

Bevezetés

A nyirokkeringés a szervezet egyik fő, de meglehetősen alulbecsült és kevésbé tárgyalt keringési rendszere. A nyirokkeringés fő feladatai: az immunitás, a folyadékháztartás egyensúlyának biztosítása, valamint a zsírszanyagcsere megfelelő szabályozása. A nyirokkeringés zavara mechanikus és dinamikus okok következtében alakulhat ki. A szabad nyirokfolyadék a szövetek közé kerül és ez kezdetben az ujjbenyomatot megtartó duzzanathoz, azaz ödémához vezet, amely később átalakul az ujjbenyomatot egyre kevésbé megtartó ödémává a kifejezett kötő- és zsírszövetképződés miatt.

A kialakulási okok alapján a nyiroködéma két fő csoportba sorolható. A genetikai alapon, a nyirokerek fejlődését meghatározó gének mutációjának hatására kialakuló nyirokkeringési zavart ún. elsődleges nyiroködémának nevezzük. A szerzett tényezőkön alapuló nyirokkeringési zavarok a másodlagos limfödémák csoportját képezik. A nyiroködémák besorolását és kezelését a Nemzetközi Limfológiai Társaság (ISL) konszenzus 2009-es konszenzus dokumentumának irányelvei tartalmazzák. A kezelést összefoglaló néven komplex nyiroködéma csökkentő fizioterápiának nevezzük, melynek fő alapeleme a kézi nyirokdrenázskezelés. A nyirokdrenázs kezelés mellett egy rekeszekre osztott óriásmandzsetta segítségével ún. pneumatikus kompressziót is gyakorolhatunk a végtagra. A kezelés fő pillére azonban az általában több fáslit és alápárnázást magába foglaló kompresszió. A kompresszió pontos, tényeken alapuló alkalmazásával az eddigiekben meglehetősen keveset foglalkoztak a különböző vénás- és nyirokkeringési zavarokban. A helyzet javítására alakult meg a Nemzetközi Kompresszió Klub (ICC).

A vénás elégtelenség talaján kialakuló krónikus seb keringési zavarában a fő kóroki tényezők a mikrocirkulációs zavar és az ödémaképződés, sőt maga a nyirokkeringési zavar.

A nyirokerek fejlődését elsődlegesen az endothelialis növekedési faktor-3 receptor (VEGF-3R) irányítja, melynek mutációi okozzák leggyakrabban az elsődleges nyiroködémák kifejlődését. Kisebb mértékben az elsődlegesen a vérerek növekedésében szerepet játszó, de csekély mértékben a nyirokerek növekedését is irányító VEGF-2R szerepe sem teljesen elhanyagolható. A VEGF-3R egy tirozin-kináz receptor, mely a VEGF-C és D ligandokat köti meg, a nyirokerek fejlődése a ligandok, azaz a VEGF-C vagy D fokozott hozzáadásával vagy kifejeztetésével jelentősen serkenthető. Nemrégiben állítottak elő VEGF-3R ellen termeltetett monoklonális antitestet, amely képes teljes mértékben gátolni a nyirokérfejlődést anélkül, hogy az ellenanyag bármilyen módon befolyásolná a már meglévő nyirokerek vagy a vérerek állapotát. Ezek alapján figyelemmel kísérhető, hogy a nyirokérfejlődés specifikus serkentése vagy a gátlása milyen módon befolyásolja a nyirokérfejlődéssel akár csak részleges kapcsolatba hozható folyamatokat. Ilyen jelentőséggel bír maga a sebgyógyulás.

Allen és Hines 1940-ben a híres Mayo Klinikán írták le a lipödémát, amely egy aránytalan elhízási zavar, ahol a zsírlerakódás fő predilekciós helyei a fenék és a comb, valamint a felkarok. Súlyosabb esetben az egész alsó végtag és a karok is érintettek lehetnek. A betegség kórlefolyásának jellegzetessége, hogy diétára igen kevésbé vagy egyáltalán nem reagál. Nyugalomban és enyhe traumára is kifejezett fájdalomérzékenység alakul ki, valamint jellegzetes az enyhe behatásra kialakuló jelentős bevérzések. A kifejezett elszállításra váró nyirok kínálata miatt kezdetben gyorsult, később lassult nyirokkeringés, azaz nyiroködéma társul a zsíros duzzanathoz. A lipödéma szövettani jellegzetességei közül kiemelendő a zsírszövetet infiltráló CD 68+ makrofágok és hízósejtek, a fokális zsírnekrozis, az arteriolák és vénák körüli, a diabeteshez hasonló fibrotikus gyűrűk. A zsírszövetet ellátó erek területén kifejezett angiogenezis figyelhető meg, amely tovább növeli a nyirokínálatot, valamint a mikrocirkulációs zavart. Az érfejlődést a helyi acidózis és hipoxia tovább fokozza. A lipödéma a női populáció legalább 10%-át érinti, azaz a szó szoros értelmében népbetegség, de ennek ellenére a kialakulásához vezető okokat alig vizsgálták és a patomechanizmusa

szinte teljesen ismeretlen. Epidemiológiai vizsgálataink eredményei alapján a lipödémás betegek negyedében kimutatható családi halmozódás, harmaduk kórelőzményében valamilyen gyulladáso eredetű betegség szerepel. Valószínűleg hormonális hatás is jelentős szerepet játszik a betegség kifejlődésében, hiszen betegeink felében valamilyen hormonális eltérés, ezen belül a betegek negyedében pajzsmirigybetegség található.

Célkitűzéseink az előbbieik alapján magukba foglalták annak vizsgálatát, hogy a nyirokerek regenerációjának zavara lassítja-e a sebgyógyulást, a kézi nyirokdrenázs kezeléssel alapuló komplex ödémacsökkentő fizioterápia fokozza-e a sebek gyógyulását, a lipödémára jellemző tüneteknek milyen patofiziológiai háttere van, bizonyos egyszerű nukleotid polimorfizmusok (SNP-k) kapcsolatba hozhatóak-e nyirokkeringési zavarokkal.

Módszerek

1. Felnőtt szőrtelen egerek hátára fémből készült bőrredő kamrát (skinfold chamber) varrtunk ki és az egerek hátán 4 mm átmérőjű kör alakú teljes vastag sebet ejtettünk és a sebeket vékony átlátszó műanyaglencsével fedtük. Az egyedeket 3 csoportra osztjuk. Az első csoport (kontroll) csak a sebek köré foszfát-buffer saline (PBS) injekciókat, míg a második, illetve a harmadik csoportban a sebzést követően perifokálisan a VEGF-3R-t blokkoló (tisztán nyirokérfejlődést gátló) mF4-31C és VEGF-2R és VEGF-3R receptorokat egyaránt gátló (kisebb részben a vér-, jelentősebb mértékben a nyirokerekre ható) ellenanyagot (DC101) injekcióztunk 2 naponta. Az egereket minden második nap megvizsgáltuk, a sebeket fényképpel rögzítettük és egy speciális szoftver segítségével megmértük a sebek aktuális nagyságát. A kísérletek végpontjai a sebek gyógyulási időtartama, valamint a gátló ellenanyaggal kezelt sebek nagysága a kontroll sebek gyógyulásakor. Az eredeti elképzeléshez képest a vizsgálatokat lényegesen kiterjesztettük, melynek során szövettani vizsgálattal írtuk le a sebek morfológiáját.

2. Vénás keringési zavarban szenvedő betegeknél a célfekély körül, valamint a végtagon és az egész testen kézi nyirokdrenázs kezelést alkalmaztunk. Ezt követően az érintett végtag lábujjaira 2 rétegben speciális textilpólyát raktunk, a lábra textil csőpólyát helyezünk és efölé alábélelésként vattapólyát tekertünk. A lábujjak tövétől több rétegben rövid megnyúlású pólyákat tekertünk fel. A kezelést 5, illetve 10 egymást követő munkanapon alkalmaztuk. Összehasonlításképpen egy kontroll csoportot is képeztünk, ahol 10 napig az előbbieken leírtak szerinti kompressziót alkalmaztunk kézi nyirokdrenázs nélkül. A kezelést megelőzően, a kezelés végén megmértük a végtagok térfogatát, valamint a fekélyek területét, sőt a fekélyek területének csökkenési sebességét is kiszámoltuk.

3. A felállított diagnosis birtokában a betegektől, valamint egészséges önkéntesektől egyenként 3-3 ml vért veszünk és a sejtekből DNS-t tisztítunk. Polimeráz láncreakció (PCR), majd hasítási fragmentum hosszúsági polimorfizmus (RFLP) segítségével vizsgáljuk a TNF-alfa és TGF-beta1 gének leggyakoribb SNP-jét. A betegcsoportokban kapott egyes allélgyakoriságokat az egészséges kontrollpopuláció allélfrekvenciájához viszonyítjuk, valamint korrelációt keresünk a klinikai paraméterek és az allélvariánsok között Chi² próbával.

4. Megvizsgáltuk, hogy lipödémában mi állhat a fokozott bevézési hajlam háterében és azt is, hogy a komplex ödémacsökkentő fizioterápiás kezelés vajon csökkenti-e az emelkedett hajszálér szakadékonyságot, amit egy nagyon egyszerű módszerrel, az ún. Parrot-féle angiosztrométerrel mértük, melynek során a bőrre – 40 Hgmm-es nyomást gyakoroltunk 1 percig és a keletkezett kicsiny bevézéseket számoltuk meg. A lipödéma másik fő jellegzetessége a spontán vagy enyhe nyomásra kialakuló néha igen jelentős fájdalom. A komplex ödémacsökkentő fizioterápiás kezelés fájdalom-mérséklő hatását is vizsgáltuk lipödémában egy 10 kérdésből álló kérdőív, vizuális analog skála, illetve Wong-Baker arcok

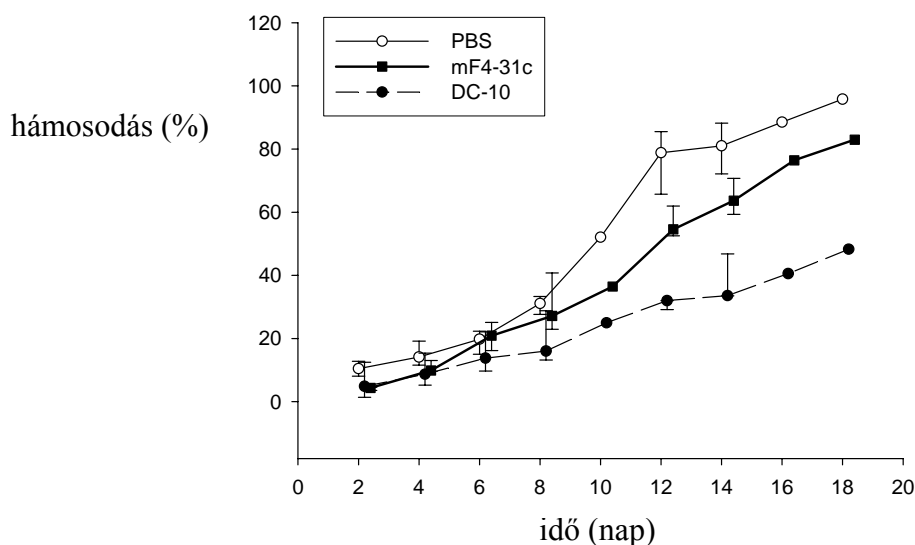
segítségével. A kezelési csoportban komplex ödémacsökkentő fizioterápiás kezelést alkalmaztunk, míg a kontrollcsoport csak bőrápolásban részesült.

5. Igyekeztünk egy viszonylag megbízható eszközt találni a szövődménymentes elhízás és a lipödéma elkülönítésére. A kapillárisok szakadékonyságának vizsgálatát alkalmaztuk erre a célra az előbb leírtak alapján.

6. Lipödémában a nagyerek tulajdonságainak tanulmányozására az aorta leszálló ágát vizsgáltuk transztorakális echokardiográfiás vizsgálattal. A fő paramétereket megmérve (szisztolés (SBP) és diasztolés vérnyomás (DBP), szisztolés és diasztolés aorta átmérők (SD and DD) határoztuk meg az aorta feszítést, tágulékonyságot és feszülési indexet.

Eredmények

1. Az egérkísérleteinket szerencsére elkezdhattuk, sőt minden csoportban 4-4 egeret vontunk be a vizsgálatokba (kontroll csoport: PBS, az első kezelt csoport: DC 101-es, második kezelt csoport: mF4-31C1 ellenanyag kezelés). A monoklonális ellenanyagokat az Egyesült Államokbeli InClone cég biztosította. Az ellenanyagokat számos korábbi és jelenleg is futó és igen neves, nemzetközi folyóiratokban közölt munkában használták. Elég csak kiragadni a prosztata daganatok áttétképzésének blokkolását vagy a megtermékenyített petesejt beágyazódásának gátlását az általunk is felhasznált ellenanyagokkal. Az egereken végzett sebgyógyulási vizsgálatainkat az eredeti tervvel szemben jelentősen módosítottuk, azaz bővítettük. A bevont egerek szőrtelen állatok, tehát a szőr jelenléte nem zavarta a sebgyógyulást és ez kisebb esélyt adott a sebfertőzésre. A sebeket 4 mm-es punch koronggal végeztük és az egerek hátára ún. bőrredő kamrát szereltünk fel, melynek segítségével a seb védetté válik, sőt egy igen vékony szilikon-fedéllel fedhető. Nemcsak a sebek gyógyulási sebességét mérjük, hanem az állatok túlaltatását követően a korábbi sebet tartalmazó bőrdarabot eltávolítottuk és részletes immunhisztokémiai vizsgálatokkal együtt szövettani vizsgálatot végzünk abból a célból, hogy milyen mikromorfológiai eltéréseket látunk az egyes sebeknél. Minden csoportban 4 egér eredményeinek kiértékelése alapján a következő megállapításokat tehetjük: Mind a DC101-es, mind pedig a mF4-31C1-es ellenanyagokkal történő kezelés jelentősen lassítja a sebgyógyulást, ami különösen a mF4-31C1-es esetben rendkívül figyelemreméltó, ugyanis ez alapján- elsőként a világon úgy gondoljuk- az akut sebgyógyulásban is jelentős szerepet játszhat a nyirokkeringés és a nyirokerek regenerációja. A szövettani vizsgálatok folyamatban vannak, ezek következtetéseit később tudjuk közreadni.





14. napon végzett leolvasás (balról az 1. kép: PBS, 2. kép: mF4-31C1, 3. kép: DC101 kezelés)

2. A kézi nyirokdrenázs kezelés alkalmazása 10 nap hosszúságú terápia részeként már szignifikánsan növelte ($p=0.027$) a vénás eredetű krónikus sebek gyógyulási sebességét a kontroll csoporthoz képest, ami arra utal, hogy javasolt kiegészítő kezelésként alkalmazni vénás lábszárfekélyek gyógyításában, hiszen új támadásponttal rendelkezik, valamint gazdaságosabbá teszi a fekélykezelést (Tuczai és mtsai, 2010).

3. A TNF-alfa és TGF-beta1 citokinek leggyakoribb SNP-jeinek vizsgálatakor nem láttunk lényeges kóros eltérést a különböző nyirokkeringési zavarokban, kivéve azt, hogy a vénás keringési zavarban a TNF-alfa -308 A-G csere jelentősen növeli a lábszárfekélyre való hajlamot (Nagy N és mtsai, 2010), illetve ugyanez az SNP ($p=0.02$), valamint a TGF-beta1 +869 T-C csere ($p=0.042$) a daganathoz társult másodlagos nyiroködéma esetén összefüggésben lehet a súlyossági fokozattal.

TNF	1/1 (%)	1/2 (%)	2/2 (%)	TNF2 (%)
1. stádium (n=8)	50	50	0	25
2. stádium (n=20)	90	10	0	5
3. stádium (n=3)	33	33	33	50
Kontroll (n=74)	69	28	3	17

TGFβ1	TT (%)	CT (%)	CC (%)	C (%)
Stemmer 1 (n=4)	25	75	0	37
Stemmer 2 (n=20)	70	25	5	19
Stemmer 3 (n=6)	17	33	50	69
Control (n=74)	45	38	17	36

4. Felső végtagi, emlőtumor kezeléshez társuló nyiroködéma esetén bizonyítottuk a kiegészítő gépi kompressziós kezelés hatékonyságát (Szolnoky G, Lakatos B és mtsai, 2009).

5. Lipödémás, más néven zsírödémás betegeknél a világon elsőként bizonyítottuk azt, hogy a komplex ödémacsökkentő fizioterápiás kezelés intermittáló pneumatikus kompresszióval és anélkül is szignifikáns térfogatcsökkentést biztosít, de a két csoport között nem volt lényeges eltérés, azaz az intermittáló pneumatikus kompresszió hozzáadása nem növelte szignifikánsan a hatékonyságot ($p=0.07$) (Szolnoky G, Borsos B és mtsai, 2008).

Azt is elsőként bizonyítottuk, hogy a lipödémások által szinte kivétel nélkül panaszolt fokozott bevérvési hajlamot a komplex ödémacsökkentő fizioterápiás kezelés azért csökkentti, mert a lipödéma fokozott kapilláris szakadékonysággal jár és az ödémacsökkentő kezelés ezt nagymértékben csökkentti (kezelés előtt: 13.95 ± 10.17 , kezelés után: 8.78 ± 6.88 , $p=0.001$) míg a másik lipödémás a csoportban a bőrápolás nem jár ugyanilyen hatással (kezelés előtt: 12.38 ± 9.35 , kezelés után: 12.15 ± 8.73 , $p=0.99$) (Szolnoky G, Nagy N és mtsai, 2008).

Azt is tényekkel bizonyítottuk, hogy a betegek anekdotikus közlései a komplex ödémacsökkentő fizioterápiás kezelés fájdalomcsillapító hatásáról teljességgel megalapozottak. A lipödémás fájdalom leírásában legpontosabb 10 jelzöt tartalmazó kérdőív mellett a Wong Baker skála és a vizuális analóg skála változásai is teljes egészében szignifikáns különbséget mutattak a komplex ödémacsökkentő kezelés hatására, míg a kontroll csoportban a bőrápolás csak a vizuális analóg skála segítségével mutatott szignifikáns változást a fájdalomérzést illetően (Szolnoky G, Varga E, Varga M, Dósa-Rácz É és mtsai, 2010).

Lipödémás betegeknél két további kísérletsorozatot végeztünk. Kíváncsiak voltunk arra, hogy a fokozott hajszálér szakadékonyság alkalmazható-e differenciál diagnosztikai célokra. A zsírödéma és az elhízás néha igen nehezen elkülöníthető betegségek, különösen akkor, ha a zsírödéma valódi elhízással is szövődik. Megmértük a zsírödémában és elhízásban szenvedő nőbetegek csoportjában (egymáshoz viszonyított megfelelés: életkor ($p=0.039$), BMI ($p=0.35$), derék-csípő arány ($p=0.86$)) a kapillárisok szakadékonyságát és jelentős különbséget találtunk a két csoport között. A zsírödémás betegek hajszárereinek szakadékonysága lényegesen magasabb (13.950 ± 10.170) a tisztán elhízottakéhoz (8.775 ± 6.880) képest ($p=0.000002$). (Szolnoky G, Varga E, Varga M, Ifeoluwa A és mtsai, 2010). Legfrissebb eredményeinket az előbbieken túlmenően egy összefoglaló közleményben is közzeltük a British Journal of Dermatology folyóiratban (Szolnoky G, Kemény L, 2010), illetve spanyol együttműködő partnereinkkel egy általános áttekintést is végeztünk magába foglalva a legújabb eredményeinket (Forner-Cordero I és mtsai, 2010).

A hajszálereknél tapasztalt eltérések mellett izgatott minket az, hogy vajon a zsírödémás betegek leszálló aorta ága más tulajdonságokat mutat-e a minden lényeges tulajdonságban megegyező, de lipödémában nem szenvedő csoportban lévő nőbetegek leszálló aorta ágához képest. Az eddig más helyen nem végzett és közzelt, teljesen újszerű kísérletet transztorakális ultrahang vizsgálattal történt és az aorta tágulékonyságát, valamint a merevségét a mért adatokból összetett matematikai formulák segítségével számoltuk ki. Eredményeink alapján a zsírödémások aortájának fala merevebb és kevésbé tágulékony a kontroll csoporthoz képest. Bár a vizsgálat némileg bonyolultabb és költségesebb, mint a hajszálerek szakadékonyságának vizsgálata, ugyanakkor ez is alkalmasnak látszik a zsírödéma és az elhízás elkülönítésére.

	Lipödémások	Kontroll csoport
SD (mm)	30.0 ± 3.2 *	25.5 ± 3.5
DD (mm)	27.8 ± 3.3 *	22.3 ± 3.1
SD-DD (mm)	2.18 ± 1.00 *	3.21 ± 0.87
SBP (mm Hg)	135.4 ± 9.9 *	125.4 ± 13.0
DBP (mm Hg)	79.1 ± 12.4	77.2 ± 9.6
SBP-DBP (mm Hg)	56.3 ± 12.8 *	48.1 ± 7.5
Aorta feszítés	0.081 ± 0.042 *	0.144 ± 0.037
Aorta tágulékenység (cm ² /dynes 10 ⁻⁶)	2.22 ± 1.11 *	4.57 ± 1.44
Aorta feszülési index	6.24 ± 1.83 *	3.59 ± 0.93

P<0.05 *

Rövidítések: SD: szisztolés aorta átmérő, DD: diasztolés aorta átmérő, SBP: szisztolés vérnyomás, DBP: diasztolés vérnyomás

A nyirok- és zsírödémával kapcsolatos megfigyeléseinket a hazai és a nemzetközi tudományos élet időrendben a következőképpen értékelte:

A tucumáni egyetem (San Miguel de Tucumán, Argentína) meghívta és kettő, egyenként 90 perces spanyol nyelvű referátum megtartására kérte fel a témavezetőt 2007. szeptemberének végén.

A témavezetőt a nyiroködéma/lábszárfekélyek kutatásban elért eredményekre tekintettel az International Society of Dermatology meghívott előadóként a 2009. június 25-27. között az aktuális világkongresszuson látta vendégül (Prága, Csehország).

A témavezetőt a lipödéma kutatásban elért eredményekre tekintettel az International Lymphoedema Framework meghívta ún. key-note speakernek a 2010. március 25-27. közötti Brightonban (Egyesült Királyság) tartott éves kongresszusára.

Az előkészületben lévő első amerikai, a nyiroködémával foglalkozó összefoglaló könyv (LYMPHEDEMA: A Concise Compendium of Theory and Practice) szerkesztőbizottsága (J Bergan, BB Lee, S Rockson) egyedüli Magyarországon élő magyarként felkérte a témavezetőt a lipödémával és az alsó végtagi nyiroködéma kezelésével foglalkozó fejezetek megírására, amellyel ez év június végére elkészült.

A Nemzetközi Kompresszió Klub (ICC) felkérte a témavezetőt az alsó végtagi krónikus ödémában alkalmazható kompressziós klinikai vizsgálatok eredményes lefolytatását segítő útmutató kidolgozására H Partsch és N Stout kollégák segítségével. A kézirat szerkesztés alatt áll és ezévi befejezést követően rangos nemzetközi folyóiratban fog megjelenni.

A limfológiai munkacsoport eredményei alapján a témavezetőt Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Doktori Tanácsa a Klinikai Doktori Iskola egyik új témavezetőjének fogadta el 2010-ben.

Közlemények

1. Nagy N, Szolnoky G, Szabad G, Bata-Csorgo Z, Balog A, Klausz G, Mándi Y, Dobozy A, Kemény L, Széll M. Tumor necrosis factor-alpha -308 polymorphism and leg ulceration-possible association with obesity. J Invest Dermatol 2007;127:1768-1769
2. Szolnoky G, Borsos B, Barsony K, Balogh M, Kemény L: Complete decongestive physiotherapy of lipedema with or without pneumatic compression: a pilot study. Lymphology 2008;41:50-52.
3. Szolnoky G, Nagy N, Kovács RK, Dósa-Rácz É, Szabó A, Bársony K, Balogh M, Kemény L: Complex decongestive physiotherapy decreases capillary fragility in lipedema. Lymphology 2008;41:54-56
4. Szolnoky G, Lakatos B, Keskeny T, Varga E, Varga M, Dobozy A, Kemény L: Intermittent pneumatic compression acts synergistically with manual lymph drainage in complex decongestive physiotherapy for breast cancer treatment-related lymphedema. Lymphology 2009;42:188-194.
5. Szolnoky G, Kemény L. Lipoedema: from clinical presentation to therapy. Further aspects. Br J Dermatol. 2010;162:889

Elfogadott közlemények:

1. Szolnoky G, Varga E, Varga M, Dósa-Rácz É, Kemény L: Complex decongestive physiotherapy decreases pain intensity in lipedema. Lymphology,2010
2. Szolnoky G, Varga E, Varga M, Ifeoluwa A, Dósa-Rácz É, Kemény L: Measurement of capillary fragility: a useful tool to differentiate lipedema from obesity? Lymphology

Elküldött közlemények:

1. Forner-Cordero I, Szolnoky G, Forner-Cordero A, Kemény L: Lipedema: Clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome. Systematic review. Obesity Reviews 2010
2. Tuczai M, Szolnoky G, Macdonald JM, Dósa-Rácz É, Bársony K, Balogh M, Szabad G, Dobozy A, Kemény L: The adjunctive role of complex decongestive physiotherapy in the healing of venous ulcers: a comparative study and review of the literature. Journal of Lymphology 2010