

MOZGOVÝ INFARKT A IMUNITNÁ ODPOVEĎ ORGANIZMU

BARTKO D., LEŠICKÝ O., BUC M.

CEREBRAL INFARCTION AND IMMUNITY RESPONSE OF THE ORGANISM

There are only few data available regarding the immunological mechanisms of cerebral infarction. The aim of this study was to find out the humoral and cell-mediated immunity under the conditions of focal brain ischemia (CI). As a method for humoral immunity, the complement consumption test against a panel of 8 antigens, quantitative analysis of immunoglobulins and fractionized sedimentation of erythrocytes were used in the group of pts with CI, and in the group of atherosclerotics (AS) and hypertonics (VH), potential victims of focal brain ischemia.

It was found that the occurrence of antibodies against the whole panel of antigens in the group of CI is significantly higher as compared with the healthy controls, but it is lower than that in the group of AS and VH. The occurrence of antibodies exclusively against only brain antigens and that in CSF was similar. No correlation to the location of ischemic lesion and the degree of neurological deficit score was found. These findings didn't change in 2 and 4 weeks as well as in 1 year after the onset of CI. The quantitative analysis of immunoglobulins revealed statistically higher levels of IgA and lower levels of IgM in comparison with the controls. IgG were higher, but without statistical significance. Statistically significant higher levels of all immunoglobulins in CSF were found. As similar trend of changes was found also in the group of AS and VH. These changes in humoral immunity were confirmed by the results of fractionized sedimentation of erythrocytes with EP. The results can be interpreted as a possible change or disorder of central regulation of immunising processes due to the latent (in AS and VH) or manifestant (in CI) lesions of the brain. But the quality and quantity of this response might have been affected by the entire case history of the patient who survived cerebral infarction.

The changes in immunity response of the organism in CI was shown also in cell-mediated immunity. The results a statistically significant increase in stimulatory (SI) as well as in immunoregulatory (IRI) indices in stroke patients under the

O úlohe imunitných mechanizmov pri mozgovom infarkte je málo údajov. Cieľom práce bolo zistiť, aká je humorálna a bunkami sprostredkovaná imunitná odpoveď v podmienkach ložiskovej ischémie mozgu (CI).

Zistilo sa, že výskyt protilátok proti celému panelu antigénov je v súbore CI signifikantne vyšší v porovnaní s kontrolnou skupinou. Podobný trend zmien sa zistil aj pri analýze výlučne mozgových antigénov. V súbore aterosklerotikov a hypertonikov bol výskyt protilátok ešte vyšší ako v súbore pacientov s mozgovým infarktom. Percento výskytu protilátok v likvore malo podobný trend. Nezistila sa korelácia týchto zmien s lokalizáciou lézie a so stupňom neurologického deficitu. Hladina protilátok sa nemenila ani pri dynamickom sledovaní 2 až 4 týždne, dokonca ani 1 rok po vzniku ochorenia.

Pri kvantitatívnej analýze IgG, IgA a IgM sa zistila štatisticky významne vyššia koncentrácia IgA a štatisticky významne nižšia koncentrácia IgM. Hladiny IgG sa zvýšili štatisticky nevýznamne. V likvore sa zvýšili hladiny všetkých troch tried imunoglobulínov. Podobný trend zmien sa zistil aj v súbore aterosklerotikov a hypertonikov. Štatisticky významne zmenená humorálna odpoveď v súbore CI sa zistila aj pri analýze frakcionovanej sedimentácie erytrocytov na encefalitogénny proteín. Autori konštatujú, že humorálna odpoveď organizmu v podmienkach ložiskovej ischémie mozgu je zmenená. Výsledky by mohli súvisieť so zmenou alebo poruchou centrálnej regulácie imunitných procesov spôsobenou buď latentnou (pri ateroskleróze a hypertenzii), alebo manifestnou (pri ložiskovej ischémii mozgu) léziou mozgu. Na zmenenej imunitnej odpovedi sa však môže zúčastňovať celá história pacienta, ktorý prekonal mozgový infarkt.

Zmena imunitnej odpovede organizmu v podmienkach ložiskovej ischémie mozgu sa týka aj bunkami sprostredkovanej imunity. Výsledky štúdie ukázali zvýšenie stimulačného (SI) aj imunoregulačného (IRI) indexu v súbore pacientov s CI do 40 rokov veku. Zmeny nezáviseli od lokalizácie ložiska, od stupňa neurologického deficitu a v priebehu ochorenia sa nemenili. Zvýšenie IRI je spôsobené predovšetkým zvýšením lymfocytov Th. V imunitnej odpovedi organizmu majú významnú úlohu antifosfolipidové protilátky (aPL sú antikardiolipínové (aCL) a lupus antikoagulant — LA). aCL protilátky sa zistili v 9,7 % pacientov s CI v porovnaní so 4,3 % v kontrolnej skupine. Z jednotlivých izotypov sa najčastejšie vyskytoval izotyp IgG. Okrem vzácných výnimiek sa u pacientov s CI vyskytovali aj ďalšie rizikové faktory. Výskyt aCL protilátok nebol v korelácii so špecifickou lokalizáciou

I. neurologická klinika Fakultnej nemocnice a Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

The 1st Clinic for Neurology, Faculty Hospital and Medical School, Comenius University, Bratislava, and The Immunological Institute, Medical School, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: D. Bartko, MD, DSc., I. neurologická klinika FN a LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovakia.

age of 40. These findings didn't change 2 and 4 weeks after the onset of CI. An increase in IRI was due to the increase in Th lymphocytes. In the immune response of the organism in CI, the antiphospholipid antibodies (aPLs = anticardiolipin antibodies (aCL) and lupus anticoagulant — LA) play an important role. aCLs were present in 9.8 % of the first stroke pts when compared to 4.3 % in controls. The most common isotyp of the antibodies was IgG. Of all first-stroke pts who were aCL positive only 8 % had no other stroke risk factors (atrial fibrillation, diabetes, hypertension and other). aCLs are an important risk factor for the first stroke, mainly in the young, but also in the elderly. The presence of aCLs increases the risk for recurrent strokes.

aPLs are not necessarily associated with the specific location or clinical stroke syndrome but they are in significant correlation to the occurrence of multiple strokes on CT (30:18 %). None of the initially aCL-negative patients became aCL-positive during the time course of CI. These data support the idea that aCLs play a causal role in stroke (PROPTER HOC changes) rather than vice versa (POST HOC changes). From the therapeutic point of view, currently there do not exist any good treatment guidelines for preventing the second stroke. The analysis of HLA antigens showed an increase in some HLA (A2, A28 etc.) and a decrease in others (A3, A9 etc.) in comparison with the controls. This might refer to the participation of genetic factors in the onset of CI. (Tab. 7, Fig. 9, Ref. 22.)

Key words: cerebral infarction, humoral immunity, cell-mediated immunity, antiphospholipid antibodies, HLA.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 321–329

Jedna z najdramatickejších oblastí medicínskeho pokroku v posledných rokoch sa týka imunológie. Dôležitou súčasťou imunológie je neuroimunológia — vedná disciplína, ktorá sa zaoberá vzájomnými vzťahmi medzi nervovým a imunitným systémom. Oba systémy sú si v mnohých aspektoch podobné. Oba odpovedajú špecifickou formou na vplyvy vonkajšieho a vnútorného prostredia, oba majú pamäťové mechanizmy a vlastný excitačný a inhibičný systém. Pribúda dôkazov o význame centrálného nervového systému v regulácii imunitných dejov a narastá počet ochorení, pri ktorých sa zisťujú určité abnormality v imunitnej odpovedi. Týka sa to nielen takých ochorení, ako je sclerosis multiplex, myasthenia gravis a polyradikuloneuritída, ale uvažuje sa aj o možnej účasti imunitných mechanizmov pri amyotrofickej laterálnej skleróze, Alzheimerovej demencii, Jakobovej—Creutzfeldovej chorobe, dokonca Parkinsonovej chorobe a epilepsii.

O úlohe imunitných mechanizmov pri mozgovom infarkte je zatiaľ relatívne málo údajov, aj keď prvé práce o tvorbe protilátok pri ateroskleróze, ischemickej chorobe srdca a u starších ľudí sa objavili už pred 40 rokmi (Goulet a Kaufmann, 1964; Haferkamp a spol., 1966). Prvá práca v bývalom Československu týkajúca sa problematiky imunitnej odpovede pri ložiskovej ischémii mozgu vyšla z nášho pracoviska roku 1981 (Bartko, 1981).

Cieľom tejto štúdie bolo analyzovať, aká je imunitná odpoveď organizmu v podmienkach ložiskovej ischémie mozgu, t.j. aká je táto odpoveď po vzniku mozgového infarktu a aká je pred jeho vznikom u potenciálnych kandidátov mozgového infarktu.

Patogenetický mechanizmus vzniku a priebehu akútnej ložiskovej ischémie mozgu napriek širokému rozpracovaniu nie je stá-

ischemického ložiska, ale bol vo významnom vzťahu k mnohopočetnosti ischemických ložísk (30:18 %). Zistilo sa, že výskyt aCL protilátok nie je dôsledkom vzniku mozgového infarktu (POST HOC), ale aCL protilátky majú kauzálnu úlohu pri vzniku CI (PROPTER HOC). aCL protilátky predstavujú imunitnou zmenou sprostredkovanú trombózu. Výskyt aPL protilátok je rizikovým faktorom aj pre vznik opakovaného infarktu mozgu. Z hľadiska terapeutických možností neexistuje v súčasnosti nijaký terapeutický program, ktorý by efektívne ovplyvnil výskyt aPL protilátok a zabránil vzniku opakovaného infarktu mozgu.

Analýzou HLA-antigénov sa zistilo, že hladiny niektorých z nich sa zvyšujú (A2, A28 a ďalšie) a niektorých znižujú (A3, A9 a ďalšie) v porovnaní s kontrolnou skupinou. Rozdiely boli síce výrazné, ale štatisticky nevýznamné. To by mohlo poukazovať na účasť genetického faktora pri vzniku mozgového infarktu. (Tab. 7, obr. 9, lit. 22.)

Kľúčové slová: mozgový infarkt, humorálna imunita, celulárna imunita, antifosfolipidové protilátky, HLA.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 6, s. 321–329

Je dostatočne objasnený. Dosiaľ napríklad nevieme, prečo u niektorých ľudí vzniká mozgový infarkt, u iných nevzniká, prečo u niektorých vzniká v relatívne mladom veku, dokonca v detstve a druhí sa dožívajú vysokého veku bez akýchkoľvek hrubších prejavov cirkulačnej poruchy mozgu. Jednoducho nevieme diagnostikovať prípadného kandidáta na vznik mozgovej ischémie, čo je z hľadiska prevencie práve to najdôležitejšie. A keďže sa dosiaľ málo uvažovalo o možnosti zmenenej imunitnej reakcie organizmu, predpokladáme, že v mechanizmoch vzniku a možno aj v priebehu ložiskovej ischémie mozgu sa môžu uplatniť aj imunitné mechanizmy. Analyzovali sme niektoré parametre humorálnej a celulárnej imunity.

Materiál a metódy

Súbor tvorilo 369 osôb, z ktorých bolo 133 pacientov s diagnózou ložiskovej ischémie mozgu s priemerným vekom 60,7±7,2 roka. Diagnóza sa určila podľa programovaného algoritmu, ktorý sme uviedli v inej práci (Bartko, 1981). Stupeň neurologickej imunodeficiencie sa kvantitatívne vyhodnotil podľa skóre BI (Bartko, 1981) a hodnotil sa podobne ako všetky ostatné parametre sledované v rámci komplexného výskumu 7., 14., 28 deň a 6 mesiacov po vzniku ochorenia.

Vytvorili sme tri kontrolné skupiny:

I. zdraví darcovia krvi (n=100) prevažne mladí jedinci priemerného veku 32,6±5,2 roka,

II. dobrovoľníci vo veku 40—55 rokov (n=20), ktorí pri klinickom a laboratórnom vyšetrení nemali príznaky potenciálnej, latentnej alebo manifestnej celkovej alebo cerebrálnej aterosklerózy,

III. pacienti s aterosklerózou a hypertóniou I. a II. štádia (podľa klasifikácie WHO (n=116)), priemerného veku 59,6±6,9 roka, t.j. išlo o vekovo porovnateľnú skupinu so skupinou pacientov s mozgovým infarktom. Túto skupinu sme vytvorili úmyselne preto, že vek, hypertenzia a ateroskleróza, na pozadí ktorých mozgový infarkt vzniká, môžu zmeniť imunitnú reakciu organizmu už pred vznikom ochorenia. Analyzovala sa humorálna a celulárna imunita. Ako metódy humorálnej imunity sa použili:

1. *test spotreby komplementu* proti panelu 8 antigénov, ktoré môžu byť pri ložiskovom ischemickom poškodení mozgu postihnuté, t.j. bielu hmotu, kortex, bazálne gangliá, talamus, mozgový kmeň, mozoček, srdce a cievnú stenu,

2. *kvantitatívne zmeny hlavných tried imunoglobulínov* sa analyzovali metódou radiálnej imunodifúzie podľa Manciniovovej,

3. *frakcionovaná sedimentácia erytrocytov* za prítomnosti encefalitogénneho peptidu. Princíp metódy je v modifikácii normálnej metodiky pridaním vyšetřovaných antigénov do vzorky krvi. Hodnoty sa registrujú každých 15 minút a graficky sa zobrazujú vo forme krivky, ktorá vyjadruje závislosť sedimentácie od času.

Teoretickým podkladom použitia tejto metódy je známa skutočnosť, že povrch erytrocytov obsahuje veľké množstvo rozličných antigénov, ktoré ich senzibilizujú a menia ich imunitnú reaktivitu. Predpokladá sa, že adsorpcia na povrch erytrocytov prebieha za účasti imunoglobulínov triedy IgG. Imunitná odpoveď sa potom prejaví ako: a) hyperreaktívny typ, b) reaktívny typ, c) hyporeaktívny typ, d) areaktívny typ, e) normálna krivka. V našej štúdií sme ako antigén použili encefalitogénny peptid (Mozaan), pričom pomer sedimentácie vyšetřovanej vzorky k autológnej kontrole v určitom časovom intervale sa vyjadřil tzv. indexom MI (Mozaan):

$$MI = \frac{FW \text{ vzorky s Mozaanom}}{FW \text{ autológnej kontroly}},$$

4. Z celulárnej imunity sa použil *test blastickej transformácie lymfocytov*. Ide o metodiku Brinkmana a spol. (1982) a Walkera a Cooka (1979) modifikovanú na jednom z našich pracovísk (Hegy a spol., 1978). Určoval sa jednak *stimulačný index* (SI) podľa vzorca:

$$SI = \frac{\text{cpm v stimulovaných kultúrach}}{\text{cpm v kontrole (nestimulovanej kultúre)}},$$

jednak *imunoregulačný index* (IRI) podľa vzorca

$$IRI = \frac{\text{aktivita } T_H\text{-lymfocytov}}{\text{aktivita } T_S\text{-lymfocytov}}.$$

5. *HLA-typizácia pacientov s cerebrálnym infarktom*. Pretože sa u človeka dokázala existencia určitých asociácií medzi HLA-antigénmi a niektorými ochoreniami, pokúsili sme sa zistiť, čo podobná asociácia neexistuje aj medzi cerebrálnym infarktom a HLA-systémom. Antigény HLA-A, -B, -C sa sérologicky určujú pomocou špecifických antisér. Na typizáciu možno použiť celú paletu sérotechnik. V tejto štúdií sa použil lymfocytotoxický test v mikromodifikácii Terasakiho a McClellanda (1979) používaný na jednom z našich pracovísk (Nikš a spol., 1983).

Výsledky

Humorálna imunita

Ako sme uviedli v inej práci (obr. 1), v súbore pacientov s ložiskovou ischemiou mozgu bol výskyt protilátok proti celému pa-

nelu antigénov signifikantne vyšší v porovnaní s kontrolnou skupinou I, t.j. skupinou darcov krvi (53,7:3,0 %) a s kontrolnou skupinou II, t.j. skupinou zdravých jedincov (53,7:30,0 %). Významne vyšší výskyt protilátok bol aj v skupine aterosklerotikov a hypertonikov, potenciálnych kandidátov mozgového infarktu (70,3 %), ktorý bol dokonca vyšší ako v sledovanej skupine ložiskovej ischemie mozgu (Bartko, 1981). Podobný trend zmien sa zistil aj pri analýze výskytu protilátok len proti mozgovému tkanivu (obr. 2). Porovnanie podskupiny „ľahkých“ a „ťažkých“ ischemií mozgu neukázalo výraznejšie rozdiely v percente výskytu protilátok. To isté sa týka lokalizácie ischemického ložiska.

Hypotéza o zmenenej imunitnej odpovedi organizmu v podmienkach ložiskovej ischemie mozgu sa overila ďalšou štúdiou, analýzou kvantitatívnych zmien niektorých imunoglobulínov. Zistilo sa, že hladiny IgG sa zvýšili štatisticky nevýznamne, hladiny IgA sa štatisticky významne zvýšili a hladiny IgM sa štatisticky významne znížili (obr. 3). Nenašiel sa štatisticky významný rozdiel medzi podskupinou „ľahkých“ a „ťažkých“ ischemií mozgu. Podobný trend imunitnej odpovede sa zistil aj v súbore aterosklerotikov a hypertonikov (tab. 1). Zvýšenie hladín IgG, IgA a IgM sa zistilo aj v likvore (tab. 2 a 3).

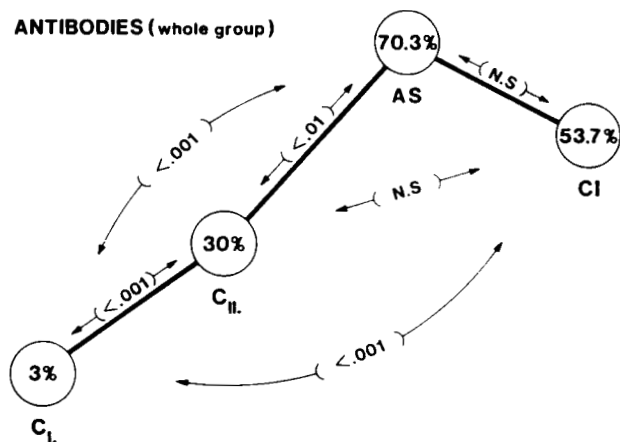
Výsledky analýzy frakcionovanej sedimentácie erytrocytov za prítomnosti encefalitogénneho peptidu ukazuje obrázok 4, z ktorého vidieť, že krivka sedimentácie erytrocytov v súbore pacientov s ložiskovou ischemiou mozgu je odlišná od kriviek sedimentácie v kontrolnej skupine. Zrýchlenie sedimentácie erytrocytov s EP je v 4. minúte vyšetřenia štatisticky významné v porovnaní s autológnou kontrolou (hyperreaktívny typ).

Ak sumarizujeme výsledky doterajších štúdií, môžeme konštatovať, že humorálna imunitná odpoveď organizmu v podmienkach ložiskovej ischemie mozgu v sledovaných parametroch je zmenená. Zmeny sa zistili nielen u pacientov s mozgovým infarktom, ale aj v skupine aterosklerotikov a hypertonikov — potenciálnych kandidátov mozgovej cirkulačnej poruchy.

Celulárna imunita

Obrázok 5 ukazuje zmeny IRI a SI v súbore pacientov s ložiskovou ischemiou mozgu v porovnaní s kontrolnou skupinou a skupinou AS a VH. Vyplyva z neho významné zvýšenie hodnôt stimulačného indexu v súbore pacientov s mozgovým infarktom a nevýznamné zmeny IRI. Predpokladali sme, že by to mohlo byť ovplyvnené vekom. Analýza týmto smerom ukázala, že významné zmeny v celulárnej imunite sa týkajú nielen SI, ale aj IRI, a to v podskupine pacientov do 40 rokov veku (obr. 6). Nezistila sa nijaká korelácia medzi IRI a stupňom neurologického deficitu (obr. 7) ani zmeny IRI vo vzťahu k priebehu ochorenia (obr. 8). To isté sa týka stimulačného indexu (obr. 8 a 9).

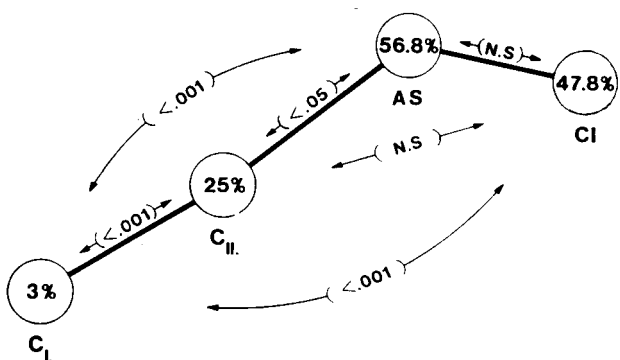
Zvýšenie hodnôt IRI môže byť spôsobené buď zvýšením aktivity T_H -lymfocytov alebo poklesom aktivity T_S -lymfocytov. Analýza týmto smerom ukázala, že frekvencia zvýšenej aktivity T_H -lymfocytov v súbore ložiskovej ischemie mozgu v podskupine pacientov do 40 rokov je významne vyššia v porovnaní s kontrolnou skupinou (tab. 4) a frekvencia zníženej aktivity T_S -lymfocytov v tejto podskupine pacientov nie je významne odlišná od kontrolnej skupiny (tab. 5). Ten istý nález, t.j. nevýznamné zmeny sa zistili aj v aktivite B-lymfocytov (tab. 6). Z týchto výsledkov môžeme sumarizovať, že zvýšenie hodnôt IRI je vo vzťahu k zvýšenej aktivite T_H -lymfocytov.



Obr. 1. Výskyt protilátok v krvi proti celému panelu antigénov v celom súbore pacientov s ložiskovou ischemiou mozgu (CI) v porovnaní so skupinou aterosklerotikov a hypertonikov (AS) a kontrolnou skupinou I (C_I) a II (C_{II}).

Fig. 1. Occurrence of antibodies in the blood serum against the whole panel of antigens in the group of patients with cerebral infarction (CI) in comparison with the group of atherosclerotics and hypertonics (AS), and the control group I (C_I) and control group II (C_{II}).

BRAIN ANTIBODIES

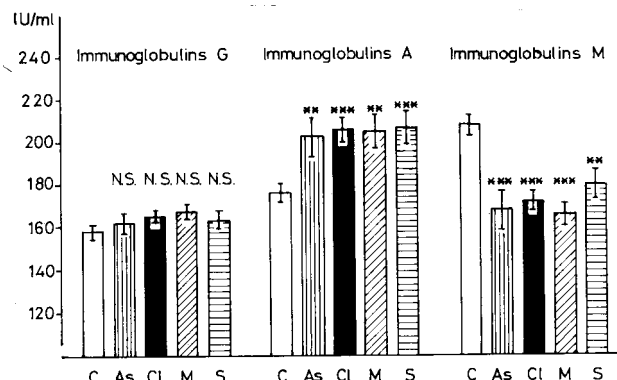


Obr. 2. Výskyt protilátok v krvi proti mozgovému tkanivu v súbore pacientov s ložiskovou ischemiou mozgu (CI) v porovnaní so skupinou aterosklerotikov a hypertonikov (AS) a kontrolnou skupinou I (C_I) a II (C_{II}).

Fig. 2. Occurrence of antibodies in the blood serum against the brain antigens in the group of patients with cerebral infarction (CI) in comparison with the group of atherosclerotics and hypertonics (AS), and the control group I (C_I) and control group II (C_{II}).

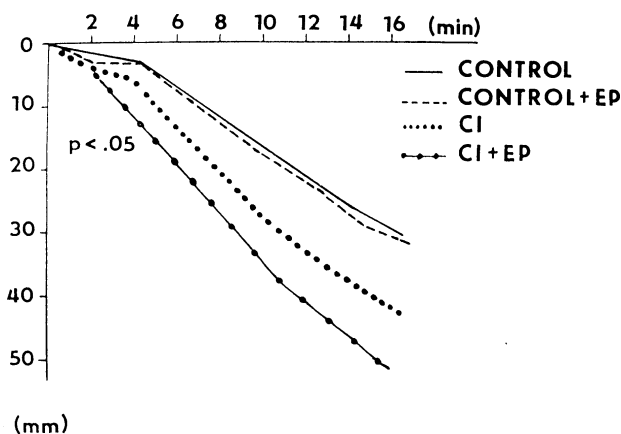
Niektoré štúdie z posledných rokov ukázali, že lupusový antikoagulans a antikardiolipínové protilátky môžu predstavovať rizikový faktor vzniku mozgového infarktu. To by mohlo byť v súlade s výsledkami našich štúdií o imunoglobulínoch (lupusový antikoagulans sú protilátky IgG a IgM proti fosfolipidom bunkových membrán).

Antikardiolipínové protilátky (aCL) sú rizikovým faktorom vzniku cerebrálneho infarktu. Vyskytli sa v 9,7 % pacientov (n=248), u ktorých sa cerebrálny infarkt vyskytol prvýkrát v porovnaní s 4,3 % (n=257) v kontrolnom súbore. Z počtu 24 pacientov s cerebrálnym infarktom, ktorí mali pozitívne aCL, len 2 pacienti nemali nijaký z ďalších rizikových faktorov: predsieňová



Obr. 3. Zmeny v IgG, IgA a IgM v celom súbore pacientov s ložiskovou ischemiou mozgu (CI), v skupine s ischemiami "ľahkými" (M) a "ťažkými" (S) v porovnaní s kontrolnou skupinou (C) a skupinou aterosklerotikov a hypertonikov (AS).

Fig. 3. Changes in immunoglobulins G, A and M in the whole group of patients with focal brain ischemia (CI), in the subgroup of "mild" (M) and "severe" (S) neurological deficit compared with the control group (C), and the group of atherosclerotics and hypertonics (AS).



Obr. 4. Zmeny frakcionovanej sedimentácie erytrocytov v súbore pacientov s mozgovým infarktom (CI) v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Fig. 4. Changes in fractionated sedimentation of erythrocytes in the group of patients with cerebral infarction (CI) in comparison with the control group.

fibrilácia, hypertenzia, diabetes mellitus, fajčenie alebo srdcový infarkt. Prevalencia aCL u pacientov s mozgovým infarktom bola 11,8 % (APASS, 1993).

Analýza prevalencie rozličných aCL izotypov u pacientov s cerebrálnym infarktom a kontrol ukázala, že IgG izotypy aCL protilátok boli častejšie a len tieto dosahovali štatistickú významnosť. Aj IgM a IgA izotypy sa vyskytovali častejšie u pacientov s cerebrálnym infarktom v porovnaní s kontrolnou skupinou, ale rozdiel nebol štatisticky významný (APASS, 1993).

Analýza vzťahu medzi výskytom aCL protilátok a počtom ischemických lézií v mozgu zistených CT ukázala, že 30 % pacien-

Tab. 1. Zmeny imunoglobulínov krvného séra v súbore ložiskových ischémií mozgu, v skupine aterosklerotikov a hypertonikov v porovnaní s kontrolnou skupinou.**Tab. 1. Changes in immunoglobulins of the blood in the group of brain infarction and in atherosclerotics and hypertonics compared with the controls.**

| Sledovaná skupina Followed group | IgG (IU/ml) | p (IU/ml) | IgA (IU/ml) | p | IgM | p |
|-------------------------------------|----------------|--------------|----------------|-------|--------|-------|
| kontrolná skupina controls | 158,23 | NS | 176,85 | 0,02 | 208,77 | 0,001 |
| AS and VH | 162,58 | | 203,25 | | 168,33 | |
| kontrolná skupina controls | 158,23 | 176,85 | 208,77 | 0,001 | | 0,001 |
| mozgová ischémia brain ischemia | 165,84 | NS | 206,67 | | 172,17 | |
| AS and VH | 162,58 | NS | 203,25 | NS | 168,33 | NS |
| mozgová ischémia brain ischemia | 165,84 | | 206,67 | | 172,17 | |

Tab. 2. Zmeny IgG v likvore v súbore pacientov s ložiskovou ischémiou mozgu v porovnaní s kontrolnou skupinou a skupinou aterosklerotikov a hypertonikov.**Tab. 2. Changes in immunoglobulins G in CSF in the group of patients with cerebral infarction in comparison with the group of atherosclerotics, hypertonics and control group.**

| Sledovaná skupina Followed group | IgG n x±Sx | (in mg/100 ml) | p |
|---|------------------|----------------|-------|
| kontrolná skupina control group | 47 | 3,7±2,3 | |
| AS and VH mozgová ischémia brain ischemia | 12 | 2,7±21,2 | 0,005 |
| | 166 | 4,9±2,8 | 0,005 |

Tab. 3. Zmeny IgA a IgM v likvore v súbore pacientov s ložiskovou ischémiou mozgu v porovnaní s kontrolnou skupinou.**Tab. 3. Changes in immunoglobulins A and M in CSF in the group of patients with focal brain ischemia in comparison with controls.**

| Sledovaná skupina Followed group | IgA n | IgM (in mg/100 ml) | p | n | (in mg/100 ml) | p |
|-------------------------------------|----------|-----------------------|------|----------|----------------|----|
| kontrolná skupina control group | 38 | 1,42±0,7 | 12 | 1,6±0,55 | | |
| mozgová ischémia brain ischemia | 85 | 1,83±1,03 | 0,05 | 23 | 3,2±2,1 | NS |

to s CI, ktorí mali pozitívny výskyt protilátok aCL, malo množstvo ischémických ložísk na CT v porovnaní s 18 % v kontrolnej skupine pacientov s negatívnym nálezom aCL protilátok (APASS, 1993).

Analýza lokalizácie a veľkosti ischémických ložísk v mozgu u pacientov s mozgovým infarktom vo vzťahu k výskytu aCL protilátok ukázala, že ischémické ložiská sú približne v rovnakom percente lokalizované v mozgovej kôre, hlbokých štruktúrach mozgu, mozgovom kmeni alebo v inej lokalizácii, pričom veľkosť

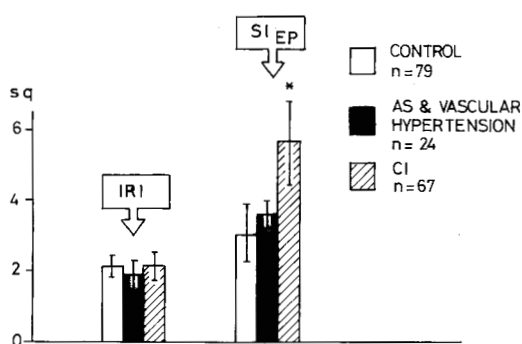
ložiska bola variabilná. Pozitívita protilátok aCL pri mozgovom infarkte nie je teda spojená so špecifickou lokalizáciou ischemickej lézie alebo špecifickými klinickými symptómami (Levine a spol., 1992).

Otázka, či pozitívita aCL protilátok nie je „post hoc“ zmenou, t.j. či ich pozitívita nebola dôsledkom vzniku ischemickej lézie mozgu, alebo či sa protilátky aCL vyskytovali už pred vznikom mozgového infarktu (propter hoc), sa riešila opakovaným vyšetrením protilátok aCL u pacientov s infarktom mozgu. Zistilo sa, že ani u jedného pacienta sCI, ktorý mal pri prvom vyšetrení (hneď po vzniku CI) negatívne protilátky aCL, sa tieto protilátky nestali pozitívnymi pri testovaní 3 a 6 mesiacov po vzniku CI (Chakravarty a spol., 1991; APASS, 1992). Tieto výsledky by mohli dokumentovať kauzálnu úlohu protilátok aCL pri vzniku CI.

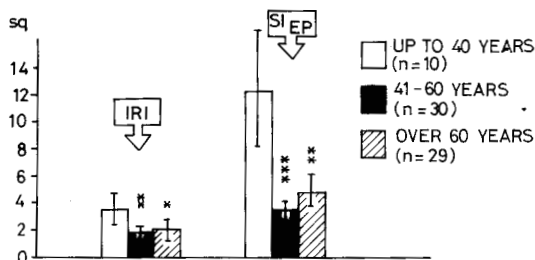
Štúdia zameraná na vzťah medzi cerebrálnym infarktom a HLA-systémom ukázala, že výskyt niektorých HLA-antigénov má tendenciu zvyšovať sa, dokonca dosť výrazne, kým iné majú tendenciu znižovať sa v porovnaní s kontrolnou skupinou. Rozdiely však nedosiahli hranicu štatistickej významnosti (tab. 7).

Diskusia

Problematike imunitnej odpovede organizmu v podmienkach ložiskovej ischémie mozgu sa dosiaľ venovalo málo pozornosti. Týka sa to tak humorálnej, ako aj bunkami sprostredkovanej imunity. Výsledky našich štúdií ukázali, že sledované parametre humorálnej imunitnej odpovede sú zmenené. Pohotovosť k tvorbe protilátok v podmienkach mozgového infarktu nie je vysoká. Je síce vyššia ako v kontrolnej skupine starších zdravých ľudí, je však nižšia ako v skupine hypertonikov a aterosklerotikov, potenciálnych kandidátov cirkulačnej poruchy mozgu. Je nepravdepodobné, že by kvantitatívna rozdielnosť imunitnej odpovede mohla súvisieť s vekovým faktorom. Priemerný vek oboch skupín bol približne rovnaký (59,6:60,7 roka). Kvantitatívnu rozdielnosť v tvorbe protilátok možno preto interpretovať buď tým, že: 1. vznik ložiskovej ischémie mozgu ovplyvnil normálne prebiehajúcu tvorbu protilátok, 2. pred vznikom mozgového infarktu sa vyčerpali zásoby protilátok, čím sa porušila homeostáza organizmu, 3. vyčerpanie zásob protilátok mohlo byť predmetom pre ďalšie procesy, ktoré v konečnom dôsledku viedli k vzniku cirkulačnej poruchy mozgu. Na zmenenej imunitnej odpovedi sa môže zúčastňovať aj porucha centrálnej regulácie imunitných dejov organizmu v podmienkach difúznej (pri ateroskleróze a hypertenzii) alebo ložiskovej ischémie mozgu. Výsledky niektorých autorov, ktorí pri po-



Obr. 5. Hodnoty IRI a SI_{EP} v súbore pacientov s ložiskovou ischémiou mozgu (CI) v porovnaní s kontrolnou skupinou a skupinou AS a VH. Fig. 5. The changes in IRI and SI_{EP} in the group of patients with focal brain ischemia (CI) in comparison with the controls, and the group of AS and VH.



Obr. 6. Hodnoty IRI a SI_{EP} v súbore pacientov s ložiskovou ischémiou mozgu (CI) do 40 rokov a nad 40 rokov v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Fig. 6. The changes in IRI and SI_{EP} in the group of patients with focal brain ischemia (CI) aged up to 40 and over 40 yrs in comparison with the age-matching controls.

škodení prednej časti hypotalamu u králikov našli zmeny v bielkovinách krvného séra a redukciu niektorých parametrov prirodzenej imunity, by mohla upozorňovať na túto možnosť (Maltsev a spol., 1970).

Podobná interpretácia sa núka aj pri analýze výsledkov sledovaných tried imunoglobulínov. Bez ohľadu na to, že jednotlivé triedy imunoglobulínov v krvnom sére sú zmenené diskrepantne (trieda IgM sa významne znižuje, trieda IgA sa významne zvyšuje a trieda IgG má tiež tendenciu k zvyšovaniu), ich zmeny v krvnom sére a likvore sú vo vzťahu k difúznemu (u aterosklerotikov a hypertonikov) aj ložiskovému ischemickému poškodeniu mozgu. Podrobné vyšetrenie pečenej a obličkových funkcií, ako aj výsledky ďalších biochemických parametrov vylúčili extracerebrálne lokalizovanú genézu týchto zmien. Hypoteticky možno preto predpokladať, že získané kvantitatívne zmeny hlavných tried imunoglobulínov by mohli súvisieť so zmenou alebo poruchou centrálnej regulácie imunitných procesov spôsobenou latentnou alebo manifestnou ischemickou léziou mozgu. Na kvalitu a kvantitu tejto odpovede mohla však pôsobiť celá história (genetická, zdravotná, veková a pod.) pacienta, ktorý prekonal mozgový infarkt. Tak hádam možno vysvetliť aj pozitivitu testu frakcionova-

Tab. 4. Frekvencia zvýšenej aktivity T_H -lymfocytov v súbore pacientov s mozgovým infarktom (CI) do 40 rokov veku v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Tab. 4. Frequency of increased activity of T_H lymphocytes in CI patients up to 40 yrs of age in comparison with the controls.

| Sledovaná skupina | n | f | χ^2 | p |
|-------------------|----|------|----------|------|
| Followed group | | | | |
| kontrolná skupina | 24 | 0,25 | 4,29 | 0,05 |
| controls | | | | |
| CI | 10 | 0,70 | | |

Tab. 5. Frekvencia zníženej aktivity T_S -lymfocytov v skupine pacientov s mozgovým infarktom (CI) do 40 rokov veku v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Tab. 5. Frequency of decreased activity of T_S lymphocytes in CI patients up to 40 yrs of age in comparison with the controls.

| Sledovaná skupina | n | f | χ^2 | p |
|-------------------|----|------|----------|----|
| Followed group | | | | |
| kontrolná skupina | 24 | 0,33 | 1,75 | NS |
| controls | | | | |
| CI | 10 | 0,40 | | |

nej sedimentácie erytrocytov s EP u pacientov s mozgovým infarktom, ktorú sme zistili. Tvorbu špecifických protilátok možno považovať za dôsledok senzibilizácie lymfocytov proti encefalitogénemu peptidu. Zistené protilátky sú pravdepodobne vysoko špecifické, o čom svedčí ich hypersenzitívny typ reakcie preukázaný pri hodnotení charakteru sedimentačných kriviek.

Zmena imunitnej odpovede organizmu v podmienkach ložiskovej ischémiie mozgu sa týka nielen humorálnej, ale aj bunkami sprostredkovanej imunity. Hodnotili sme ju imunoregulačným (IRI) a stimulačným indexom (SI).

Výsledky štúdie ukázali, že oba tieto indexy sa pri mozgovom infarkte štatisticky významne zvyšujú. Zvýšenie IRI sa však týka len pacientov do 40 rokov. Tieto zmeny nezávisia od lokalizácie ložiska, stupňa neurologického deficitu a v priebehu ochorenia sa nemenia. Zvýšenie IRI môže byť spôsobené jednak zvýšením aktivity T_H -lymfocytov stimulovaných PHA, alebo znížením aktivity T_S -lymfocytov, ktoré stimuluje ConA.

Zistili sme, že kým zvýšenie aktivity T_H -lymfocytov bolo štatisticky významne vyššie v porovnaní s kontrolnou skupinou, zníženie aktivity T_S -lymfocytov nebolo štatisticky významne zmenené. To isté sa týka B-lymfocytov.

Na základe týchto výsledkov možno usudzovať, že zvýšenie IRI u pacientov s mozgovým infarktom je spôsobené predovšetkým zvýšením aktivity T_H -lymfocytov. Aj niektoré ďalšie štúdie ukázali markantné zmeny v bunkami sprostredkovanej imunitě pri ložiskovej ischémiie mozgu: pokles celkového množstva lymfocytov v periférnej krvi, pokles počtu T-lymfocytov, depresia lymfocytovej blastogenézy, zvýšenie migračného indexu a oneskorený typ kožnej reaktivity (Czlonkowska a spol., 1979).

Posledné desaťročie charakterizuje explózia záujmu o protilátky, ktoré viažu fosfolipidy (aPL). Zistilo sa, že lupusový anti-koagulans (LA) a antikardiolipínové protilátky (aCL) by mohli

Tab. 6. Frekvencia zvýšenej aktivity B-lymocytov v súbore pacientov s mozgovým infarktom (CI) do 40 rokov veku v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Tab. 6. Frequency of increased activity of B lymphocytes in CI patients up to 40 yrs of age in comparison with the controls.

| Sledovaná skupina Followed group | n | f | χ^2 | p |
|-------------------------------------|----|------|----------|----|
| kontrolná skupina controls | 46 | 0,22 | 1,30 | NS |
| CI | 69 | 0,36 | | |

Tab. 7. Frekvencia výskytu HLA v súbore pacientov s ložiskovou ischémiou mozgu (CI) v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Tab. 7. Frequency of HLA in the group of patients with cerebral infarction (CI) in comparison with the controls.

| Zvýšená frekvencia HLA Increased frequency of HLA % | | |
|---|---------------------|---------------|
| HLA | cerebral infarction | control group |
| A2 | 63,7 | 49,5 |
| A28 | 14,1 | 5,6 |
| B5 | 27,4 | 11,5 |
| B7 | 27,8 | 19,6 |
| B12 | 33,1 | 23,1 |
| B14 | 12,2 | 6,6 |
| Cw2 | 46,2 | 14,1 |
| Cw3 | 23,3 | 17,7 |
| Znížená frekvencia HLA Decreased frequency of HLA % | | |
| HLA | cerebral infarction | control group |
| A3 | 7,3 | 25,2 |
| A98 | 21,5 | 29,9 |
| B8 | 3,3 | 16,8 |
| B16 | 8,1 | 14,9 |

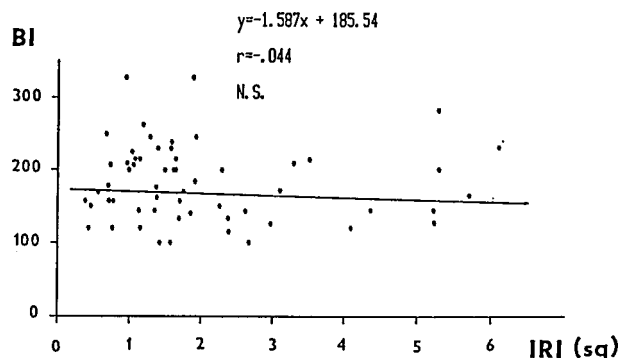
Pri ostatných HLA: tendencia k zvýšeniu frekvencie výskytu.
In other HLA: trend to an increased frequency.

patrí k významným faktorom spojeným s rozličnými formami tromboembolických syndrómov. Takmer 20 % všetkých trombóz viazaných na protilátky aPL postihuje cerebrálnu cirkuláciu (APASS, 1993). Nedávne prospektívne multicentrické štúdie jasne demonštrovali, že LA a aCL protilátky sú rizikovým faktorom vzniku cerebrálneho infarktu (APASS, 1992). LA predlžuje aPTT útlmom protrombínového komplexu prostredníctvom interakcie s fosfolipidovými fragmentmi (Levine a spol., 1990).

Vzťah LA ku vzniku cerebrálneho infarktu je však kontroverzný. In vitro LA účinkuje ako antikoagulans, ale in vivo paradoxne — pacienti s pozitívnym LA majú zvýšenú tendenciu k arteriálnej a venózne tromboze.

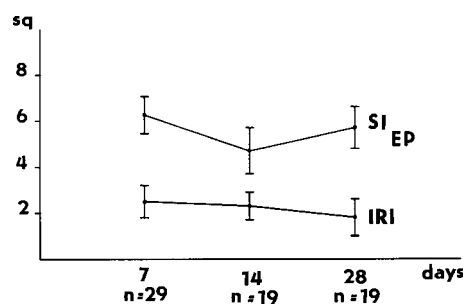
Protilátky aCL sa primárne našli pri systémovom lupus erythematoses (SLE), ale zistili sa aj u pacientov s CI bez SLE.

Protilátky aCL sú rizikovým faktorom vzniku cerebrálneho infarktu. Na veľkej multicentrickej štúdií vykonanej v 15 centrách USA sa zistili v 9,7 % pacientov s CI v porovnaní so 4,3 % v kontrolnej skupine (APASS, 1993).



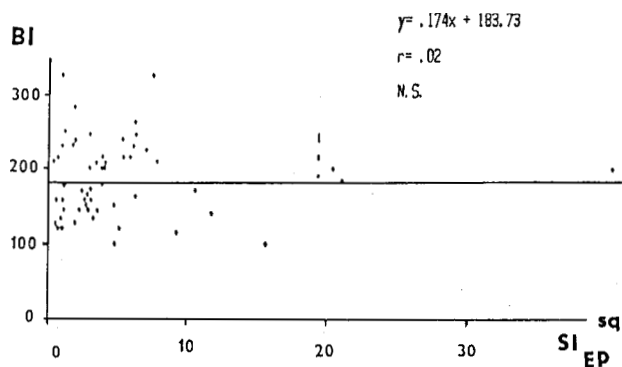
Obr. 7. Korelácia medzi zmenami IRI a stupňom neurologického deficitu (BI) v súbore pacientov s mozgovým infarktom.

Fig. 7. Correlation between the changes in IRI and the degree of neurological deficit score (BI) in the group of patients with CI.



Obr. 8. Zmeny IRI a SI_{EP} v dynamickom sledovaní 7., 14. a 28. deň po vzniku cerebrálneho infarktu (CI).

Fig. 8. The dynamics of the changes in IRI and SI_{EP} in the group of patients with cerebral infarction (CI).



Obr. 9. Korelácia medzi zmenami SI_{EP} a stupňom neurologického deficitu (BI) v súbore pacientov s ložiskovou ischémiou mozgu (CI).

Fig. 9. Correlation between the changes in SI_{EP} and the degree of neurological deficit score (BI) in the group of patients with brain ischemia (CI).

Treba však uviesť, že okrem dvoch pacientov sa u všetkých ostatných vyskytovali aj iné rizikové faktory, ako je predsieňová fibrilácia, hypertenzia, cukrovka, fajčenie alebo srdcový infarkt v anamnéze. Z jednotlivých aCL izotypov sa najčastejšie vyskytovali izotypy IgG.

Výskyt aCL protilátok nebol v korelácii k lokalizácii ischemických ložísk, vyskytoval sa približne v rovnakom percente v mozgovej kôre, v hlbokých štruktúrach mozgu a v mozgovom kmeni (Levine a spol., 1992). Z tohto nálezu možno usudzovať, že aCL protilátky nie sú v korelácii so špecifickou lokalizáciou ischemického ložiska v mozgu alebo špecifickými klinickými symptómami.

Na druhej strane sa zistil významný vzťah medzi výskytom protilátok aCL a počtom ischemických ložísk. 30 % pacientov s pozitívnymi aCL protilátkami malo mnohopočetné ložiská v porovnaní s 18 % mnohopočetných ischemických ložísk u pacientov s negatívnym nálezom aCL protilátok. Z tohto hľadiska možno výskyt aCL protilátok u pacientov s CI považovať za prognosticky významný faktor.

Doterajšie výsledky nútli uvažovať o tom, či výskyt aCL protilátok je skutočne rizikovým faktorom vzniku cerebrálneho infarktu, alebo je ich výskyt dôsledkom ischemickej lézie mozgu; inými slovami, či výskyt aCL protilátok možno považovať za „propter hoc“ zmeny prítomné ešte pred vznikom CI, alebo ide o „post hoc“ zmeny, ktoré vznikli až ako dôsledok cirkulačnej poruchy mozgu. Štúdia zameraná týmto smerom ukázala, že ani jeden pacient, ktorý pri vzniku CI bol z hľadiska výskytu aCL protilátok negatívny, sa nestal pozitívnym, ak sa prítomnosť aCL protilátok testovala 3 a 6 mesiacov po vzniku CI (Chakravarty a spol., 1991).

Tieto výsledky umožňujú predpokladať, že aCL protilátky majú kauzálnu úlohu pri vzniku CI, t.j. ide o „propter hoc“ zmeny. Osobitne sa to týka mladších vekových skupín, ako sme to zistili v našej štúdií analýzou bunkami sprostredkovanej imunity a ako na to upozornili aj iní autori analýzou aCL protilátok (Nigel, 1992; Briley a spol., 1989; Brey a spol., 1990; Levine a spol., 1990).

Akými mechanizmami sa uplatňuje vplyv aPL protilátok (t.j. aCL a LA)?

Zásadne možno konštatovať, že aPL protilátky predstavujú imunitnou zmenou sprostredkovanú trombózu. Možno uvažovať o niekoľkých trombotických mechanizmoch: a) môže ísť o endotelovú antikoagulačnú dysfunkciu, b) môže ísť o abnormality prostacyklínu (Carreras a Vermyleen, 1982), antitrombínu III, placentového antikoagulačného proteínu, proteínu C a S (Freyssinet a Cazenave, 1987), abnormality fibrinolýzy prostredníctvom uvoľňovania tPA (Tsakiris a spol., 1989). U jednotlivých pacientov môže byť trombotický proces výsledkom kombinácie všetkých alebo niekoľkých týchto abnormalít, alebo môže ísť o dôsledok iných imunitne nesprostredkovaných porúch koagulačného systému (Brey a Coul, 1992).

Výskyt aPL protilátok je nielen rizikovým faktorom pre vznik cerebrálneho infarktu, ale je rizikovým faktorom aj pre vznik opakovaného infarktu mozgu (APASS, 1990). Z tohto hľadiska je vhodná otázka, či existuje nejaký terapeutický program, ktorého dodržiavaním by sa zabránilo vzniku opakovanej ischemie mozgu. V tomto smere sa skúšali najrozličnejšie liečivá ovplyvňujúce výskyt aPL protilátok: kortikoidy, imunosupresívne a imunomodulačné preparáty, antitrombotiká a antikoagulancia u pacientov s CI. Treba konštatovať, že v súčasnosti neexistuje nijaký terapeutický program, ktorý by zabránil vzniku opakovaného infarktu mozgu. Všetky doterajšie štúdie nedokázali efektívnosť ktorejkoľvek z uvedených terapeutických možností.

V predchádzajúcej časti sme uviedli, že hlavný histokompatibilný komplex (MHC) zasahuje okrem iných funkcií do regulácie

imunitnej reaktivity organizmu na cudzorodé antigény a že génové produkty majú vzťah k rozličným ochoreniam a imunopatologickým stavom. V dlhej histórii MHC od roku 1958 sa získalo množstvo poznatkov, ktoré ukázali, že MHC sa významným spôsobom zúčastňuje na regulácii imunitných mechanizmov. Aj keď názov „histokompatibilný“ nevystihuje už celkom súčasné názory na biologický význam tohto genetického systému, potvrdilo sa, že imunitná reakcia jedinca na špecifické a nešpecifické podnety sa viaže na HLA-oblasť. Asociácia medzi niektorými ochoreniami a určitými HLA-antigénmi podporuje hypotézu, že tieto antigény sa môžu zúčastňovať na vzniku niektorých ochorení.

Preto sme v našej štúdií analyzovali niektoré z nich. Štúdia ukázala, že výskyt určitých HLA-antigénov sa v súbore pacientov s CI zvyšuje (HLA-A2, -A28, -B5, -B7, -B12, -B14, -Cw2, -Cw3) a iných sa naopak znižuje (HLA-A3, -A9, -B8, -B16) v porovnaní s kontrolnou skupinou. Aj keď boli rozdiely dosť výrazné, neboli štatisticky významné, najskôr pre relatívne menšie súbory. Napriek tomu nútia výsledky tejto pilotnej štúdie uvažovať o možnej účasti genetických faktorov na vzniku mozgového infarktu. Ak ba sa potvrdila táto úvaha na veľkom súbore a v multicentrickej štúdií, priblížili by sme sa hádam k myšlienke o možnosti identifikovať potenciálneho kandidáta mozgovej cievnej príhody.

Literatúra

APASS: Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and central ischemia. *Stroke*, 21, 1990, s. 1268–1273.

APASS: The association of antiphospholipid antibodies with first ischemic stroke: a multi-center case - control study. *Stroke*, 23, 1992, s. 161.

APASS: Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke*, 24, 1993, Suppl. 1, s. I-120–I-123.

Bartko D.: Ložisková ischemia mozgu (focal brain ischemia). Bratislava, SAV 1981, 676 s.

Brey R.L., Coul B.M.: Antiphospholipid antibodies. Origin, specificity, and mechanism of action. *Stroke*, 23, 1992, Suppl. 1, s. I-15–I-18.

Brey R.L., Hart R.G., Sherman D.G., Tegeler C.H.: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology*, 40, 1990, s. 1190–1196.

Briley D.P., Coul B.M., Goodnight S.H.: Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann. Neurol.*, 25, 1989, s. 221–227.

Brinkman C.J.J., Nillesen W.M., Homes O.R., Lamers K.J.B., de Pauw B.E.J., Delmotte P.: Cell-mediated immunity in multiple sclerosis as determined by sensitivity of different lymphocyte populations to various brain tissue antigens. *Ann. Neurol.*, 11, 1982, s. 450–455.

Carreras L.O., Vermyleen J.G.: „Lupus“ anticoagulant and thrombosis possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb. Haemost.*, 48, 1982, s. 30–40.

Czlonkowska A., Cyrta B., Korlak J.: Immunological observations on patients with acute cerebral vascular disease. *J. Neurol. Sci.*, 43, 1979, s. 455–464.

Freyssinet J.M., Cazenave J.P.: Lupus-like anticoagulants, modulation of the protein C pathway and thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 58, 1987, s. 679–681.

Goulet P., Kaufmann H.: Etudes sur la response immunitaire selon l'age chez le rat. *Gerontologia* (Basel), 10, 1964, s. 76—85.

Haferkamp O., Schlettwein-Gsell D., Schwick H.G., Störiko K.: Serum protein in ageing population with particular reference to evaluation of immune globulins and antibodies. *Gerontologia* (Basel), 12, 1996, s. 30—38.

Hegyí V., Buc M., Nyulassy Š., Hegyí E., Doležalová A., Štefanovič J.: Zisťovanie stavu precitlivelosti na lieky metódou lymfocytotransformačného testu. *Bratisl. lek. Listy*, 69, 1978, s. 148—155.

Hess D.C.: Stroke associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke*, 23, 1992, Suppl. 1, s. I-23—I-28.

Chakravarty K.K., Byron M.A., Webley M.: Antibodies to cardiolipin in stroke: association with mortality and functional reeconomy in patients without systemic lupus erythematosus. *Q.J. Med.*, 79, 1991, s. 397—405.

Levine S.R., Deegan M.J., Futrell N., Welch K.M.A.: Cerebrovascular and neurologic associated with antiphospholipid antibodies. 48 cases. *Neurology*, 40, 1990, s. 1181—1189.

Levine S.R., Brey R.L., Joseph C.L.M., Havstad S.: Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke*, 23, 1992, Suppl. 1, s. I-29—I-32.

Maltsev V.M., Tsypin A.B., Ivanov A.A., Plyushev A.K.: The effect of injury of the hypothalamic centers on the immunological reactivity of the organism. *Z. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 47, 1970, s. 8—12.

Nikš M., Štefanovič J., Nyulassy Š., Buc M.: B-lymfocytové aloantigény hlavného histokompatibilného systému človeka. *Folia Fac. Med.*, 21, 1983, 52 s.

Tsakiris D.A., Marbet G.A., Makris P.E., Settas L., Duckert H.: Impaired fibrinolysis as an essential contribution to thrombosis in patients with lupus anticoagulant. *Thromb. Haemost.*, 61, 1989, s. 175—177.

Walker J.E., Cook J.D.: Lymphoblastic transformation in response to viral antigens in multiple sclerosis. *Neurology*, 29, 1979, s. 1341—1347.

Do redakcie došlo 22.10.1996.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

Rybár I.: Gastropatie vyvolaná nesteroidovými antirevmatikami. Martin, Osveta 1997, 177 strán.

V súčasnej dobe môžeme konštatovať zahŕnenie farmaceutického trhu antirevmatiky. Zvlášť nesteroidové antirevmatika (NSA) patrí k najrozšírenejším a najčastejšie používaným skupinám liekov vôbec. Je tomu tak najmä vďaka ich analgetickým, antiflogistickým a antipyretickým účinkom. Reklama z komerčných dôvodov združuje pochopiteľne ich príjmy s liečebnými efektami. Je však nezbytné znáť i nežádúce a vedľajšie účinky medikamentózneho liečenia a antirevmatik zvlášť. Doc. Rybár upozorňuje najmä na závažné komplikácie, ako sú krvácania, perforácie a stenózy v horných častiach zažívacieho ústroja. Všimá si však i komplikácie renálnych, hematologických, dermatologických a neurologických.

Pokiaľ sa gastroenteropatie týča, autor analyzuje predispozičné faktory takýchto komplikácií (napr. vek, pohlavie, životný štýl, infekcie *Helicobacter pylori*, polymorbidita, liečebná polypragmácia aj.). Uvažuje o možných patofyziologických a patogenetických procesoch, aby prakticky poradil, ako do nich liečebne zasiahnuť (napr. otázka slizničných agresívnych a ochranných faktorov, prostaglandíny).

Kliment J., Horňák M.: Benígna hyperplázia prostaty. Martin, Osveta 1996.

Ešte pred 20 rokmi boli možnosti liečby benígnej prostatickej hyperplázie obmedzené na chirurgické odstránenie hyperplastickej časti žľazy, a to obyčajne len u pacientov s najťažšími prejavmi ochorenia. Len sporadicky boli liečení pacienti so stredne závažnými subjektívnymi ťažkosťami preparátmi s pochybným účinkom.

Pokroky v porozumení etiopatogenézy benígnej prostatickej hyperplázie a poznanie jej biologickej povahy však zmenili postoje k tomuto ochoreniu. Zlepšenie diagnostiky benígnej prostatickej hyperplázie umožnilo racionalizovať a objektivizovať stav ochorenia, ktoré sa predtým posudzovalo len na základe subjektívnych ťažkostí.

V liečbe benígnej prostatickej hyperplázie sa okrem chirurgických metód postupne uplatnili aj alternatívne minimálne invazívne metódy a najmä účinné farmakologické preparáty.

Dôležitá a zaujímavá je kapitola o prevencii gastroenteropatie vyvolanej NSA. Zásadný význam má zevrubné vyšetrenie nemocného pred zahájením liečby. Mimo iného sa tak predjde pri hodnotení terapeutického efektu sofistikovanejšiemu "post hoc — propter hoc". Autor právom združuje komplexnú péču o revmatika. V jej rámci prioritným význam pripisuje životný štýl, životnému štýlu, duševnej hygieny a pohode vôbec.

Doc. Rybár je zkušený internista-revmatológ. Systematicky sa zaoberá vzťahom revmatológie a gastroenterológie. Kooperácia prírodných odborov naberá na aktuálnosti pri tržných vzťahoch, ktoré sa nevyhýbajú ani medicíne. Účinná spolupráca predpokladá vzájomnosť a systematickosť, ktorá sa musí prolinať oboma oborami. Konkurenčnosť aktivít jednotlivých disciplín sa totiž nikdy môže dostať do protikladu s postulátom efektívnej medzioborovej kooperácie. Pochopiteľne ke škodí nemocnému.

Kniha je adresovaná predovšetkým revmatológom, gastroenterológom, internistom a praktickým lekárom. Užitek z nej bude mať tiež farmakológ, najmä klinický, a farmaceut.

M. Vykydal

Komplexnou problematikou benígnej prostatickej hyperplázie sa zaoberá kniha doc. MUDr. J. Klimenta, CSc., a prof. MUDr. M. Horňáka, DrSc. *Benígna hyperplázia prostaty*, ktorú vydalo vydavateľstvo Osveta v Martine roku 1996.

Ide o vynikajúce dielo z pera popredných slovenských urológov, napísané jasne a zrozumiteľne, na vysokej odbornej a štylistickej úrovni. Autori vychádzajú z vlastných bohatých skúseností a rozsiahleho klinického materiálu. Podarilo sa im pútavou formou predstaviť čitateľom úplne najčastejšie ochorenie starnúcich mužov. Svojou prácou autori vyplnili medzeru v slovenskej odbornej literatúre o problematike benígnej prostatickej hyperplázie.

Som presvedčený, že dielo sa stane predmetom odborného záujmu nielen urológov, ale aj všeobecných lekárov, geriatrov a ďalších odborníkov.

J. Breza