

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

PhD értekezés tézisei

Dr. Wilhelm Ferenc

Pécsi Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Programvezető: Dr. Szabó István

Témavezető: Dr. Vértes Marietta

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar

2009

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 atrophia 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 karcinoma, 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 osteoporozis 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 atrophizál. 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.

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, E2, Progesteron) szintjének vizsgálata posztmenopauzában mutat-e különbséget panaszmentes és vérzészavarban szenvedő betegek esetében?
2. A transvaginális UH vizsgálattal mért endometrium vastagság korrelál-e a hisztopathológiai vizsgálat eredményével posztmenopauzális vérzészavar esetén ?
3. 3D UH vizsgálat segítségével elvégzett endometrium volumen mérés alkalmas-e az endometrium patológiák korai 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. Végül arra kerestünk választ, hogy a posztmenopauzális endometriumban az ösztrogén genomikus és non-genomikus hatásának vizsgálatával egy későbbi proliferatív folyamat mellett kialakuló vérzészavar illetve az esetleg kialakuló endometrium karcinóma megjósolható-e?

Betegek és módszerek

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. A betegek egy részénél hysterectomia történt (n=25), melynek indokát képező diagnózis nem a vérzészavar volt. A csoport másik felét (n=13) Menopauza Szakambulanciánkon jelentkező hormonkezelésben nem részesülő posztmenopauzában lévő betegek alkották. A hormon terápiában 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.

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, Germany) szérum FSH, ösztadiol és progeszteron szint meghatározására.

A transvaginális 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 transducerrel (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 levontunk.

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 kőmetező 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 végigpásztazza 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 ábrázolódó 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.

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 terápiában 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.

Receptor vizsgálatok

Az ER α , Akt/protein kináz B (PKB) proteinek expresszióját, valamint aktivációjának mértéket 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^oC-on 2%-os nátrium-dodecil-szulfát (SDS), 10 mM Tris, 1mM nátrium-vanadát pufferben proteáz gátlók (2,5 μ 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, 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 μ g/minta) 10% SDS poliakrilamid mini-gélen elektroforetikusan szeparáltuk, majd nitrocellulóz membránra vittük át. A membránokat 1 órás 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.

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.

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 testet használtunk.

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

Eredmények

1. Klinikai adatok

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 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 terápiában részesülő páciensek (III.csoport) 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.

A betegek klinikai adatai

	4. 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 ²)	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

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 szignifikánsa magasabb átlag FSH illetve alacsonyabb ösztadiol és progeszteron szinteket mértünk (III. táblázat).

A szérum hormonszintek értékei

Se hormon szintek	5. 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
Ösztradiol(pmol/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

3. Ultrahanggal mért 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).

Az uterus nagyság, endometrium vastagság és a szövettani vizsgálat eredménye

	6. 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		
Inactiv secretios endometrium		3	3
Irregularis secretio	2	4	10
Regressziv 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 carcinoma	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.

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

4. A szövettani diagnózis és a mért szérum hormonszintek közötti összefüggés elemzése során az endogén ösztrogén szinteket vizsgálva szignifikáns viszonyt tudunk kimutatni az endometrium hyperplasia és carcinoma vonatkozásában.

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 carcinoma (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. A 3D volumetria eredményei

3D ultrahangvizsgálat segítségével elvégzett volumetria során a vérzészavar miatt vizsgált betegcsoportban (I. csoport) 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

Az átlag endometrium volumen értékei a vizsgált betegcsoportokban

	I.csoport n=50	II.csoport n= 38	III.csoport n=36	
			folymatos kombinált kezelés n=27	tibolon n=9
Átlag endometrium volumen (cm ³)	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)

Az átlag endometrium volumen az endometrium patológiás elváltozásaiban szignifikánsan nagyobbak bizonyult, mint a negatív szövettani eredménnyel rendelkezők esetében. Beteganyagunkban 12,1 cm³-nél találtuk az endometrium karcinoma cut-off-ját volumetriás mérés során, ez alatti volumenek esetén malignitással nem talákoztunk.

Az átlag endometrium volumen értékek a különböző endometrium elváltozásoknak megfelelően

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

6. A receptor vizsgálatok eredményei

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

Eredményeink azt mutatták, hogy a pAkt változásai korrelálnak a szérumszint változásaival.

A pAkt és a pERalfa expressziója párhuzamosan változott a vizsgált mintákban. Mind a pAkt mind a pERalfa expressziójának változása nőtt a magas endogén szérumszintű ösztrogén szintekkel rendelkező betegek esetében. Alacsony szérumszintű ösztrogén szint esetén mind a pAkt mind a pERalfa szintje a kimutathatóság határán volt.

A menopauzális hormonterápiában (MHT) részesülők esetében a pAkt expressziója szignifikánsan magasabb volt, mint akik hormonkezelésben nem részesültek. A pERalfa expressziót tekintetében szintén magasabb értékeket mértünk a hormonkezelésben részesülők csoportjában a kezeletlen páciensek értékeihez képest, a pERalfa szintek tekintetében azonban különbséget nem találtunk 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 elváltozásokban 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.

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 hyperplasiát okozhat, illetve ennek talaján endometrium karcinoma jöhet létre, ezért fontos lehet a rizikócsoporthoz (30%-ot meghaladó testsúlyfelesleg, anamnézisben endometrium hyperplasia, hormonpótló kezelés, tamoxifen terápia) rendszeres szűrése az endometrium karcinoma 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 hyperplasiát. Endometrium karcinomát 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 további szövettani vizsgálatával, a curette helyett akár az endometrium biopszia alkalmazásával, biztos diagnózishoz juthatunk.
3. A 3D volumetria alkalmas posztmenopauzában az endometrium patológiák korai 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 ösztadiol nem genomikus hatása human endometriumban a posztmenopauzában is aktív.
5. Az Akt/PKB és az ösztrogén receptorok aktivitása serum E₂ szintjével párhuzamosan változik.
6. Eredményeink arra utalnak, hogy MHT (folyamatos ösztrogén- progeszteron kombináció) hatására az Akt és az ER foszforilációja, azaz aktivitása fokozódik, annak ellenére, hogy a szérum E₂ szint viszonylag alacsony volt. Rutin nőgyógyászati vizsgálat keretében vett endometrium biopsziás mintában az ösztrogén non-genomikus hatásának további vizsgálatával talán lehetőség lenne egy későbbi kóros proliferatív folyamat prognosztizálására is.

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 Menyhárt , G.M. Vizer , M. Vertes, I Szabó: Akt/protein B signaling in postmenopausal endometrium

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology-hoz közlésre beadva

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.

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 hormonpótló 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 gesztagén
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 Mastodynnon 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 transdermális ösztrogén
bevétel 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 transdermális ösztrogén
bevétel 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.:
Transdermális 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 embrionális és magzati malformációk 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 szérumban 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, házassággal és a vizelettartási panaszokkal kapcsolatban
Magyar Menopausa Társaság Országos Kongresszusa,
Balatonfüred, 2003. június 12-14. Abstract könyv 91.

Póór 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. Póór, 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 elhangzott előadások jegyzéke

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

