-tel végeztük.

A hisztopatológiai vizsgálatok a PTE ÁOK Patológiai Intézetében történtek.

#### 4.6. Receptor vizsgálatok

Az ER $\alpha$ , Akt/protein kináz B (PKB) proteinek expresszióját, valamint aktivációjának mértékét Western blot technikával határoztuk meg.

A receptor vizsgálatokra az endometrium mintákat azonnal folyékony nitrogénbe helyeztük, és a feldolgozásra a PTE ÁOK Élettani Intézetébe szállítottuk.

Az endometrium mintákat a feldolgozáskor először Polytron homogenizátorral 4<sup>0</sup>C-on 2%-os nátrium-dodecil-szulfát (SDS), 10 mM Tris, 1mM nátrium-vanadát pufferben proteáz gátlók (2,5 $\mu$ g/ml aprotinin és 0,3mM) jelenlétében elhomogenizáltuk 100mg szövet/1 ml puffer arányban. A mintákat 5 percig forraltuk, majd 10 percig 10000 x g sebességgel lecentrifugáltuk. A sejt összfehérjéit tartalmazó felülúszóból mintát vettünk meghatározásra (Bio-Rad protein assay, Bio Rad Labs. LA, CA, USA). A maradék mintát elektroforézisre készítettük elő.

Elektroforézis és blotting után a transferált proteineket tartalmazó nitrocellulóz membránokat a primer antitestekkel anti-Akt (Sigma), anti-pSer473-Akt (Cell Signaling), anti-pSer167-ER (Cell Signaling), anti-ER (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) és anti-actin (Bio-Rad) kezeltük. Másodlagos antitestként HRP peroxidázzal konjugált anti-nyúl antitestet (Bio-Rad) használtunk. A blotokat előhívtuk majd kemilumineszcenciával (ECL, Pierce) vizualizáltuk. Loading kontrollként actin-t használtunk.

Ugyanazon szövet extraktum fehérjéit (10 $\mu$ g/minta) 10% SDS poliakrilamid mini-gélen elektroforetikus szeparáltuk, majd nitrocellulóz membránra vittük át. A membránokat 1 óráig blokkolást (foszfát-pufferolt sóoldat (PBS), 5% sovány tejpor, 0,1% Tween 20) és háromszori mosást követően a primer antitesttel inkubáltuk 2,5%-os sovány tejpor tartalmú PBS oldatban az éjszaka folyamán. Hogy meggyőződjünk a festett protein csíkok specificitásáról, ezért az első antitestet a membránnal való expozíciót megelőzően blokkoló peptidjeivel éjszaka előinkubáltuk. A blotokat tormaperoxidázzal konjugált másodlagos antitestekkel inkubáltuk szoba hőmérsékleten 1 óra hosszat. A jeleket ECL (Enhanced Chemiluminescence) eljárással (Amersham, IL, USA) vizualizáltuk. A kapott csíkok denzitását denzitometriás módszerrel határoztuk meg számítógépes program segítségével (UTHSCSA: Image Tool for Windows 2.00 University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA).

A Western blot analízist három alkalommal elvégeztük ugyanazon minta 3 egymástól független szöveti preparátumából.

#### 4.6. Statisztika

A hormon eredmények, az endometrium vastagság és volumen értékeket átlag $\pm$ SD formában határoztuk meg illetve amennyiben a szórás jelentős volt, megadtuk a szélső értékeket is. Statisztikai vizsgálatra Student-féle t próbát használtunk.

A receptor vizsgálati eredményeket átlag $\pm$ SD formában határoztuk meg amennyiben legalább 3 kísérlet hasonló eredményt adott. A csoport különbségeket variancia analízist (ANOVA) követő Student-Newman-Keul's multiple range test segítségével elemeztük. Az egyes vizsgálati csoportokhoz tartozó páciensek szövetmintái közti különbségek vizsgálatához páros t tesztet használtunk.

Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az eltérést  $p < 0,05$  esetén.

## 5. Vizsgálati eredmények

### 5.1. A betegek klinikai adatai

Az átlagéletkor, a menopauza időpontját, a menopauza hosszát illetően a posztmenopauzális vérzészavarral jelentkezők (I. csoport) illetve a kontrol csoport (II. csoport) között szignifikáns különbség találtunk. Hasonlóan különbség adódott a testsúly illetve a testsúly index (BMI  $\text{kg/m}^2$ ) vonatkozásában is. Nem találtunk szignifikáns különbséget azonban a korábbi graviditások és a korábbi szülések vonatkozásában. Ugyanezen különbségeket figyeltük meg, amennyiben a posztmenopauzális vérzészavarral jelentkezők (I. csoport) és a menopauzális hormon terápiaiban részesülő páciensek klinikai adatait hasonlítottuk össze.

Nem találtunk szignifikáns eltérést amennyiben a panaszmentes hormonkezelésben nem (II. csoport) és a hormonkezelésben részesülő (III. csoport) egyedek adatait hasonlítottuk össze (II. táblázat).

### II. táblázat

#### *A betegek klinikai adatai*

	I. csoport n=50	II. csoport n= 38	III. csoport n=36
Átlagéletkor (év)	63,8±7,6	56,3±5,5	56,6±5,8
Testsúly (kg)	84,8±12,6	72,6±9,8	70,9±8,8
Testsúly index (kg/m <sup>2</sup> )	31,3±4,3	25,1±5,2	27,0±4,8
Graviditások száma (n)	4,2±1,8	4,1±2,1	3,3±1,9
Szülések száma (n)	2,1±1,9	2,1±1,8	1,9±1,8
Menarche (év)	14,6±1,8	14,8±1,9	14,6±1,9
Menopauza kor (év)	53,1±3,1	50,2±2,5	49,7±3,9
Menopauza időtartama (év)	13,3±6,8	4,8±3,7	4,9±4,9
Hormompótlás időtartama (év)	-	-	4,2±2,1

## 5.2. Szérum hormon vizsgálatok eredményei

A szérum hormonvizsgálatok eredményei alapján az I. és a II. csoport eredményeit összehasonlítva szignifikánsan alacsonyabb átlag FSH és szignifikánsan magasabb átlag ösztadiol szintet mértünk az I. csoportban. A progeszteron szintek tekintetében az I. csoport átlag értéke magasabb volt, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak.

A panaszmentes betegcsoportokat összehasonlítva (II. csoport vs. III. csoport) a kezelésben nem részesült páciensek esetében szignifikánsan magasabb átlag FSH illetve alacsonyabb ösztadiol és progeszteron szinteket mértünk (III. táblázat).

### III. táblázat

#### *A szérum hormonszintek értékei*

Se hormon szintek	I. csoport n=50	II. csoport n= 38	III. csoport n=36
FSH(U/l)	58,40±25,38	78,17±44,50	58,9±39,91
Ösztadiol(pmól/l)	69,52±51,61	40,47±49,37	128,02±136,24
Progeszteron(nmol/l)	0,92±0,84	0,59±0,48	0,79±0,49

## 5.3. Endometrium paraméterek és a szövettani diagnózis összehasonlítása

Az átlag endometrium vastagság a I. csoportban szignifikánsan nagyobb volt az II. csoporthoz viszonyítva (10,4mm vs. 4,1 mm). A hormonpótló kezelésben részesültek esetében (III.csoport) az átlag endometrium vastagság 3,9 mm-nek adódott. Ez az átlag érték a kezelésben nem részesült csoporthoz viszonyítva bár kisebb volt, de a különbség nem volt szignifikáns (IV. táblázat).



IV. táblázat

*Az uterus nagyság, endometrium vastagság és a szövettani vizsgálat eredménye*

	I. csoport n=50	II. csoport n= 38	III. csoport n=36
Átlag uterus nagyság (cm)	7,66±3,4	6,81±2,1	6,75±2,0
Átlag endometrium vastagság (mm)	10,4(3,2-26)	4,1(1-16,5)	3,9 (1-7,3)
Szövettani vizsgálat eredménye			
Normal endometrium (n)			
Proliferatios endometrium	4	2	
Vérzélesen szétesett endometrium	5		
Inactív secretios endometrium		3	3
Irregularis secretio	2	4	10
Regresszív endometrium		8	8
Endometrium atrophia	3	9	15
Cysticus endometrium atrophia	4	8	
Endometrialis polyp	5	2	
Endometrium hyperplasia			
Hyperplasia simplex	9	2	
Hyperplasia glandularis cystica	3		
Atypusos hyperplasia	2		
Endometrium karcinóma	13		
Σ	50	38	36

Az uterus nagysága és az átlag endometrium vastagság értéke az I. csoportban szignifikánsan nagyobb volt a panaszmentes csoportokhoz (II. csoport ill. III. csoport) viszonyítva.

## V. táblázat

### *Az endometrium vastagság és az endometrium patológiák megoszlása*

Endometrium vastagság	Normal endometrium (n)	Benignus elváltozás (n)	Atypusos elváltozás (n)	Malignitás (n)
≤4mm	72	1		
4,1-8mm	10	13		
8,1-12mm		9	2	1
12,1-16mm		2		1
16,1-20mm				5
≥20mm				6
Σ	82	25	2	13

A transvaginalis ultrahangvizsgálatok eredményei azt igazolták, hogy 4,0 mm-nél vastagabb endometrium esetén az endometrialis hyperplasia, 8 mm felett pedig az atypusos hyperplasia illetve az endometrium karcinóma valószínűsége nő. 4mm vagy vékonyabb endometrium vastagság esetén beteganyagunkban 1 kivétellel negatív szövettani eredmény volt a diagnózis (V. táblázat). Vizsgálati anyagunkban 4 mm-es cut-off értéket használva az endometrium patológiák vonatkozásában a módszer szenzitivitása 98%-nak, specificitása 89%-nak adódott, pozitív prediktív érték 0,8, negatív prediktív érték pedig 0,98 volt. 8 mm-es cut-off értéket használva az endometrium kóros elváltozásainak vonatkozásában a módszer szenzitivitása és specificitása gyakorlatilag 100%-nak adódott, ugyanis beteganyagunkban ezen endometrium vastagság felett a kornak megfelelő atrofias endometriumot nem találtunk. 8mm-es endometrium vastagság alatt endometrium karcinómával saját beteganyagunkban nem talákoztunk. Endometrium karcinóma vonatkozásában 8mm-es cut-off érték esetén szenzitivitás ugyancsak 100%-nak, a módszer specificitása 50%-nak, pozitív prediktív érték 0,5, negatív prediktív érték 1-nek adódott.

5.4. A szövettani diagnózis és a mért szérumban hormonszintek közötti összefüggés vizsgálata kezelésben nem részesült csoportok között (I. csoport vs. II. csoport)

Az endogén ösztrogén szinteket vizsgálva beteganyagunkban szignifikáns viszonyt tudunk kimutatni az endometrium hyperplasia és karcinóma vonatkozásában (VI. táblázat).

VI. táblázat

*A szérum hormonszintek értékei a különböző endometrium elváltozásoknak megfelelően*

Se hormon szintek	Normal endometrium (n=52)	Endometrium polyp (n=7)	Endometrium hyperplasia (n=16)	Endometrium karcinóma (n=13)
FSH	67,22±37,36	66,13±8,95	67,75±44,03	59,79±28,97
Ösztradiol	57,03±54,05	52,81±4,14	97,87±74,02	62,71±56,13
Progeszteron	0,76±0,72	0,96±0,75	0,85±0,35	0,83±0,88

5.5. 3D volumetria eredményei

3D ultrahangvizsgálat segítségével elvégzett volumetria során a vérzészavar miatt vizsgált betegcsoportban szignifikáns nagyobb volumeneket mértünk a hormon kezelésben részesülő és nem részesülő panaszmentes csoport átlag értékeihez viszonyítva. A panaszmentes kezelésben nem részesülő és a hormon terápiában részesülő csoportot összehasonlítva szignifikáns különbséget nem találtunk az endometrium térfogat tekintetében. A III. csoporton belül a hormonkezelések típusát figyelembe véve a folyamatos kombinált kezelésben részesülők esetében csekély mértékben nagyobb volument mértünk, mint a tibolon kezelésben részesülteknél (VII. táblázat).

VII. táblázat

*Az átlag endometrium volumen értékei a vizsgált betegcsoportokban*

	I.csoport n=50	II.csoport n= 38	III.csoport n=36	
			folyamatos kombinált kezelés n=27	tibolon n=9
Átlag endometrium volumen (cm <sup>3</sup> )	10,6±16,5 (5,6-66,2)	2,6±3,4 (1,7-10,1)	2,4±1,5 (1,3-3,2)	2,3±1,4 (0,9-2,5)

### VIII. táblázat

*Az átlag endometrium volumen értékek a különböző endometrium elváltozásoknak megfelelően*

Szövettani vizsgálat eredménye	Átlag endometrium volumen (cm <sup>3</sup> )
<b>Normal endometrium (n=82)</b>	1,9(0,9-2,4)
<b>Endometrialis polyp (n=7)</b>	6,8(7,8-9,6)
<b>Endometrium hyperplasia (n=20)</b>	8,5(5,8-14,1)
<b>Endometrium karcinóma (n=13)</b>	19,4(12,1-66,2)

Az átlag endometrium volumen az endometrium patológiás elváltozásaiban szignifikánsan nagyobbak bizonyult, mint a negatív szövettani eredménnyel rendelkezők esetében.

Beteganyagunkban 12,1 cm<sup>3</sup>-nél találtuk az endometrium karcinoma cut-off-ját volumetriás mérés során, ez alatti volumenek esetén malignitással nem talákoztunk. Az endometrium karcinóma vonatkozásában a fenti cut-off értéket tekintve a vizsgálat szenzitivitása 100%, specificitása 94% volt. A pozitív prediktív érték 0,68-nak, a negatív prediktív érték 1-nek adódott. Egyéb endometrium patológiák vonatkozásában a módszer szenzitivitása, a fenti cut-off értéket figyelembe véve csak 47,5%, specificitása azonban 100% volt. Pozitív prediktív érték 1, a negatív prediktív érték 0,79 volt.

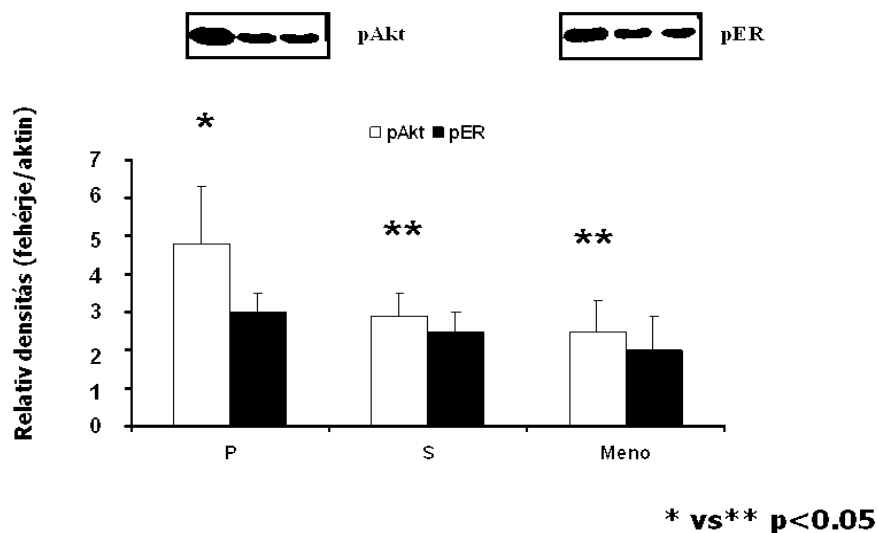
#### 5.6. A receptor vizsgálatok eredményei

Az ERalpha expresszióját vizsgálva azt találtuk, hogy a menstruációs ciklus proliferációs szakában színje magasabb, mint a szekréciós fázisban. A posztmenopauzában a receptor expressziójának mértéke hasonló a szekréciós fázisban mért értékekhez, azonban az egyes pácienseket tekintve szintje jelentős variabilitást mutatott. A magas endogén ösztrogén szintek esetén a ERalpha expressziója is nőtt, azonban statisztikailag igazolt szignifikáns különbséget igazolni nem sikerült.

A pAkt expresszióját szignifikánsan magasabbnak találtuk a menstruációs ciklus proliferatív fázisában (P), mint a ciklus szekréciós fázisában (S), valamint posztmenopauzában (Meno). A pER-ral kapcsolatban hasonló szignifikanciát nem találtunk.

1. ábra

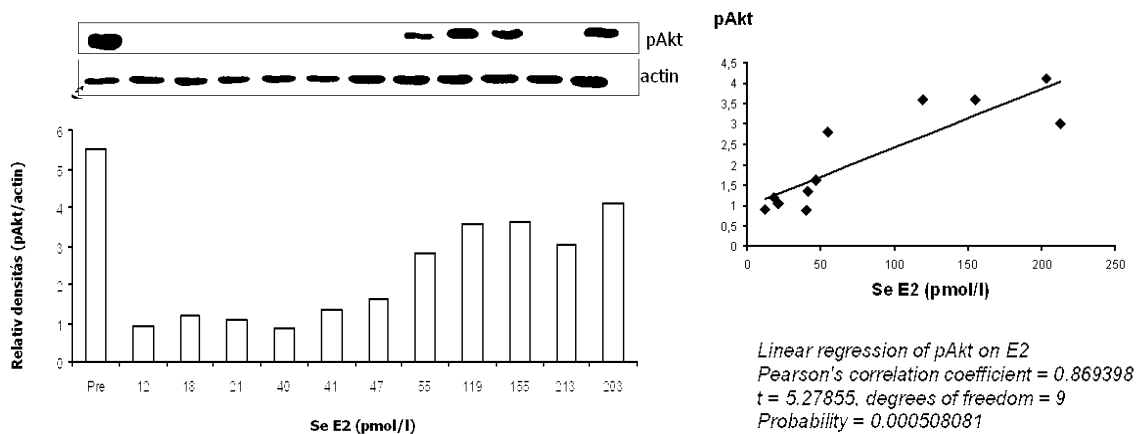
*A pAkt és a pERalfa változásai humán endometriumban a menstruációs ciklus alatt és posztmenopauzában*



Amennyiben szérumban ösztadiol (Se E<sub>2</sub>) függvényében vizsgáltuk a pAkt expresszió relatív densitását, megállapítottuk, hogy a pAkt változásai korrelálnak a szérumban ösztadiol szint változásaival.

2. ábra

*A pAkt expresszió változása a posztmenopauzális endometriumban*

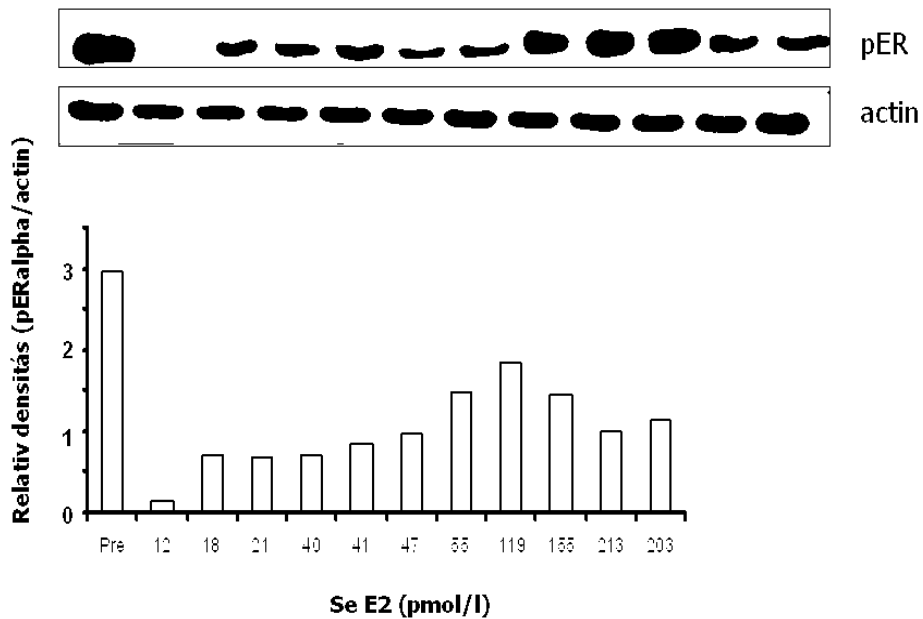


A

A szérumban az ösztrogén szint emelkedésével a pERalfa expressziója is nő. Azonban azt tapasztaltuk, hogy 130 pmol/l fölötti Se E2 szint esetén a pERalfa relatív denzitása csökkent.

3. ábra

*A pER expresszió változásai a posztmenopauzális endometriumban*

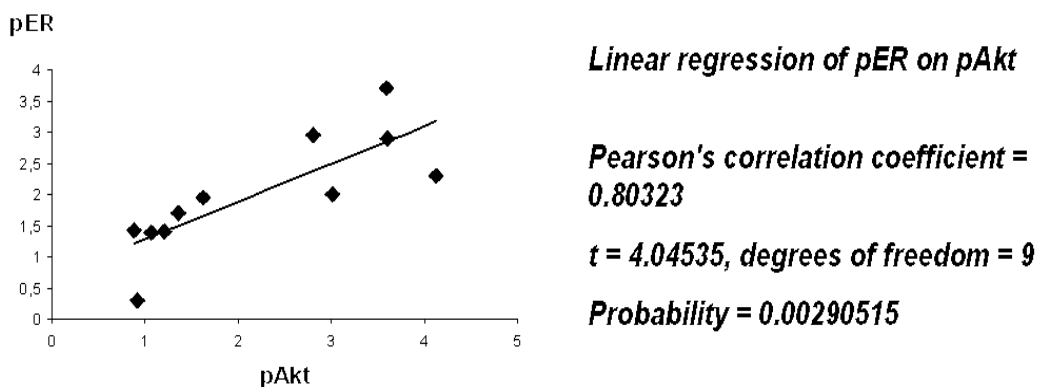


A pAkt és a pERalfa expressziója párhuzamosan változott a vizsgált mintákban. Mind a pAkt mind a pERalfa expressziójának változása nőtt a magas endogén szérumban az ösztrogén szintekkel rendelkező páciensek esetében (2. és 3. ábra). Alacsony szérumban az ösztrogén szint esetén mind a pAkt mind a pERalfa szintje a kimutathatóság határán volt.

Ugyancsak megfigyeltük, hogy a pERalfa és a pAkt változásaiban korreláció igazolható.

4. ábra

*A pAkt és a pERalfa expresszió változásai a posztmenopauzális endometriumban*



A menopauzális hormon terápiaiban (MHT) részesülők esetében a pAkt expressziója szignifikánsan magasabb volt, mint akik hormonkezelésben nem részesültek. A pERalfa expressziót tekintetében szintén magasabb értékeket mértünk a hormonkezelt csoportban a kezeletlen páciensek értékeihez képest, a ERalfa szintek tekintetében azonban különbséget nem találtuk a kezelt és a kezeletlen páciensek között.

A különböző endometrium szövettani típusok és a pERalfa valamint pAkt expresszió változásait vizsgálva azt találtuk, hogy proliferatív típusú elváltoásokban egyértelműen fokozott aktiváció jelei figyelhetők meg a kontrol csoporthoz viszonyítva, azonban statisztikailag igazolt összefüggést nem sikerült kimutatni a benignus illetve malignus szövettani elváltozások összehasonlítása során.

## **6. Megbeszélés**

Posztmenopauzában az endometrium normál esetben egészen vékony, mikroszkóposan pedig atrófiásnak tűnik. Mégis ez az állapot potenciálisan magában hordozhat olyan patológiás elváltozások lehetőségét, mint pl. az endometrium karcinoma, mely az egyik leggyakoribb nőgyógyászati rosszindulatú megbetegedés. A kiegyensúlyozatlan ösztrogén hatás markáns elváltozásokat idéz elő a méhnyálkahártyán mind mikroszkóposan, mind makroszkóposan. Fokozódik a nukleáris aktivitás, nő a mitózisok száma, fokozódik továbbá az epithel sejtekben ösztrogén receptorok száma is (Gurpide és mtsai 1977). A proliferáció eredményeként az endometrium megvastagodik, endometrium hyperplasia alakul ki, mely vérszavart eredményezhet. A hyperplasia pedig az endometrium karcinóma precursor stádiuma lehet. Az excesszív ösztrogén forrása endogén eredetű (szteroid prekursorok perifériás enzimatikus konverziója) vagy exogén is lehet (menopauzális hormon terápia). A kórfolyamat közel 80%-a a posztmenopauzában alakul ki (Peterson és mtsai 1968). Az endometrium karcinóma gyógyulási esélyét jelentősen befolyásolja az a tényező, hogy milyen korai stádiumban kerül diagnosztizálásra. A korai, panaszmentes stádiumú esetek maximális eséllyel számíthatnak teljes gyógyulásra. Költséghatékony és megbízható egyszerű szűrő módszer, mint a cervix elváltozások szűrése kenetvizsgálat során, sajnos nem áll rendelkezésre. Az endometrium elváltozások diagnosztikájában még napjainkban is leggyakrabban alkalmazott invazív diagnosztikus módszer a dilatáció és curette, annak ellenére, hogy az irodalmi adatok szerint a fals negatív eredmények aránya a 10%-ot is elérheti (MacKenzie és mtsai 1978) másrésről ilyen esetekben elvégzett curettage során akár 60% is lehet azon esetek száma, ahol a cavum több, mint feléből mintavétel nem is történik (Stock és mtsai 1975). A transvaginális ultrahang technika elterjedésével lehetővé vált az endometrium non-invasív vizsgálata. Számos tanulmány próbált meg összefüggést találni az endometrium vastagság és patológia vonatkozásában, hogy elkerülhetővé váljanak a felesleges invazív beavatkozások. Egy észak-európai multicentrikus tanulmányban 4 mm-es cut-off értéket használva 1168 posztmenopauzális vérszavarban szenvedő beteg kapcsán az endometrium patológiák vonatkozásában a szenzitivitás közel 99%-os volt (Karlsson és mtsai 1995). 4 mm-nél vékonyabb endometrium vastagság esetén, a fenti tanulmányban, patológiás elváltozás esélye mindössze 5% volt, ugyanakkor pontos mérést az esetek 2,8%-ban sajnos nem sikerült kivitelezni. Érdekes tanulmányukban Kufahl és mtsai szintén 4 mm-es cut-off értéket használva az endometrium karcinóma vonatkozásában a módszer szenzitivitását 90,3%-nak, specificitását 24,5%-nak találták (Kufahl és mtsai 1997). Az irodalmi adatokat áttekintve az az endometrium vastagság (cut-off), mely alatt a szerzők invazív vizsgálatot nem tartanak mindenáron szükségesnek elég tág határok között (4-8mm) változik a különböző tanulmányokban. Ennek az az oka, hogy minél kisebb cut-off értéket határozzunk meg, bár a módszer szenzitivitása nő, azonban sajnos nő a fals pozitív esetek száma is. Ugyanakkor számos tanulmány számolt be olyan malignus minimal invazív elváltozásokról, melyek az ultrahangos endometrium vastagság mérés során 4mm alatti értékeket adtak, azonban ennek esélye jóval 5% alatt van (Fleischer és mtsai 1986, Dorum és mtsai 1993). Mégis a témával foglalkozó legszigorúbb kritériumok alapján végzett meta-analízis (Gupta és mtsai 2002) adatai alapján a 4mm cut-off érték a legszigorúbb elvárásoknak is megfelel, bár ilyenkor törvényszerűen sok az álpozitív esetek aránya. Amennyiben a fenti kritériumokat alkalmaztuk, beteganyagunkban a szenzitivitás 98% illetve a specificitás 92% volt panaszmentes páciensek



esetében az endometrium patológiák vonatkozásában. Saját beteganyagunkban a mindennapos gyakorlatban elfogadott 8 mm cut-off értéket használva a malignitás gyakorlatilag kizárható volt. Tapasztalt vizsgáló esetén a transvaginális endometrium vastagság mérés használható, egyszerű, non-invasív módszer az endometrium patológiák előszűrésében.

A 3D ultrahang technika bevezetésével lehetővé vált az endometrium volumen precíz, reprodukálható mérése. Riccabona a módszer validitását és reprodukálhatóságát vizsgálták és arra a megállapításra jutott, hogy míg a 3D volumetria során a hibaszázalék  $6,4\pm 4,4\%$ , ugyanez a 2D technika esetén  $12,6\pm 8,7\%$  (Riccabona és mtsai 1996). A technika alkalmas lehet panaszmentes betegekben az endometrium karcinoma korai kimutatására (Gruboeck és mtsai 1996). Beteganyagunkban  $12,1 \text{ cm}^3$  cut-off értéket használva a szenzitivitás 100%, a specificitás 94% volt. Bár maga az eljárás időigénye miatt rutin szűrésre nem alkalmas, de rizikó pácienseknél illetve suspect endometrium vastagság esetén kiegészítő diagnosztikus lehetőségként szóba jöhet.

A posztmenopauzális vérzés problémája napjainkban is jelentős feladatot jelent a mindennapi nőgyógyászati gyakorlatban, azonban a háttérben álló sejtszinten zajló folyamatokról még keveset tudunk. A posztmenopauzális endometriumban szövettanilag az atrófia jelei figyelhetők meg, megszűnik a funkcionális réteg, az endometriális mirigyek elvesztik kanyargós jellegüket, gyakran cystikus formájúak és a stróma fibrózussá válik. Mégis számos közlemény arról számol be, hogy az atrófiás endometrium egy része gyenge proliferatív aktivitást mutathat még évekkel az utolsó menstruáció után is (Buckley és mtsai 2002, Archer és mtsai 1991, Korhonem és mtsai 1997). Ezt az aktivitást nyilvánvalóan az alacsony szintű, de folyamatos endogén ösztrogén hatás tartja fenn. A folyamatos ösztrogén hatás azonban ineffektív lenne, ha nem működnének a genomikus és non-genomikus jelátviteli rendszerek.

Vizsgálataink egyértelműen egyértelműen igazolják, hogy az ösztrogén genomikus és non-genomikus jelátviteli rendszerei human posztmenopauzális endometriumban is aktívak. Az ösztrogén az endometriumban számos membrán és cytoplazmatikus kináz kaszkád rendszer képes aktiválni, beleértve a foszfatidilinositol 3-foszfát (PI3K/Akt) rendszert (Yoshino és mtsai 2003), mely kulcsszerepet játszik a sejtproliferáció- apoptózis egyensúly fentartásában. Maga az aktiváció dóziszfüggő (Guo és mtsai 2006). Ennek a balansznak a felborulása szerepet játszhat malignus folyamatok elindításában is. Másrészt a kaszkád blokkolása effektív utat jelenthet akár a tumor gyógyításában is, különösképpen az ER negatív, endokrin kezelésre nem reagáló esetekben. Ugyancsak új lehetőségek nyílhatnak a PI3K/Akt szignalizációban negatív regulátorként viselkedő PTEN protein szerepének további tanulmányozásával. Így a non-genomikus jelátviteli rendszer részletesebb megismerésével új terápiás stratégiák nyílhatnak az elkövetkező években az endometrium karcinóma megelőzésében és kezelésében is.

## **7. Következtetések. Az eredmények gyakorlati hasznosítása**

1. Posztmenopauzális vérzészvarban szenvedő betegek esetében szignifikánsan magasabb szérum ösztadiol szint mérhető a panaszmentes posztmenopauzális páciensek értékeihez viszonyítva. A fenti megállapítás hangsúlyozza azt a tényt, hogy az endogén ösztrogén szint változása, amit számos faktor befolyásolhat, hatással van az endometrium proliferatív változásaira posztmenopauzában is. A folyamatos kiegyensúlyozatlan ösztrogén hatás endometrium hyperplasiat okozhat, illetve ennek talaján endometrium karcinóma jöhet létre, ezért fontos lehet a rizikócsoporthoz (30%-ot meghaladó testsúlyfelesleg, anamnézisben endometrium hyperplasia, hormonpótló kezelés, tamoxifen terápia) rendszeres szűrése az endometrium karcinóma vonatkozásában.
2. A transzvaginális ultrahang vizsgálat esetén mért endometrium vastagság biomarker az ösztrogén hatás tekintetében és mérése alkalmas az endometrium proliferációs aktivitásának vizsgálatára. Az endometrium vastagság jól korrelált a kóros endometrium leletekkel. 4 mm-es cut-off értéket használva beteganyagunkban csak 1 esetben észleltük endometrium hyperplasiat, azonban ilyen szigorú kritérium mellett nyilvánvalóan nő a fals pozitív esetek száma is. Endometrium karcinómát 8mm endometrium vastagság alatt nem találtunk, bár minden esetünk vérzészavar miatt került kivizsgálásra. A transzvaginális ultrahang vizsgálat alkalmas arra, hogy az endometrium patológiás elváltozásainak döntő részére felhívja a figyelmet panaszmentes esetekben is, és a suspect leletek célzott szövettani vizsgálatával pontos diagnózishoz juthatunk.
3. A 3D volumetria alkalmas posztmenopauzában az endometrium patológiák felismerésére, a két dimenziós vizsgálat eredményeihez képest pontosabb kalkulációt tesz lehetővé. A mérés eszköz és időigényes volta miatt rutin vizsgálatra nem alkalmas, de mindenképpen segíthet a suspect esetek differenciáldiagnózisában.
4. A receptor vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az ösztrogének genomikus és non-genomikus hatásai human endometriumban a posztmenopauzában is aktívak.
5. Az endogén ösztadiol szint emelkedésével az ERalpha és az Akt aktivációja fokozódik, mely sejteti az ösztadiol fontos szerepét az Akt aktivációjában. A előbbi mechanizmus az ERalpha foszforilációját is eredményezi, és ezáltal az endometrium sejtek mitogén aktivitása fokozódik. Az ERalpha és az Akt változásaiban megfigyelhető korreláció a közös kapcsolatot igazolja regulációjukban.
6. Eredményeink arra utalnak, hogy MHT (folyamatos ösztrogén- progeszteron kombináció) hatására az Akt és az ER foszforilációja, azaz aktivitása fokozódik. Rutin nőgyógyászati vizsgálat keretében vett endometrium biopsiás mintában az ösztrogén non-genomikus hatásának további vizsgálatával talán lehetőség lenne egy későbbi kóros proliferatív folyamat prognosztizálására is.

## **8. Köszönetnyilvánítás**

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Vértes Marietta témavezetőmnek, aki munkámat lehetővé tette, valamint kiemelkedő szakmai tanácsokkal látott el.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Szabó Istvánnak, aki tanácsaival, bírálataival és a vizsgálati feltételek biztosításával segítségemre volt.

Ugyancsak köszönetet szeretnék mondani az Élettani Intézet, Izotóp Laboratórium minden munkatársának, akik fáradhatatlan, tevőleges segítsége nélkül értekezéseim eredményeinek jelentős része nem jöhetett volna létre.

Köszönetemet fejezem ki mindazon kollégáimnak, akik munkájukkal valamilyen módon segítettek.

Külön szeretném megköszönni feleségemnek és gyermekeimnek megértő türelmüket, segítő támogatásukat, akik minden feltételt biztosítottak számomra disszertációm elkészítéséhez.

## **9. Felhasznált irodalom**

1. Abouized H, Reginald PW. Postmenopausal bleeding on hormone replacement therapy: review of the current referral guidelines. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004 Nov Vol.24, No 8, 920-1
2. Alcazar JL, Merce LT, Manero MG, Bau S, Lopez-Garcia G. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal 3-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: an interobserver reproducibility study. *J Ultrasound Med.* 2005 Aug;24(8):1091-98
3. Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wilborn WW. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;196:317-22
4. Bakour H S, Dwarakanath LS, Khan KS, Newton JR, Gupta JK. The diagnostic accuracy of ultrasound scan in predicting endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:447-51
5. Beato M, Sanchez-Pacheco A. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. *Endocrine Reviews* 1996;17 587–609.
6. Beato M. Chromatin structure and the regulation of gene expression: remodeling at the MMTV promoter. *J Mol Med* 1996;74: 711–724
7. Bellacosa A, Testa JR, Staal SP, Tsichlis PN: A retroviral oncogene, akt encoding a serine-threonine kinase containing an SH2-like region. *Science* 1991;254:274-77
8. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001;5(411):355-365
9. Buckley CH, Fox H, eds. *Biopsy pathology of the endometrium.* 2nd ed. London: Arnold, 2002.
10. Burger HG. Inhibin. *Reprod Med Rev* 1992; 1: 1-20
11. Büyüç E, Durmusoglu F, Erenus M, Karakoc B. Endometrial disease diagnosed by transvaginal ultrasound and dilatation and curettage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78:419-22
12. Chambliss KL, Yuhanna IS, Anderson RG, Mendelsohn ME, Shaul PW. ERbeta has nongenomic action in caveolae. *Mol Endocrinol.* 2002 May;16(5):938-46
13. Chang LC, Wang JP. Signal transduction pathways for activation of extracellular signal-regulated kinase by arachidonic acid in rat neutrophils. *J Leukoc Biol.* 2001 Apr;69(4):659-65
14. Clark JH, Schrader WT, O'Malley BW. Mechanism of action of steroid hormones. *Textbook of Endocrinology.* Saunders, New York, 1992, 35-90
15. Conoscenti G, Meir YF, Fischer-Tamaro L, Maieron A, Natale R, D'Ottavio G, Rustico M, Mandruzzato G. Endometrial assessment by transvaginal sonography and histological findings after D & C in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Aug;6(2):108-15
16. Couse JF, Korach KS: Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev.* 1999; 20: 358-417
17. Couse JF, Hewitt SC, Bunch DO, Sar M, Walker VR, Davis BJ, Korach, KS. Postnatal sex reversal of the ovaries in mice lacking estrogen receptors alpha and beta. *Science* 1999; 286: 2328-31
18. Curcic A, Segedi D, Belopavlovic Z, Petrovic D. Transvaginal sonography of the postmenopausal endometrium. *Med Pregl.* 2000 Jan-Febr;53(1-2):59-63

19. Dahmoun M, Odmark IS, Risberg B, Karlsson MG, Pavlenko T, Backstrom T. Apoptosis, proliferation, and sex steroid receptor in postmenopausal endometrium before and during HRT. *Maturitas* 2004 Oct 15;49(2): 114-23
20. Deligdisch L. Effects of hormone therapy on the endometrium. *Mod Pathol* 1993;6(1):94-106
21. Dery MC, Leblanc V, Shooner C, Asselin E. Regulation of Akt expression and phosphorylation by 17 $\beta$ -estradiol in the rat uterus during estrous cycle. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003;1(47):1-13
22. Dorum A, Kristensen GB, Langebrenne A, Sornes T, Skaar O. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with endometrial bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72(2):116-9
23. Enmark E, Peltto-Huikko M, Grandien K. Human estrogen receptor  $\beta$  gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;82:4258-65
24. Fleischer AC, Kalameris GC, Machin JE, Entmann SS, James AE. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1986;5:445-52
25. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, Gonzalez-Baron M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(2):193-204
26. Gio RX, Wei LH, Tu Z, Sun PM, Wang JL, Zhao D, Li XP, Tang JM. 17  $\beta$ -estradiol activates PI3K/Akt signaling pathway by estrogen receptor(ER)-dependent and ER-independent mechanism in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;99(1):9-18
27. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:340-52
28. Gruboeck K, Jurkovic D, Lawton F, Savvas M, Taylor A, Campbell S. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Oct;8(4):272-6
29. Gruber DM, Huber JC. Tissue specificity: the clinical importance of steroid metabolites in hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001;37:151-57
30. Gorodeski GI, Bahary CM. Expression of estradiol and progesterone receptors by histologically normal endometria of women with postmenopausal bleeding. *J Endocrinol Invest* 1991;14:537-42
31. Gull B, Carlsson S, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy ? *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Mar;182(3):509-15
32. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilatation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:401-08
33. Guo RX, Wei LH, Tu Z, Sun PM, Wang JL, Zhao D, Li-XP, Tang JM. 17 $\beta$ -Estradiol activates PI3K/Akt signaling pathway by estrogen receptor (ER)-dependent and ER-independent mechanisms in endometrial cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2005 April;99(1):9-18
34. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Sep;81(9):799-816

35. Gurbide E, Tseng L, Gusberg SB. Estrogen metabolism in normal and neoplastic endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:809
36. Guo RX, Wei LH, Tu Z, Sun PM, Wang JL, Zhao D, Li XP, Tang JM. 17 beta-estradiol activates PI3K/Akt signaling pathway by estrogen receptor (ER)-dependent and ER-independent mechanisms in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006 Apr;99(1):9-18
37. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Rec. Prog. Horm. Res.* 1962;18:387-414
38. Jurkovic D. Three-dimensional ultrasound in gynecology: a critical evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:109-17
39. Kallen CB, Billheimer JT, Summers SA. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) is a sterol transfer protein. *J Bio Chem* 1998; 273:2685-88
40. Karlsson B, Grandberg S, Wikland M, Ylöstalo P, TorvidK, Marsal K. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding- A Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-94
41. Kayisli OG, Kayisli UA, Luleci G, Arici A. In vitro and in vivo regulation of Akt activation in human endometrial cells is estrogen dependent. *Biology of Reproduction* 2004;71:714-21
42. Kingston RE, Narlikar GJ. ATP-dependent remodeling and acetylation as regulators of chromatin fluidity. *Genes Dev.* 1999 Sep 15;13(18):2339-52.
43. Korhonen MO, Symons JP, Hyde BM. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 Study). *Am J Gynecol* 1997;176:377-80
44. Kufahl J, Pedersen I, Sindberg Eriksen P, Helkjaer LG, Jensen KL, de Nully O. Transvaginal ultrasound, endometrial cytology sampled by Gynoscann and histology obtained by Uterine Explora Curette compared to the histology of the uterine specimen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(8):790-96
45. Lamb J, Ladha MH, McMahon C, Sutherland RL, Ewen ME. Regulation of the Functional Interaction between Cyclin D1 and the Estrogen Receptor. *Molecular and Cellular Biology* 2000 Dec; 20:8667-75,
46. Le Mellay V, Grosse B, Lieberherr M. Phospholipase C beta and membrane action of calcitriol and estradiol. *J Biol Chem.* 1997 May 2;272(18):11902-7
47. Lobo RA, Archer DF, Ettinger B, Gambrell RD, Liu JH, Sitruk-Ware R, Stanczyk FZ, Wagner JD. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2003;10(2): 113-19
48. MacKenzie IZ, Bibby JG. Critical assessment of dilatation and curettage in 1029 women. *Lancet.* 1978 Sep 9;2(8089):566-8
49. Melcangi RC, Martini L, Magnaghi V. Actions of progesterone and its 5alpha-reduced metabolites on the major proteins of the myelin of the peripheral nervous system. *Steroids* 2003 Nov ;68 (10-13):825-9
50. Migliaccio A, Di Domenico M, Castoria G, de Falco A, Contempo P, Nola E, and Auricchio F. Tyrosine kinase/p21ras/MAPkinase pathway activation by estradiol-receptor complex in MCF-7 cells. *EMBO J.* 1996;15: 1292–1300
51. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 2004 Dec;96(24):1856-65

52. Moggs JG, Orphanides G. Estrogen receptors: orchestrators of pleiotropic cellular responses. *EMBO reports*. 2001;21(91):775-81
53. Morsi HM, Leers MP, Nap M, Bjorklund V V, El Kabarity H, Jaeger W. Apoptosis and anti-apoptosis in oestrogen-receptor negative endometrial cancer cells in response to anastrozole, 4-hydroxytamoxifen and medroxyprogesterone acetate. *Eur J Cancer*. 2000 Sep;36 Suppl 4:112-3
54. Mortakis AE, Mavrelou K. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial abnormalities. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1997 Aug;4(4):449-52
55. Ohno Y, Hosokawa K, Tamura T, Fujimoto Y, Kawashima M, Koishi K, Okada H. Endometrial oestrogen and progesterone receptors and their relationship to sonographic endometrial appearance. *Molecular Human Reproduction* 1995;3(10):708-11
56. Orphanides G, Reinberg D. RNA polymerase II elongation through chromatin. *Nature*. 2000 Sep 28;407(6803):471-5.
57. Orphanides G, Reinberg D. A unified theory of gene expression. *Cell* 2002 Feb 22;108(4):439-51.
58. Paraskevaidis E, Papdimitriou D, Kalantariodu SN, Pappa L, Malamou-Mitsi V, Zikopoulos K, Kazantzis E, Lolis ED, Agnantis NJ. Screening transvaginal uterine ultrasonography for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *Anticancer Res*. 2002;22(4):2517-20
59. Pearson LL, Castle BE, Kehry MR. CD40-mediated signaling in monocytic cells: up-regulation of tumor necrosis factor receptor-associated factor mRNAs and activation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Int Immunol*. 2001 Mar;13(3):273-83
60. Peterson EP. Endometrial carcinoma in young women. A clinical profile. *Obstet Gynecol*. 1968 May;31(5):702-7
61. Phillip H, Dacosta V, Fletcher H, Kulkarni S, Reid M. Correlation between transvaginal ultrasound measured endometrial thickness and histopathological findings in Afro-Caribbean Jamaican women with postmenopausal bleeding. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004 Aug Vol.24, No 5, 569-72
62. Pietras RJ, Szego CM. Specific binding sites for oestrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cells. *Nature* 1977;265:69-72.
63. Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:69-75
64. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH. Three dimensional ultrasound. Accuracy of distance and volume measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:588-91
65. Seval Y, Cakman H, Kayisli UA, Arici A. Estrogen mediated regulation of p38 mitogen-activated protein kinase in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2349-57
66. Simoncini T, Genazzani AR. Non-genomic actions of steroid hormones. *European Journal of Endocrinology*. 2003;148:281-92
67. Simoncini T, Genazzani AR, De Caterina R. Towards a molecular understanding of the atheroprotective effects of estrogens: a review of estrogen effects on endothelial activation. *Ital Heart J*. 2000 Feb;1(2):104-7
68. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature*. 2000 Sep 28;407(6803):538-41

69. Sit ASY, Modugno F, Hill LM, Martin J, Weissfeld JL. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness as a biomarker for estrogen exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(9):1459-65
70. Sivridis E, Giantromanolaki A. Proliferative activity in postmenopausal endometrium: the lurking potential for giving rise to an endometrial adenocarcinoma. *Journal of Clinical Pathology* 2004;57:840-44
71. Smith P, Bakos O, Heimer G, Ulmsten U. Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(7-8):591-4
72. Soutoglou E, Katrakili N, Talianidis I. Acetylation regulates transcription factor activity at multiple levels. *Mol Cell* 2000;5: 745–51
73. Speroff L. A clinical understanding of the estrogen receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;900:26-39.
74. Srivastava RK, Srivastava AR, Seth P, Agrawal S, Cho-Chung YS. Growth arrest and induction of apoptosis in breast cancer cells by antisense depletion of protein kinase A-RI alpha subunit: p53-independent mechanism of action. *Mol Cell Biochem.* 1999 May;195(1-2):25-36
75. Stachowitz N, Czekierdowski A, Danilos J, Kotarski J. Three dimensional sonography in the endometrial measurement in women with postmenopausal irregular uterine bleeding. *Ginekol Pol* 2002 Nov;73(11):970-5
76. Stock R, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;54:537-41
77. Tang M, Abplanalp W, Subbiah MT. Association of estrogens with human plasma lipoproteins: studies using estradiol-17beta and its hydrophobic derivative. *J Lab Clin Med* 1997;129:447-52
78. Tapash KS, Saad AKS, Biss J, Thakare H, Williams S, Farrell T, Calvert J. The validity of transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness: a comparison of ultrasound measurement with direct anatomical measurement. *BJOG* 2004 Dec Vol.111:1419-24
79. Tonks NK, Myers MP.: Structural Assets of a Tumor Suppressor. *Science* 1999;286:2096-97
80. Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, Yamamoto K, Hidaka A, Umesaki N, Ogita S. Differences between Occidental and Oriental postmenopausal women in cutoff level of endometrial thickness for endometrial cancer screening by vaginal scan. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 May;172(5):1494-95
81. Valverde MA, Rojas P, Amigo J, Cosmelli D, Orio P, Bahamonde MI, Mann GE, Vergara C, Latorre R. Acute activation of Maxi-K channels (hSlo) by estradiol binding to the beta subunit. *Science.* 1999 Sep 17;285(5435):1929-31
82. Watters JJ, Campbell JS, Cunningham MJ, Krebs EG, Dorsa DM. Rapid membrane effects of steroids in neuroblastoma cells: effects of estrogen on mitogen activated protein kinase signalling cascade and c-fos immediate early gene transcription. *Endocrinology.* 1997 Sep;138(9):4030-3
83. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rösch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;(12):265-70
84. Yaman C, Ebner T, Jesacher K, Obermayr G, Pölcz W, Tews G. Reproducibility of three-dimensional ultrasound endometrial volume measurements in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:282-86
85. Yoshino O, Osuga Y, Hirota Y, Koga K, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Akt as a possible intracellular mediator for decidualization in human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod* 2003 9:265-69



## **10. Publikációs jegyzék**

### **10.1. A témakörben megjelent közlemények jegyzéke**

**Wilhelm F.**, Bay Cs., Schunk E., Werling J., Gőcze P., Szabó I.:  
Vaginalis ultrahang vizsgálat értéke postmenopausalis hormonpótló kezelés mellett fellépő  
vérzészavarokban  
Magyar Menopausa Társaság III. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, 1999, június 10-12,  
Absztrakt kötet pp 75

Vizer M, Arany A, **Wilhelm F**, Szabó I.:  
A 3D ultrahang technika napjaink szülészetiében. A Magyar Nőorvos Társaság Dél-Nyugat  
Magyarországi Szekciójának V. Kongresszusa, Abstract p.: 29, Nagykanizsa-Zalakaros, 2003.  
szeptember 26-27.

**F. Wilhelm**, K. A. Kovács, Cs. Menyhárt, M. Vértes, P. M. Gőcze, I. Szabó: Changes in  
nongenomic estradiol action in human postmenopausal endometrium  
Gynecological Endocrinology 2006; Vol. 22 Suppl. Number 1, 215  
IF: 0,995

**F. Wilhelm**, K. A. Kovács, Cs. Menyhárt, M. Vértes, P. M. Gőcze, I. Szabó: Phosphorylation  
of estradiol receptor alpha in human postmenopausal endometrium  
Gynecological Endocrinology 2008; Vol. 24 Suppl. Number 1, 199  
IF: 1,359

**F. Wilhelm**, K.A. Kovacs, F. Lengyel , Cs Menyhart , G.M. Vizer , M. Vértes, I Szabó:  
Akt/protein B signaling in postmenopausal endometrium  
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology-hoz közlésre beadva

**A témakörben megjelent közlemények összesített impakt factora: 2,354**

### **10.2. A témakörben elhangzott előadások (poszterek) jegyzéke**

**F. Wilhelm**, K. A. Kovács, Cs. Menyhárt, M. Vértes, P. M. Gőcze, I. Szabó: Changes in  
nongenomic estradiol action in human postmenopausal endometrium  
12th World Congress of Gynecological Endocrinology Firenze, 2006 márc. 2- 5.

**F. Wilhelm**, K. A. Kovács, Cs. Menyhárt, M. Vértes, P. M. Gőcze, I. Szabó:  
PI3K/Akt signaling in postmenopausal endometrium  
The 2nd Asian Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology and Infertility  
2007. nov. 8-11. Shanghai

**F. Wilhelm**, K. A. Kovács, Cs. Menyhárt, M. Vértes, P. M. Gőcze, I. Szabó: Phosphorylation  
of estradiol receptor alpha in human postmenopausal endometrium  
13th World Congress of Gynecological Endocrinology Firenze, 2008. febr. 28- márc. 2.

**F. Wilhelm**, K. A. Kovács, Cs. Menyhárt, M. Vértes, P. M. Gőcze, I. Szabó:  
Genomic and nongenomic estrogen action in postmenopausal endometrium  
13th International Congress of Endocrinology Rio de Janeiro, 2008. november 8-12.

**F. Wilhelm**, K. A. Kovács, Cs. Menyhárt, I. Szabó, M. Vértes:  
ERAlpha and AKT/PKB interaction in postmenopausal endometrium  
Reproductive Medicine and Beyond, The 3rd International IVI Congress  
Madrid, 2009. május 14-16.

### 10.3. Nem a témakörben megjelent közlemények jegyzéke

Bódis J., Arany A., Török A., **Wilhelm F.**, Gács E., Csaba I.:  
Hysteroscopia jelentősége az infertilitas diagnosztikájábanés therapiájában  
Magyar Nőorvosok Lapja 55, 92-96 (1992).

Szilágyi A., Mánfai Z., Werling J., **Wilhelm F.**, Arany A., Bódis J., Gács E., Szabó I.:  
Praeliminary experiences with transuterine gameta intrafallopian transfer  
J. of assisted Reprod. and Genetics 1995.03. Suppl.179.(1995)

Szilágyi A., Mánfai Z., Werling J., Wilhelm F, Bódis J, Gács E, Szabó I:  
Transcervicalis transuterinalis gameta transfer (TCTUGT) szerepe az asszisztált reprodukтив  
technikákban  
Magyar Nőorvosok Lapja 58, 345-347(1995)

Révész P., **Wilhelm F.**, Szabó I.:  
Az arteficiális inszemináció és az in vitro fertilisatio eredményei ismeretlen eredetű meddőség  
esetén A Magyar Asszisztált Reprodukciós Társaság I. Nemzeti Kongresszusa Budapest, 1995.  
december 8. (abstract)

Schunk E., Gőcze P., Bay Cs., Werling J, **Wilhelm F.**, Szabó I.:  
A hormonpotló kezelés hatása a vérnyomásra  
Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése, Pécs, 1998. április 15-18. Összefoglalók e050

Werling J., **Wilhelm F.**, Schunk E., Bay Cs., Gőcze P., Szabó I.:  
Emlővizsgálatok a hormonpótló kezelés során  
Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése, Pécs, 1998. április 15-18. Összefoglalók e054

**Wilhelm F.**, Gőcze P., Werling J., Schunk E., Bay Cs., Szabó I.:  
Ösztrogén kezelés hatása a menopausalis hyperlipoproteinaemiákra  
Magyar Nőorvosok Lapja 62, 445-448 (1999)

Bay Cs., Werling J., **Wilhelm F.**, Schunk E., Gőcze P., Szabó I.:  
A transzdermális hormonpótlás előnyei és indikációi  
Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése, Pécs, 1998. április 15-18. Összefoglalók p401

Bay Cs., Werling J., **Wilhelm F.**, Schunk E., Gőcze P., Szabó I.:  
A transzdermális és orális hormonpótlás hatása a vérnyomásra kombinált ösztrogén gesztagen  
kezeléskor  
Magyar Menopausa Társaság III. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, 1999, június 10-12,  
Absztrakt kötet pp 73

Schunk E., Gőcze P., Bay Cs., **Wilhelm F.**, Werling J., Szabó I.:  
A Mastodynon kezelés csökkenti a hormonpótló kezelés okozta emlőfájdalmat  
Magyar Menopausa Társaság III. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, 1999, június 10-12,  
Absztrakt kötet pp 76

Schunk E., Gőcze P., Bay Cs., Werling J., **Wilhelm F.**, Szabó I.:  
A különböző típusú hormonpótló kezelések hatása a vérnyomásra  
Magy. Nőorv. L. 2001. 64:1-4, HSZM: 2,0

Werling J., Bata B., Tóth T., **Wilhelm F.**, Bay Cs., Schunk E., Gőcze P., Szabó I.:  
Emlőelváltozások és a hormonpótlás  
Magyar Menopausa Társaság III. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, 1999, június 10-12,  
Absztrakt kötet pp 74

Tóth T., Bay Cs., Werling J., **Wilhelm F.**, Gőcze P., Szabó I.:  
A hormonpótlás szemészeti, fül-orr-gégészeti és fogászati vonatkozásai  
Magyar Menopausa Társaság IV. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, 2001, június 7-9.  
Absztrakt kötet 61.

Bay Cs., Tóth T., Werling J., **Wilhelm F.**, Gőcze P., Szabó I.:  
Kombinált hormonpótló kezelés hatása a vérnyomásra orális és transzdermális ösztrogén bevitel  
esetén  
Magyar Menopausa Társaság IV. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, 2001, június 7-9.  
Absztrakt kötet 64.

**Wilhelm F.**, Bay Cs., Tóth T., Werling J., Gőcze P., Szabó I.:  
Ovarialis képletek diagnózisa és terápiája a postmenopausában  
Magyar Menopausa Társaság IV. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, 2001, június 7-9.  
Absztrakt kötet 67.

Werling J., Bay Cs., Tóth T., **Wilhelm F.**, Gőcze P., Szabó I.:  
A postmenopausában levő nők hüvelyi baktérium flórája  
Magyar Menopausa Társaság IV. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, 2001, június 7-9.  
Absztrakt kötet 31.

Csermely T., Tóth T., Halvax L., Werling J., Vizer M., Szilágyi A., Arany A., **Wilhelm F.**,  
Szabó I.:  
Treatment of IUGR with transdermal application of nitroglycerin. (Abstracts of the XVII  
European Congress of Perinatal Medicine, Porto, Portugal 2000. Június 25-28.) Perinatal and  
Neonatal Medicine, 5. Suppl. 2. 92. (abstract)

Bay Cs., Tóth T., Werling J., **Wilhelm F.**, Gőcze P., Szabó I.:  
Kombinált hormonpótló kezelés hatása a vérnyomásra orális és transzdermális ösztrogén bevitel  
esetén  
Magyar Menopausa Társaság IV. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, 2001, június 7-9.  
Absztrakt kötet p54.

Arany A., Vizer M., **Wilhelm F.**, Szabó I.:  
Magzati fejlődési rendellenességek a 3-dimenziós ultrahang tükrében  
EAGO Magyarországi Szekciójának XII. Kongresszusa (abstract) p.: 19,  
Pécs, 2002. június 13-15

Tóth T., Csermely T., Arany A., Szilágyi .A, Vizer M., **Wilhelm F.**, Szabó I.:  
Transzdermális nitrát származékkal elért kezdeti sikereink dysmaturitas kezelésében.  
EAGO Magyarországi Szekciójának XII. Kongresszusa (abstract) p.: 54,  
Pécs, 2002. Június 13-15

**Wilhelm F.** , Bay Cs., Gőcze P.,Tóth T., Werling J., Szabó I. :  
Tapasztalataink a generikus hormonpótló készítményekkel EAGO Magyarországi  
Szekciójának XII. Kongresszusa (abstract) p.: 54  
Pécs, 2002. Június 13-15.

Arany A., Vizer M., **Wilhelm F.**, Szabó I.:  
Az embryonális és magzati malformatiok 3D-UH diagnosztikája.  
A Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa, (abstract) E-10, Lakitelek, 2002.  
szeptember 27-28

Tóth T., Csermely T., Arany A., Szilágyi A., Vizer M., **Wilhelm F.**, Szabó I.:  
Transzdermális nitrát származékkal elért kezdeti sikereink dysmaturitas kezelésében.  
A Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa, (abstract) E-23, Lakitelek, 2002.  
szeptember 27-28.

Bay Cs., Werling J., **Wilhelm F.**, Tóth T., Gőcze P., Szabó I.:  
A Transzdermális és az orális MHT hatása a szérum C-reaktív fehérje szintjére  
Magyar Menopausa Társaság Országos Kongresszusa,  
Balatonfüred, 2003. június 12-14. Előadás összefoglalók 44.

Gőcze P., Cziráky K., Mánfai Z., **Wilhelm F.**, Kovács K., Szabó I.:  
Atípusos sejtek savós üregek testnedveiben petefészek hiperstimulációs szindróma esetén  
III. Cytologus Kongresszus,

Pécs, 2003. április 26. Abstract könyv 56. oldal

Mánfai Z., **Wilhelm F.**, Szász E., Soós M., Szabó I.:  
Mikromanipulációs módszerek, ICSI  
MART IV. Kongresszusa Harkány, 2003.május 16-17 Abstract könyv 27. oldal

Vizer M., Arany A., Szilágyi A., **Wilhelm F.**, Szabó I.:  
A laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció ovarialis volumenre és véráramlásra gyakorolt hatásának elemzése 3D ultrahangtechnikával polycystás ovarium szindrómás (PCOS) betegekben. Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság VII. Nemzeti Kongresszusa, Abstract E-30, p.: 51, Eger, 2003. szeptember 18-20.

Werling J., May L., Tóth T., **Wilhelm F.**, Bay Cs., Gőcze P., Szabó I.:  
Felmérés a MHT hatékonyságáról a betegek véleménye alapján hüvelyfertőzéssel, házassélettal és a vizelettartási panaszokkal kapcsolatban  
Magyar Menopauza Társaság Országos Kongresszusa,  
Balatonfüred, 2003. június 12-14. Abstract könyv 91.

Poór V., Bufa A., Bíró I., Szabó I., **Wilhelm F.**, Juricskai I., Gőcze P.:  
Androgén hatású szexuáliszteroidok csökkenése szerepet játszik a menopauza utáni csontvesztésben  
Osteologiai Közlemények 2004. 3:155-157, HSZM: 1,0

V. Poór, A. Bufa, I. Bíró, **F. Wilhelm**, S. Juricskay :  
Examination of Sex Steroids in the Urines of Postmenopausal Women with Osteoporosis,  
Chromatographia 2004; 59: 1-4  
IF: 1,145

Vizer M., Arany A., **Wilhelm F.**, Szabó I.:  
Congenitalis malformatiok 3D ultrahang diagnosztikája.  
Magyar Perinatológiai Társaság III. Országos Kongresszusa.  
Abstract p. 16. Nyíregyháza, 2004. szeptember 2-4.

Poór V., Bufa A., Bíró I., Szabó I., **Wilhelm F.**, Juricskai I., Gőcze P.:  
A postmenopausális osteoporosis egyik oki tényezője az androgén hatású szexuáliszteroidok csökkenése lehet  
Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai Társaság III. Kongresszusa,  
Harkány, 2004. Április 23-24. Absztrakt kötet pp 55.

Arany A., Vizer M., **Wilhelm F.**, Szabó I.:  
A háromdimenziós ultrahangtechnika alkalmazása a szülészetben  
Magyar Nőorvosok Lapja 68, 87-94 (2005)

V.Poór, A. Bufa, I. Bíró, E. Telegdy, T. Tényi, Á. Gáti, P. Osváth, **F. Wilhelm**, S. Juricskay:  
Urinary steroid measurements in some endocrine and psychiatric diseases  
Current Medical Chemistry, 2005, 12, 763-771  
IF:4,382

**F. Wilhelm**, K. A. Kovács, Zs. Vértes, D. Lőrinczy:

Human uterus in pregnancy, as it can be monitored by DSC (differential scanning calorimetric) examination

Journal of Thermal Analysis and Calorimetry Volume 89 Number 3/2007. szept. 863-865

IF:1,425

**Nem a témakörben megjelent közlemények összesített impakt factora: 6,952**

**A jelölt közleményeinek összesített impakt faktora: 9,306**

#### **10.4. Nem a témakörben elhangzott előadások jegyzéke**

**Wilhelm F.,** Veszprémi B., Csermely T., Halvax L., Vereczkey G.:

Méhszáj előtágítás prostaglandin (Pg) és ozmótikus dilatátor használatával a koraterhességben.  
Magyar Nőorvos Társaság XXIV. Nagygyűlése. 1991. 11. 20. - 23. Budapest

**Wilhelm F.,** Gőcze P., Werling J., Schunk E., Bay Cs., Szabó I.:

A menopausalis hyperlipoproteinaemiák kezelése  
Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése, Pécs, 1998. április 15-18.

**Wilhelm F.,** Bay Cs., Tóth T., Werling J., Gőcze P., Szabó I.:

Ovarialis képletek diagnózisa és terápiája a postmenopausában  
Magyar Menopausa Társaság IV. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, 2001, június 7-9.

**Wilhelm F.,** Bay Cs., Gőcze P., Tóth T., Werling J., Szabó I. :

Tapasztalataink a generikus hormonpótló készítményekkel EAGO Magyarországi Szekciójának XII. Kongresszusa Pécs, 2002. Június 13-15