

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA

Hungarian Veterinary Journal
Established by Prof. B. Nádaskay, 1878

Hepaticus encephalopathia során kialakult astrocytaduzzanat és idegsejtkárosodás kutya agyvelejében

LÓ

Újszülött csikók belgyógyászati alapellátása II.

KISÁLLAT

Szájon át adható antiepileptikumok macskák részére

BELGYÓGYÁSZAT

A hepaticus encephalopathia kóroktana, kórfejlődésének újabb szempontjai

BAKTERIOLÓGIA

Hazai *Mycoplasma bovis* törzsek antibiotikum-érzékenysége

IN MEMORIAM

Dr. Rátz Ferenc (1942–2017)

MEGHÍVÓ, FELHÍVÁS

Meghívó az MLTE és az ÁTE Állattenyésztési, Takarmányozástani és Laborállat-tudományi Tanszék nemzetközi tudományos ülésére Felhívás Jubileumi Diploma pályázatra

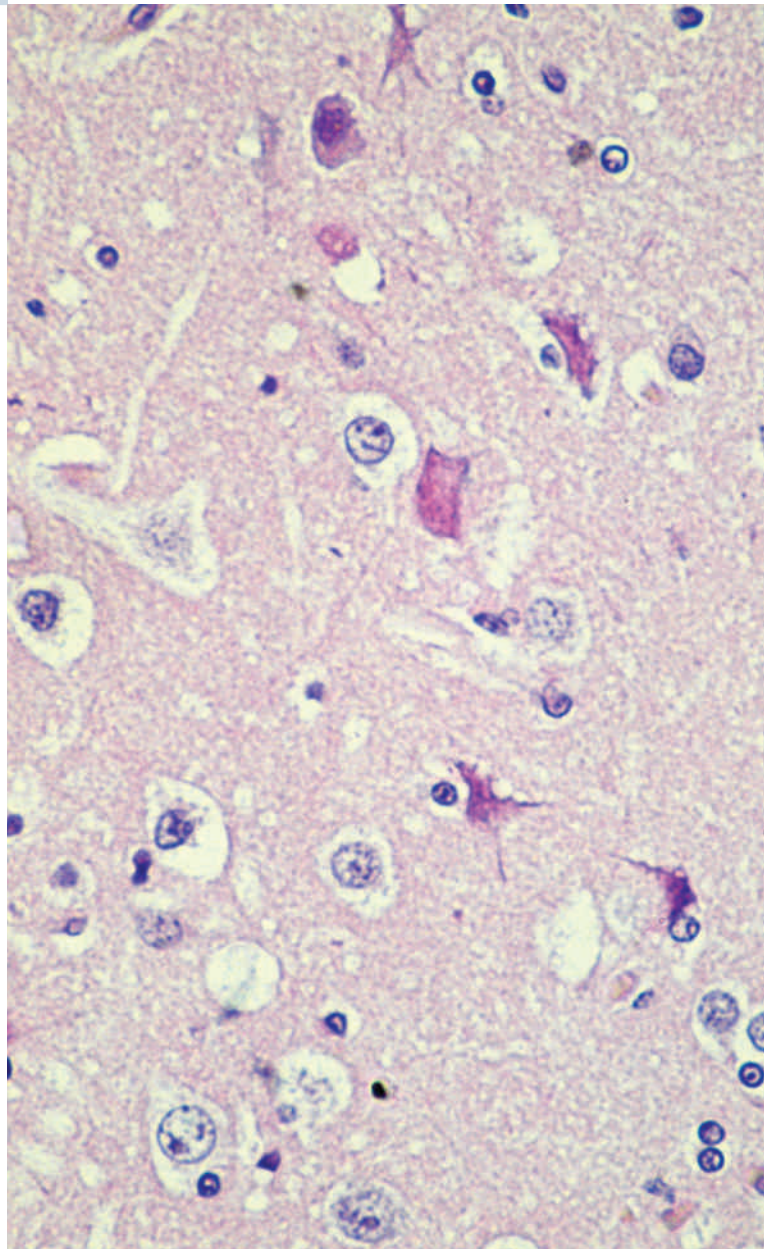
RENDEZVÉNY

Tormay Béla Tudományos Emlékülés

TALLÓZÁSOK

LEVÉL A SZERKESZTŐSÉGHEZ

Betonoszlopnak ütközött emu





26.

KÖVES NAPOK

2017. május 11–12. Gyula
Hunguest Hotel Erkel****



25.

DERZSY NAPOK

2017. június 1–2. Bükfürdő
Hotel Caramell****

További információk:

Béres Ágnes (tel.: 06-1-431-6140, mobil: 30-664-0082, e-mail: agnes.beres@ceva.com),
illetve figyelje a www.ceva.hu, a www.kovesnapok.hu, www.derzsy-napok.hu és
a www.maok.hu oldalakon március közepén megjelenő információkat!

LÓ / EQUINE

- 131.** Auth A., Rompos L., Tóth B.: Újszülött csikók belgyógyászati alapellátása II. Irodalmi összefoglaló
A. Auth, L. Rompos, B. Tóth: Primary care of neonatal foals II. Literature review

KISÁLLAT / SMALL ANIMALS

- 143.** Pákozdy Á., Mikscha R., Jerzsele Á.: Szájon át adható antiepileptikumok macskák részére Irodalmi összefoglaló
Á. Pákozdy, R. Mikscha, Á. Jerzsele: Oral antiepileptic drugs for cats
Literature review

BELGYÓGYÁSZAT / INTERNAL MEDICINE

- 157.** Bárány Z. B., Sterczler Á., Jócsák G., Frenyó V. L., Kiss D. S.: A hepaticus encephalopathia kóroktana, kórfejlődésének újabb szempontjai Irodalmi összefoglaló
Z. B. Bárány, Á. Sterczler, G. Jócsák, V. L. Frenyó, D. S. Kiss: The aetiology and some new pathophysiological aspects of hepatic encephalopathy
Literature review

BAKTERIOLÓGIA / BACTERIOLOGY

- 169.** Sulyok K. M., Kreizinger Zs., Fekete L., Hrivnák V., Magyar T., Jánosi Sz., Schweitzer N., Turcsányi I., Makrai L., Erdélyi K., Gyuranecz M.: Hazai *Mycoplasma bovis* törzsek antibiotikum-érzékenységeinek vizsgálata (bővített másodközlés)
K. M. Sulyok, Zs. Kreizinger, L. Fekete, V. Hrivnák, T. Magyar, Sz. Jánosi, N. Schweitzer, I. Turcsányi, L. Makrai, K. Erdélyi, M. Gyuranecz: Antibiotic susceptibility profiles of *Mycoplasma bovis* strains isolated from cattle in Hungary, Central Europe
(extended secondary publication)

IN MEMORIAM

- 181.** Dr. Rátz Ferenc (1942–2017)

182., 189. TALLÓZÁSOK

MEGHÍVÓ, FELHÍVÁS

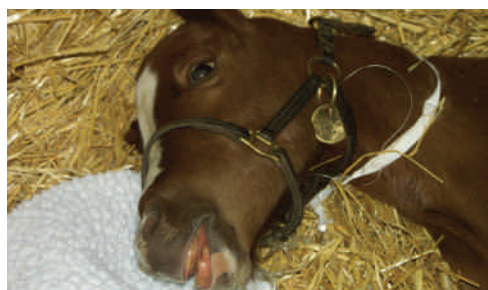
- 183.** Meghívó az MLTE és az ÁTE Állattenyésztési, Takarmányozástani és Laborállat-tudományi Tanszék nemzetközi tudományos ülésére
Felhívás Jubileumi Diploma pályázatra

RENDEZVÉNY

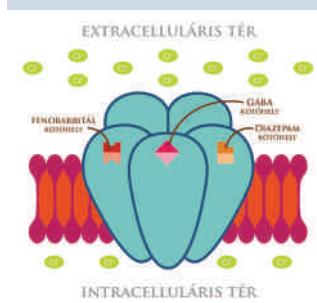
- 185.** Tormay Béla Tudományos Emlékülés

LEVÉL A SZERKESZTŐSÉGHEZ

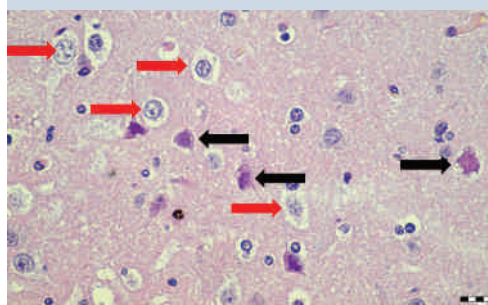
- 191.** Prof. Dr. Egri Borisz: Betonoszlopnak ütközött emu bal külső comb-sípcsonti izma törzshöz közelebb eső részének mély, lebenyes szakadása, az azonos oldali szárnycsőkevény fertőződött, többszörös nyílt törésével



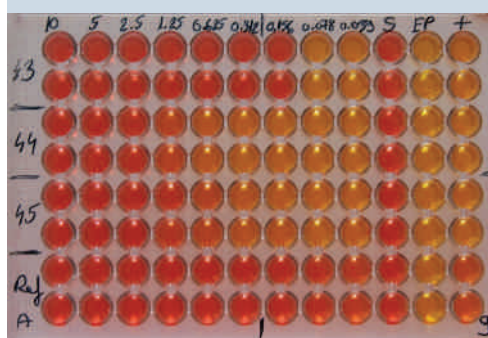
138. Epileptiform görcsök csikóban



145. GABA-mediált kloridion-csatorna



162. Hepaticus encephalopathia



174. MIC-érték meghatározása

A folyóiratot indexeli és referálja/The journal is indexed and abstracted by: CAB Abstracts (CABI), Science Citation Index Expanded, Zoological Record, BIOSIS previews (Thomson Reuters), Scopus (Elsevier).
Tartalom/Contents: Current Contents – Agriculture, Biology & Environmental Sciences (Thomson Reuters)

Ingyenes mutatószám kérhető a főszerkesztőtől/Free sample copies are available from the editor-in-chief: H-1078 Budapest, István utca 2. Hungary
Megrendelhető a fenti címen a szerkesztőségétől/
Subscription orders to the Editorial Office (address above)

*** Internet address
(English contents pages, subscription price, etc.)
<http://www.univet.hu/mal>



A kórbonctani gyűjteménytár és RÁTZ ISTVÁN (1860–1917)

1888-ban egy tragikus esemény, AZARY ÁKOS idő előtti halála terelte RÁTZ ISTVÁNT az állatorvosképzés felé. HUTYRA FERENC, akinek át kellett vennie AZARY helyét, medikus kora óta ismerte RÁTZOT, s meghívta a kórbonctani tanszékre. RÁTZ 1889-ben állatorvosi oklevelet is szerzett, és hatalmas energiával vette bele magát a tanulásba előbb HUTYRA mellett, majd külföldi tanulmányútján, ahol többek között VIRCHOWOT hallgatta. Viszátérve átvette az intézetet.

Nemcsak a tudást kellett megszereznie, hanem egy korszerű tanszékét is fel kellett építenie. DARÁNYI IGNÁC minisztersége idején nyílt lehetőség az Állatorvosi Főiskola épületeinek bővítésére, a felszerelés korszerűsítésére. A képen látható kórbonctani (és parazitológiai) gyűjteménytár is ekkor kapott tágas termetet, amelyek gyorsan megteltek az oktatást támogató készítményekkel.

RÁTZ az állatorvosi tisztvi vizsgákban, az állatorvosképzés reformjában, az állatorvosi közéletben is aktívan részt vett. Talán fiatalkori szépirodalmi próbálkozásai is predesztinálták arra, hogy több folyóirat és konferenciakötet (*Állatorvosi Lapok, Közlemények az összehasonlító élet- és kórtan köréből, Állategészség, a VIII. Nemzetközi Állatorvosi Kongresszus négy nyelvű kötete stb.*) szerkesztőjeként is értékes munkát végezzen. Előadásai színesek, elevenek, gyakorlatiasak voltak. Nem csak az oktatást, az ismeretterjesztést is szívügyének tekintette, és számtalan hazai és nemzetközi szervezetben tevékenykedett.

A parazitológiai vizsgálódások kikapcsolódást jelentettek számára. Az állattan és a természetjárás iránti vonzalmát talán a késmárki líceumból hozta magával, ahol FÜRÉSZ FERENC tanár gyűjtőmunkájának részese volt. Tanulságos volt számára, hogy CHYZER KORNÉL rovartani gyűjteményének rendezésében is segédkezhetett. (Az iránta érzett tisztelet jeléül RÁTZ az első, általa felfedezett *Taenia*-fajt *Dipylidium Chyzerinek* nevezte el.)

Arcképét jól ismerjük: egyenes tartás, kemény ingmell és gallér, csokornyakkendő, cvikker. Kötelességtudó, elszánt, talán kissé távolságtartó embert mutat. Szükség is volt e tulajdonságokra, mert – mint HUTYRA mondta – egyike volt azoknak, akik az állatorvosképzésnek, az állategészségügynek szentelték „tehetségük és munkaerejük legjavát”, megküzdve a nagy nehézségekkel és hiányokkal. E küzdelem örölte fel az egészségét is. Száz esztendővel ezelőtt, 1917. február 27-én megtartotta előadását, elvégezte feladatait, de másnap már nem ébredt fel.

Orbán Éva

FŐSZERKESZTŐ / EDITOR-IN-CHIEF

Dr. BALKÁ Gyula

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG / EDITORIAL BOARD

Dr. Abonyi Tamás
 Dr. Balka Gyula (elnök), Dr. Bíró Ferenc
 Dr. Búza László, Dr. Dunay Miklós Pál
 Dr. Farkas Róbert, Dr. Fekete Sándor György
 Dr. Fodor László, Dr. Gál János
 Dr. Gálfi Péter, Dr. Gönczi Gábor
 Dr. Jakab Csaba, Dr. Jerzsele Ákos
 Dr. Laczay Péter, Dr. Manczur Ferenc
 Dr. Molnár Viktor, Dr. Nagy Béla
 Dr. Nemes Imre, Dr. Németh Tibor
 Dr. Ózsvári László, Dr. Sályi Gábor
 Dr. Seregi János, Dr. Solti László
 Dr. Sótonyi Péter, Dr. Szieberth István
 Dr. Tóth Balázs, †Dr. Tuboly Tamás
 Dr. Varga János, Dr. Vetési Ferenc
 Dr. Visnyei László, Dr. Vörös Károly

OLVASÓSZERKESZTŐ

Sík Júlia

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR

Tóth Zsuzsanna

SZERKESZTŐSÉG / EDITORIAL OFFICE

H-1078 Budapest, István u. 2. Hungary
 Levélcím: 1400 Budapest 7. Pf. 2.
 Telefon/fax: (36-1) 341-3023
 Internet: <http://www.univet.hu/mal>
 E-mail: mal@univet.hu

KIADÓ / PUBLISHER

Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.
 H-1223 Budapest, Park u. 2.
 Telefon: (36-1) 36-28-100
 Telefax: (36-1) 36-28-104
 Internet: www.agrarlapok.hu
 E-mail: info@agrarlapok.hu
 Felelős kiadó:
 DR. MEZŐSZENTGYÖRGYI DÁVID ügyvezető igazgató

HIRDETÉSEK FELVÉTELE

Telefon: 06-20 996-9239, 06-13 628 114
 Telefax: (36-1) 470-0410
 E-mail: info@agrarlapok.hu

Minden jog fenntartva. A lapból értesüléseket átvenni csak a Magyar Állatorvosok Lapjára való hivatkozással lehet. A hirdetések és egyéb reklámkiadványok tartalmáért a kiadó felelősséget nem vállal.

LAPTERV

made by zwoelf – www.zwoelf.hu

TERVEZŐSZERKESZTŐ

Markovics Réka

NYOMÁS

ADU-PRESS NYOMDA Kft.
 1139 Budapest, Fáy u. 5.

INDEX: 25531
 HU ISSN 0025-004X

LAPTULAJDONOS

KIADÓ



FÖLDMŰVELÉSÜGYI
 MINISZTERIUM



Primary care of neonatal foals II.

Literature review

Auth Adél Katalin^{1*}
Rompos Laura²
Tóth Balázs³

A. K. Auth ^{1*}
L. Rompos²
B. Tóth³

1. Veterinärmedizinische Universität,
Wien, Pferdeklinik
Veterinärpl. 1, 1210 Bécs, Ausztria

* e-mail: auth.adel@gmail.com

2. Állatorvostudományi Egyetem, Budapest
állatorvostan-hallgató

3. Equi-Med Kft.
4551 Nyíregyháza, Vezér u. 140/a

Újszülött csikók belgyógyászati alapellátása II.

Irodalmi összefoglaló

ÖSSZEFOGLALÁS

A csikók születés utáni szakaszban előforduló rendellenességeinek késői felismerése, nem megfelelő módon történő elbírálása és kezelése súlyos következményekkel járhat amellett, hogy a felnövő csikó egész további életére, így teljesítményére is kihatással lehet. A szakterület kibontakozása mindössze 3–4 évtizedre nyúlik vissza. Cikksorozatunk második részében az emésztőszervek, a húgy-nemi szervek, a mozgásszervek, az idegrendszer, a hormonális és az immunrendszer gyakran előforduló rendellenességeit tárgyaljuk. A csikók szepikémiáját a szerzők külön kéziratban tárgyalják.

SUMMARY

Background: Equine neonatology focuses mainly on perinatal period from the terminal phase of pregnancy throughout the first few weeks of life. The delayed recognition of abnormalities in the early postpartum period can lead to severe consequences, or it may affect the future performance of the expected equine athlete. This specialty has gained attention in the last 30–40 years close proximity to the substantial Thoroughbred-breeding centres of the world.

Objectives: The aim of this review is to provide a practical approach to equine veterinarians, students, horse breeders and owners about the hallmarks of the most important disease entities in this age-group of foals using our own experiences and published data.

Results and Discussion: In our second article we summarize and discuss disorders of the gastrointestinal tract, the urinary, locomotive, nervous, endocrine and immune systems of the young foals, based on the latest literature. The following diseases are detailed: meconeum impaction, gastric ulcers, different diarrhoeal diseases of foals, uropoeritoneum, septic synovitis and osteomyelitis, white muscle disease, perinatal asphyxia syndrome, meningitis and meningoencephalitis, congenital defects of the nervous system (such as cerebellar abiotrophy, levander foal syndrome, occipito-atlantoaxial malformation, juvenile idiopathic epilepsy), hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, goiter, hypothyreosis, neonatal isoerythrolysis, severe combined immunodeficiency, immune-mediated thrombocytopenia. The authors will discuss the neonatal septicaemia in a later manuscript.



EMÉSZTŐSZERVEK, EMÉSZTŐSZERVI EREDETŰ KÓLIKÁK

MECONIUMRETENCIÓ ÉS -OBSTIPÁCIÓ

E kórkép leggyakrabban az elégtelen kolosztrumfogyasztás miatt (laxatív hatású) alakul ki, ilyenkor a passzív transzfer zavara is együtt jár a betegséggel. Perinatalis asphyxia szindrómában (PAS) szenvedő csikóknál is kialakulhat másodlagos meconiumobstipatio, mivel az idegrendszeri károsodás miatt a bélmotilitásuk is gyengül. Okozhatja kiszáradás és elektrolitforgalmi zavar is. A medence mérete miatt szinte csak méncsikókban fordul elő (28, 29). Tünetei a gázfelhalmozódás, kólika, erőlködés és gyakori vizeletürítés.

Az esetek szinte kivétel nélkül megoldhatóak konzervatív úton.

Kezelése:

- beöntés (akár prophylaktikusan): 300–500 ml szappanos, kézmeleg víz Foley-katéteren, csak a gravitációs nyomást használva, esetleg acetylcsizteinnel (8 g), szó-dabikarbónával (20 g). Súlyos esetben orr-nyelőcső szondán át ásványi olaj vagy paraffin (a félrenyelés fokozott veszélye miatt ezzel elővigyázatosnak kell lennünk),
- intravénás folyadékterápia,
- ha szükséges fájdalomcsillapítás, nem szteroid gyulladáscsökkentőket és butorphanolt (0,05–0,1 mg/ttkg) alkalmazunk.

Csikóknál a bélfal mechanikus károsodása következtében másodlagos szövődeményként vérfertőzés alakulhat ki, ill. gyakori lehet még a hólyagrepedés is. Előbbi miatt javasolt az azonnali széles spektrumú antibiotikum adagolása megelőző céllal legalább 5–7 napig (33).

VELESZÜLETETT RENDELLENESSÉGEK

Atresia ani et coli. Ritka, de jellegzetes klinikai képet mutató kólika, néhány órás csikóknál. Kolonoszkópiával, kontrasztröntgennel, laparotómiával diagnosztizálható.

Lethal wihte syndrome. Az overo-overo szín Paint csikókban együtt öröklődik az ileocecalis és colon aganglionosissal járó, az endothelin-receptor génmutáció következtében kialakult betegséggel, ami rövid időn belül elhullással jár (2).

GYOMORFEKÉLY

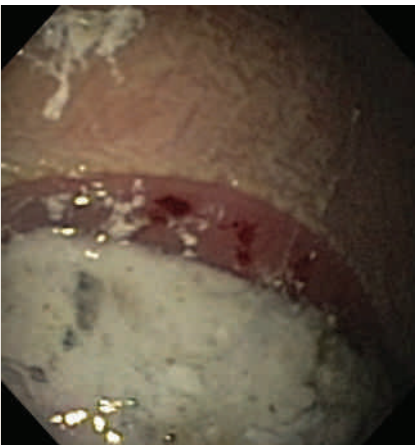
Az újszülött csikóknál a gyomorfekély igen gyakori. Egy tanulmányban a 33 nap alatti csikók 9%-át, míg a kórházban ápolt, beteg egyedek 40%-át találták érintettnek (12). A kórfejlődés valószínűleg eltér a kifejlett lovakétól, nem a megemelkedett savszint és túl savas pH, inkább a gyomornyálkahártya csökkent vérellátása (pl. sokk, hypoxia, hypoxiás-ischaemiás behatás következtében) tehető felelőssé. A tünetek legtöbbször észrevétlenek, viszont komoly következményei lehetnek: gyomorrepedés és hashártyagyulladás vagy elvérzés okozta elhullás. Ennek megelőzésére bevonószereket (szukalfát) lehet használni. A savcsökkentő (protonpumpagátló) szerek (omeprazol) használata csikóknál vita tárgyát képezi, mert *Clostridium difficile* és *Salmonella*-fajok okozta hasmenés kialakulásának esélyét növelik, viszont valódi megelőző hatást nem érnek el. Emiatt inkább a kórházi vagy beteg csikók estén inkább H₂-receptor antagonisták javasoltak (ranitidin) (11) (1. ábra).

HASMENÉS

Mivel a szeptikus csikók egyik elsődleges emésztőszervi tünete a hasmenés, ezért minden egy hét alatti hasmenéses csikó esetében fennáll a szeptikémia/bakteriémia alapos gyanúja.

- **Csikósárlási hasmenés:** 5–14 napos csikóknál előforduló enyhe, nem fertőző eredetű hasmenés, ami az anyai ösztrogének tejbe kerülése miatt alakul ki és önmagában nem igényel kezelést.

A meconiumobstipáció tünetei a gázfelhalmozódás, kólika, erőlködés és gyakori vizeletürítés



1. ÁBRA. Pontszerű, vérző fekélyek láthatóak egy 3 hetes csikóban a gyomor pars glandularis területén
Gasztrószkópiás felvétel

FIGURE 1. Gastroscopic image of multiple pinpoint, bleeding ulcers on the glandular part of the stomach in a 3-week-old foal

A bakteriális bélgyulladások kezelésekor gondolni kell a bakteriémia nyomán tovaterjedő fertőzésekre

- **Vírusfertőzések:** 30 napos kor alatt legtöbbször rotavírus, mellette ritkán adenovírus mutatható ki. Előtte gyakran állományszinten megjelenő, változó súlyosságú hasmenéssel jár. A legtöbb esetben tüneti kezelést igényel (folyadékterápia, laktáenzim-kiegészítés, idő és mennyiség szabályozott szoptatás, antibiotikum-kezelés és abszorbensek).

- **Bakteriális fertőzések:**

- A *Clostridium perfringens* A és C (súlyosabb), ill. *Clostridium difficile* által okozott elhalásos enterocolitis során a fertőzött csikók gyakran heveny kólikával vagy éppen elfekvéssel, apátiával és szeptikémiás tünetekkel érkeznek a kórházba. A hasmenés sokszor csak később fejlődik ki. Fontos, hogy a bakteriémia kialakulását széles spektrumú antibiotikum-terápiával előzzük meg, és változó mértékben szükséges lehet intenzív terápiás kezelés is (26).

- *Salmonella* sp.: bármilyen életkorban fertőződhet a ló, kezdetben gyakran, de nem törvényszerűen lázas állapottal jár, végstádiumban jellemző a hypothermia és az elfekvés. A kialakuló bakteriémia hatására gyakran a hasmenés elmúlása után jelennek meg a fertőzés tovaterjedésének jelei: szeptikus ízületgyulladás, osteomyelitis, agyhártya- vagy tüdőgyulladás.

- *Rhodococcus equi* extrapulmonalis megjelenési formái: enterocolitis, hasüregi tályogképződés, nyirokcsomó-gyulladás, hashártya-, ill. májgyulladás (2. ábra).



2. ÁBRA. *Rhodococcus equi*vel fertőződött csikó tüdejének kórbonctani képe
Multifocalis pyogranulomatous tüdőgyulladás

FIGURE 2. Macroscopic post mortem appearance of a multifocal pyogranulomatous pneumonia caused by *Rhodococcus equi*



3. ÁBRA. Megvastagodott falú jejunumkacsok ultrahanglelete *Clostridium perfringens* által okozott enterocolitis során 1 hetes csikóban

FIGURE 3. Thickened loops of jejunum in a 1 week-old foal suffering from an enterocolitis caused by *Clostridium perfringens*

A *L. intracellularis* 3–12 hónapos csikókban okoz proliferatív enteropathiát

- *Lawsonia intracellularis*: 3–12 hónapos csikókban okoz proliferatív enteropathiát, sokszor inkább a gyenge tápláltsági állapot a vezető tünet, de hasmenés is előfordul. Ultrahangos vizsgálattal észlelhető, hogy a vékonybél fala megvastagodott, ill. jellemző a súlyos hypoproteinaemia a vérképben (3. ábra). Agresszív és többhetes antibiotikum-kezeléssel (oxitetraciklin, doxiciklin) túlélnek a csikók a betegséget, de néha fejlődésben elmaradnak társaiktól és csöktek lesznek (25).

- **Parazitafertőzések:** Súlyos *Strongyloides westeri* fertőzés (fertőzött kanca-tej által) 8–12 napos csikóban hasmenést okozhat. *Cryptosporidium parvum*ot is izoláltak már 1 hónap alatti hasmenéses csikókból, amelynek közegészségügyi jelentősége is van (zoonózis), de ez borjakkal ellentétben rendkívül ritka (26, 32).

**A Tyzzer-betegség
Clostridium piliforme
által okozott túlheveny,
nagy mortalitású máj-
gyulladás**

TYZZER-BETEGESÉG

Clostridium piliforme által okozott túlheveny, nagy mortalitású májgyulladás, amely általában elszórtan, 7–42 napos csikóknál fordul elő. Heveny esetben a következő klinikai tünetek észlelhetők: levertség, görcsök, sárgaság, láz, hasmenés, felgyorsult szívverés és légzés, kiszáradás, valamint idegrendszeri tünetek a kialakult hepatikus encephalopathia következtében. A fertőzött csikók leggyakrabban az első tünetek megjelenésétől számítva 12–72 órán belül elpusztulnak. Egy esetismertetés számolt be sikeres kezelésről, amely főként szupportív terápiából (parenterális folyadékterápia, dextróz, bikarbonát, intranasalis oxigén, omeprazol), intravénás metronidazol és további széles spektrumú antibiotikum-kezelésből állt (24).

**Az uroperitoneum a
vizelet peritonealis
térbe történő
kiszivárgása**

HÚGYÚTI SZERVEK, AZ UROPERITONEUM

Az uroperitoneum a vizelet peritonealis térbe történő kiszivárgása, amely előfordulhat a vizeletkiválasztó rendszer bármely részének a repedése, szakadása következtében. Leggyakoribb a húgyhólyag dorsalis falának szakadása, ezt követi az urachus sérülése, ritkán előfordulhat a húgyvezeték, valamint a húgycső sérülése is. Fertőzött köldökcsomok előidézheti az urachus falának meggyengülését, ami a vizelet hasüregbe vagy a köldök környéki bőr alatti kötőszövetbe történő szivárgását okozza (30). A húgyúti képletek sérüléseinek oka lehet az ellés alatt a húgyhólyagra kifejtett nyomás, részleges köldökzsinór-csavarodás, megerőltető testmozgás, hosszan tartó elfekvést okozó csikókorai betegség, húgyhólyaggyulladás, nem megfelelő passzív transzfer, szepszis, újszülöttkori encephalopathia, koraellés vagy külső trauma. Amennyiben a repedés körüli szélék simák, valamint nem látunk vérzésre utaló jeleket, gondolni kell a rendellenesség veleszületett voltára (1). Általában az első klinikai jelek a születést követő 24–48. órában jelentkeznek. Egyes vizsgálatok szerint csődörccsikókban gyakrabban fordul elő húgyhólyagrepedés, valószínűleg a szűkebb medence és a hosszabb, keskenyebb húgycső miatt (8). Ezeken a csikókon fokozatosan kialakuló letargiát, felgyorsult szívverést és légzést figyelhetünk meg. A legtöbb csikó sokszor kis mennyiségű vizeletet ürít, azonban lehetnek anuriások, vagy akár normális mennyiségű vizeletet is produkálhatnak. A folyamat előrehaladtával a has láthatóan kitágul, ballotálással hullám kelthető. A diagnózis felállításához segítségünkre lehet az ultrahangvizsgálat, valamint a vér és a hasúri folyadék elemzése. Általában neutrophil leukocytosis figyelhető meg súlyos szérumszámok mellett, hyperkalaemia, hyponatraemia és hypochloroemia mellett. A hyperkalaemia hajlamosíthatja a csikót bradycardiára, valamint szívritmuszavarokra. Az EKG-n ilyenkor széles QRS-komplexeket és magas T-hullámokat láthatunk. A szérumszámok karbamid- és kreatininkoncentrációja pár órán belül jelentősen emelkedik (6). A hasúri folyadék halványsárga, bőséges, kreatininkoncentrációja legalább kétszerese a szérumszámok kezdetben. Amennyiben nem állnak rendelkezésre laboratóriumi vizsgálatok, katéteren keresztül a húgyhólyagba juttatott 10 ml metilénkék 15 percen belüli megjelenése a hasúri folyadékban diagnosztikai értékű. A differenciáldiagnózisok közé tartozik a septicémia, a perinatalis encephalopathia, a meconiumretenció, valamint bármilyen kólikát okozó kórkép. A szövődménymentes esetek kórképe a műtéttel kedvező. Műtét előtt a fontos a vér káliumkoncentrációját 6 mmol/l alá beállítani, mert előlött a csikó nem altatható. Ezt 1–3 liter fiziológiás, 0,9%-os NaCl-oldattal, vagy ugyanilyen mennyiségű izotóniás nátrium-hidrogén-karbonát- és 1–5%-os dextrózzal érhetjük el. Elégtelen eredmény esetén 0,1 U/kg inzulin intravénás dextróz- és sóoldat is segíthet hasúri drenázs mellett (4, 6).

Egyéb húgyúti betegségek közül leggyakoribb veleszületett vesefejlődési rendellenesség a vesehypoplasia és -dysplasia, de előfordulnak postvesicalis, a húgyhólyag utáni szakaszon lévő billentyűk is, ami szintén hólyagrepedést okoz-

**Az érintett csikókban a
születést követő 24–48.
órában fokozatosan
kialakuló letargiát,
felgyorsult szívverést
és légzést figyelhetünk
meg**

hat. Elfekvő és tartósan húgycsőkatéterezett csikóknál gyakori a húgyhólyaggyulladás, ami húgyúti eredetű vérfertőzést (uroszepszist) okozhat (29).

VÁZIZOM, CSONTOZAT

SZEPTIKUS ÍZULETGYULLADÁS ÉS OSTEOMYELITIS

Az újszülött csikók vázizom- és csontrendszere különösen érzékeny és sarkalatos pontja a ló neonatológiának, mert a nagy növekedési erélyű és alapvetően sportcélra tenyésztett állatoknál bármilyen apró rendellenesség is a későbbiekben teljesítménycsökkenést okozhat. Az ízületek, ínhüvelyek és nyálkatömlők, valamint a csontok fertőzését okozó baktériumok bejuthatnak egy sérülés után létrejövő bemeneti kapun, ritkábban pedig egy műtėti seben keresztül, közvetlenül. Mivel ezen képletek leggyakoribb fertőződési módja csikóknál a hematogén út, így minden egyéb felmerülő bántalomnál, (bélgyulladás, tüdőgyulladás) gondolni kell erre a következményre. Ez a legfőbb oka annak is, hogy bármilyen apró rendelleneségnél (köldök, hasmenés, gyengeség, rossz minőségű főcstej) indokolt antibiotikum-terápia, mivel ennek hiányában kialakuló bakteriémia egyik gyakori következménye a szepszis. Leggyakoribb fertőződési forrás a köldök (29), de a légzőszervek és a bélrendszer, ill. a nem megfelelő passzív transzfer hasonló mértékben tehető felelőssé. Az érintett csikók jelentékeny hányadánál későbbiekben kialakulhat osteitis, valamint osteomyelitis, ha nem történt meg a haladéktalan és agresszív kezelés. Az érintett ízület kitelt, duzzadt, meleg és fájdalmas, a metaphysisen gyakran ödéma is jelentkezik, és általában súlyos sántaság figyelhető meg. A vérben is megjelenő gyulladásos markerek ellenőrzése gyakran ad további támpontot. A plazma fibrinogénkoncentrációja gyakran jelentősen megemelkedik, különösen ha a fertőzés érinti a csontot. Az egészséges ízületi folyadék viszkozus, tiszta áttetsző, enyhén sárgás, fehérjetartalma (TP) kevesebb, mint 2,5 g/dl, sejtszáma kevesebb, mint 1000 sejt/μl. Tenyésztésre akkor érdemes mintát küldeni, ha előtte a csikó nem volt kezelve antibiotikummal, azonban a negatív tenyésztési lelet nem zárja ki a bakteriális fertőzést; egy friss tanulmányban a fertőzött ízületi folyadékok csupán 86%-ban volt pozitív a tenyésztés (17).

Leggyakrabban a femoropatellaris, valamint a tarsocruralis ízület érintett, amelyeket követnek a lábtőizületek, a csüd-, váll-, könyök- és csípőizület. A fertőzés általában a növekedési zónákból indul ki, hiszen ott az erek anatómiai elhelyezkedéséből adódóan több idő áll rendelkezésre a kórokozónak kijutni a keringésből. Az osteomyelitis kialakulásának okai között szerepelhet még sérült porc, így a subchondralis csontsérülés is, és az elégtelen csontosodás, amely főként a centrális tarsalis, 3. tarsalis és a carpalis csontokban jelentkezik. Csikókban a porcszövet erezett, így sérülése, esetleges következményes vérzés eredményeként a kórokozók könnyen bejutnak az érintett területekre. Amennyiben ízületi érintettség nem áll fent, láz, enyhe sántaság, ödéma a növekedési zónák körül figyelhető meg, legjobban azonban röntgen, esetleg MRI segítségével érdemes lokalizálni az elváltozást. A felvételek értékelésénél érdemes mindig az ellenoldali egészséges ízülettel összehasonlítani a biztosabb diagnózis érdekében (20).

A leggyakrabban izolált Gram-negatív patogének: *Escherichia coli* és más *Enterobacteriaceae* családba tartozó kórokozók, *Actinobacillus equuli*, *Salmonella* spp. A Gram-pozitívak közé tartoznak a *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. és a *Rhodococcus equi*.

A kezelés célja a létfontosságú struktúrák megóvása, további károsodásuk elkerülése, a kórokozók, valamint a gyulladásos mediátorok mielőbbi eltávolítása. Kórházi körülmények között az érintett csikók túlélési százaléka nagy, de későbbi magas szintű sportteljesítményre való alkalmasságuk kétes. A korán megkezdett

Az ízületi képletek, csontok leginkább hematogén úton vagy sérüléseken keresztül közvetlenül fertőződhetnek

A leggyakoribb fertőződési forrás a köldök

Leggyakrabban a femoropatellaris, valamint a tarsocruralis ízület érintett



4. ÁBRA. 2-es fokozatú elégtelen csontosodás röntgenlelete egy koraszülött csikóban
Dorso-palmaris felvétel a jobb csánkizületről

FIGURE 4. Grade 2 incomplete ossification of a premature foal
DP view of the right hock

**A fehériszom-betegséget
elégtelen E-vitamin-
és szelénellátottság
okozza**

korai szakaszában érintettek, így nyelési rendellenességek merülnek fel, amelyek félrenyeléses tüdőgyulladásokhoz vezethetnek. A súlyosan érintett csikóknál kiterjedt izomelhalás következik be, és következményes hyperkalaemia, amely súlyos esetben a csikó halálához vezet. Mioglobinuria és heveny veseelégtelenség is kialakulhat ezeknél a csikóknál.

Az érintett újszülöttek általában nem kielégítő módon és mennyiséget képesek szopni, így szükség lehet enteralis és parenteralis táplálásra. Azok a csikók, akik idejében részesülnek szelénkiegészítésben, jó eséllyel túlélhetnek, azonban a halálozási arány a klinikai tüneteket mutató egyedeknél így is 30–45%-os (28). Kifejlett lovak szelénigénye a takarmányban: 0,1–0,3 ppm (NRC); E-vitamin-igénye: 75–100 IU/takarmány kg (5, 9) (2. táblázat).

1. TÁBLÁZAT. Kifejlett lovak szelén- és E-vitamin-szükséglete (10)

TABLE 1. Selenium and Vitamin-E requirements of adult horses (10)

Kifejlett lovak takarmányszükségletei:	
Szelén	0,1–0,3 µg/takarmány-száranyag g
E-vitamin	75–100 IU/takarmány kg

specifikus intravénás antibiotikum-terápia sok esetben elősegíti a teljes gyógyulást. Emellett legtöbbször elengedhetetlen az ízület mosása, helyileg alkalmazott antibiotikum, valamint regionális vétagperfúzió is. Amennyiben ostitis, osteomyelitis is megállapítható, artroszkópos beavatkozás nélkül a prognózis rossz. A regionális perfúzió intravénásan és intraosseálisan is végezhető: csikók esetén 15–30 ml-re hígított 250–500 mg amikacint vagy ritkábban cefalosporint, imipenemet tartalmazó infúziót adunk 5–10 perc alatt, ami így a környező szövetekbe diffundálva lényegesen nagyobb koncentráció elérését teszi lehetővé a szisztémásan adott antibiotikumokhoz képest, emellett mellékhatások szempontjából is kedvezőbb. Ezzel egy időben fontos a széles spektrumú szisztémás antibiotikum-terápia is. Általában legalább 4 hét antimikrobiális kezelés szükséges, amelyből az utolsó 2–3 hétben használhatunk szájon át alkalmazott készítményeket, amelyek jól penetrálnak a csontszövetbe (pl. doxyciklin) (20) (4. ábra).

FEHÉRISZOM-BETEGSÉG

A talaj, ebből adódóan a takarmány nem megfelelő E-vitamin- és szelénellátottsága okozza e betegséget általában azoknál az egy évnél fiatalabb csikóknál, ahol a kanca vemhesség alatti szelénellátottsága nem volt megfelelő (10) (1. táblázat). Ennek következményeként a kreatin-kináz (CK) és az aszpartát-aminotranszferáz (AST) szérumaktivitása jelentősen megnövekedik, míg a glutation-peroxidáz aktivitása csökken. A betegségnek két formája ismert: fulmináns formában a szívizomban kialakuló elváltozások miatt a keringés összeomlik, és a csikó rövid idő alatt elpusztul. A heveny, félheveny formára jellemző az izmok merevsége miatt kialakuló mozgászavar, izomgyengeség, izombénulás. A nyelv- és garatizmok gyakran a betegség

2. TÁBLÁZAT. *Fiatal csikók fiziológiás szérum szelénkoncentrációja (5)*

TABLE 2. *Normal serum concentration of selenium in whole blood of the foal (5)*

Teljes vér szelénkoncentrációja	
0–30 napos csikók	70–200 ng/ml
30 napnál idősebb csikók	160–275 ng/ml

A PAS-t a hypoxia miatt kialakuló, emelkedett neuroaktív szteroid koncentráció és annak depresszív hatása okozza

IDEGRENSZER

PERINATALIS ASPHYXIA SZINDRÓMA (PAS)

Korábbi nevén „dummy foal syndrome” vagy „neonatal maladjustment syndrome”. A betegség tulajdonképpen a szisztémás hypoxia klinikai megjelenési formája, amelynek változatos kóroki háttere lehet. A pontos körfejlődést illetően ma is megoszlanak a vélemények. Mára leginkább a hypoxia miatt a vérben emelkedett neuroaktív szteroidszintet és annak depresszív hatását tartják a tünetek közvetlen okozójának. A hypoxiát azonban több dolog is okozhatja (3). A kanca méhlepényében és így a magzatban is a GABA-aktív neuroszteroidok koncentrációja igen nagy, ami, úgymond, alvási fázisban tartja a magzatot a vemhesség alatt. A szteroidok szintézisét az ellés során a szülőcsatornán való átpréselődés okozta stressz és következményes ACTH- és kortizoltermelődés állítja meg. A feltételezés szerint bizonyos csikókban a fiziológiás születési jel nem alakul ki (ezért lehet gyakori a kórkép pl. császármetszett csikókban, amik nem haladtak át a szülőcsatornán vagy olyan csikókban, ahol korai placentaleválás miatt az ellés második szakasza a normális 20 perc helyett mindössze néhány percet vesz igénybe). A speciális, mellkas körül felhelyezett kötelekkel a törzsre kifejtett prérhatás utánnozza a szülőútban a csikóra nehezedő nyomást és aluszékonyt idéz elő. Ez a módszer mind kísérletesen, mind klinikailag bizonyította, hogy kiváltja a szülőcsatornán történő átpréselődés során kialakuló neuroendokrin folyamatokat, és a PAS-ban szenvedő csikók gyorsan és eredményesen kezelhetők (22, 34).

A kórkép kialakulásának hátterét a következőképpen csoportosíthatjuk:

- *maternális*: légzőszervi betegség, endotoxaemia, vérzés (anaemia), műtét (császármetszés);
- *placentáris*: placentitis, az uteroplacentáris egység (UTP) idült vagy heveny szétválása (heveny: „Red bag syndrome”);
- *magzati*: ikervemhesség, veleszületett rendellenességek, nehézellés, meconiumaspiráció, szepszis, koraszülött (éretlen) csikó.

A hypoxaemia következtében a szövetek oxigénellátása romlik, ami az idegsejtek működésii zavarát idézi elő

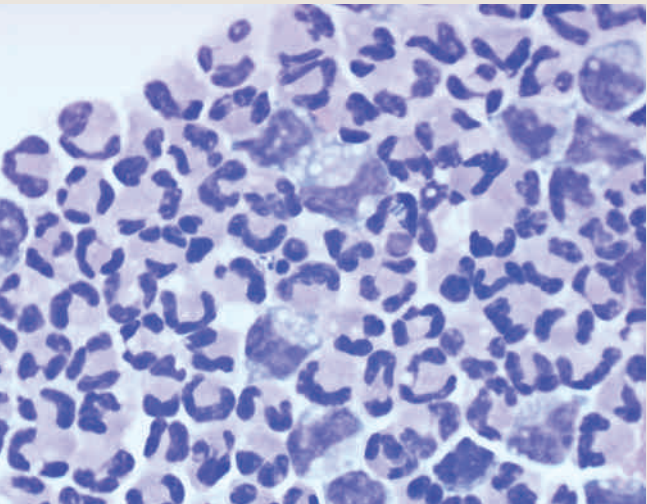
A hypoxaemia következtében a szövetek oxigénellátása zavart szenved, és hypoxia alakul ki. Az agyi neuronok nagy mennyiségű glutamátot bocsátanak ki, a Na-ion-pumpák működése zavart szenved, amelynek következtében Ca^{2+} -, Na^+ - és Cl^- -ionok halmozódnak fel a sejtben, K^+ -kiáramlás mellett. Az ionok vizet vonzanak a sejtbe, megduzzasztják azt, végül a sejt enzime rendszerei tönkremennek. Oxigén hiányában a szabadgyökképződés felgyorsul, ami a sejtek foszfolipid-membránjait peroxidációval károsítja.

Az agyi károsodás kezdetén a csikó kedvetlen, nem figyel az anyjára, gyenge, szopóreflexe lassulhat, vakság alakulhat ki. Később a csikó elfekszik, és epileptiform görcsök alakulnak ki (5. ábra). Amennyiben az agykárosodás a légzőközpontot is érinti, hypoventiláció alakulhat ki, amivel tovább romlik az agyi oxigénellátás. Az agyi jelenségeket összefoglalóan hypoxiás-ischaemiás encephalopathiának nevezzük (HIE) (13, 19, 23).



5. ÁBRA. *Epileptiform petit-mal görcsök csikóban*
Tág pupillák, grimasz és elfekvés

FIGURE 5. *Epileptiform petit-mal seizures of a neonate foal*
Note the dilated pupils, and the typical facial grimacing



6. ÁBRA. *Súlyos agyhártyagyulladásban szenvedő egyhetes csikóból nyert liquor citológiai képe*
Az igen nagyszámú, részben degeneratív elváltozásokat mutató neutrophil granulocyták egyértelmű szeptikus folyamatra utalnak
Diff-quick festés, 100×

FIGURE 6. *Cytology appearance of the liquor in a severe meningitis obtained from a 1 week old foal*
The large numbers of partially degenerated neutrophils support the diagnosis of severe septic inflammation
Diff-quick staining, 100×

A súlyos hypoxia egyéb szerveket is károsíthat: renyhe a bélmotilitás, meconiumobstipáció, elhalásos bélgyulladás, gyomorfekélyek alakulhatnak ki, de megnő a bélhelyzetváltozások és az invaginációk esélye is, ami klinikailag heveny kólikás tünetekben jelenik meg. Csökken a szív összehúzódó képessége és a lökettérfogat, amelyek következtében csökken a szisztémás vérnyomás, ami végül ugyancsak a hypoxiát fokozza. A vese tubulushámsejtjeinek károsodása miatt a vizelet mennyisége jelentősen csökkenhet (19).

A betegség gyakran jár együtt szepszissel (elsődleges vagy másodlagos alapon), korai diagnosztizálását artériás vérgázvizsgálat teszi lehetővé:

- acidózis: pH < 7,3;
- hyperlactaemia;
- hypoxaemia: PaO₂ < 60 Hgmm.

Kezelése: intranasalis O₂-gáz 4–10 l/perc. Ha a hypoxiát agyi eredetű légzési alulműködés okozza, gyakran hypercapnia is kialakul (PaCO₂ > 65 Hgmm). Ezt koffeinnel (10 mg/ttkg indító, majd 2,5 mg/ttkg fenntartó dózis rektálisan vagy szájon át) vagy cseppinfúzióban doxaprammal kezelhetjük. Ha ez nem segít, akkor mechanikusan kell a csikót lélegeztetni (13, 23).

MENINGITIS, MENINGOENCEPHALITIS

Ritkán előforduló kórkép lovakban, de még csikókban is, amelynek kiváltó okai közt szerepelhet: sérülés, ascendáló fertőzés, hematogén baktériumszóródás újszülöttkori szeptikémia szövödményeként. Főleg idegrendszeri tüneteket okoz (depresszió, ataxia, agyi idegek működésének kiesése, hyperaesthesia), ezenkívül perifériás neutrophilia, lymphopaenia, hyperfibrinogenaemia és a liquor neutrophiliás pleocytosis jellemzi. Az elhullási arány az irodalmi adatok szerint 96,4% (29, 34) (6. ábra).

OCCIPITO-ATLANTOAXIÁLIS MALFORMÁCIÓ

Öröklött idegrendszeri betegség, amely során az atlasz és a nyakszirtcsont összeolvadása figyelhető meg, főleg arab csikóknál fordul elő. Tünetei: ataxia, tetraparesis és halva születés. Fizikális vizsgálat során az atlasz és az axis jól tapinthatók, az ízület hajlíthatósága nem teljes, a fej mozgatása során jellegzetes „klikkenő” hang hallható. Ezeknél a csikóknál a fejről készült röntgenfelvételeken a fogak hypoplasiája és rendellenes csontosodás látható (22, 29).

ARAB CSIKÓK FIATALKORI IDIOPATIKUS EPILEPSZIÁJA (JUVENILE IDIOPATHIC EPILEPSY, JIE)

Elsősorban az egyiptomi arab vérvonalaknál előforduló, jóindulatú betegség. A pontos kóreltani háttér még nem tisztázott, de feltételezik, hogy autoszomális dominánsan öröklődő, önmagát korlátozó betegség, amelyet jellemzően 1–2 éves korukra „kinőnek” a csikók. Az epilepsziás görcsök következtében a leggyakoribb komplikáció a fejtrauma és az aspirációs tüdőgyulladás, ezért ezeknél a csikóknál javasolt fejmaszk használata, ill. a szopás megakadályozása a görcsök során (31).

A "Levander Foal" szindróma fatális, autoszomális recesszíven öröklődő betegség, amely egyiptomi arab vérvonalakban fordul elő

A kisagyi abiotrófia során a Purkinje-sejtek apoptózisa figyelhető meg

Szeptikus vagy egyéb kritikus állapotú csikókban gyakran tapasztalható elégtelen kortizoltermelés

"LEVANDER FOAL" SZINDRÓMA (LFS)

Fatális, autoszomális recesszíven öröklődő betegség, amely a JIE-hez hasonló egyiptomi arab vérvonalakban fordul elő. A legújabb kutatások genetikai kapcsolatot is feltételeznek a két betegség között. Az LFS-érintett csikók szeme és szőrzete világos árnyalatú, általában nehézzellessel vagy halva születnek. Az élve születő csikók esetében súlyos idegrendszeri tünetek (opstiothonus, nystagmus, tetániás görcsök) jellemzik a klinikai képet (31).

KISAGYI ABIOTRÓFIA

A Purkinje-sejtek születés utáni degenerációja és apoptózisa más állatfajok egyes fajtáinál is ismert genetikai betegség (pl. border collie, angol bulldog kutyafajták, Angus és holstein-fríz marhafajták). Lovak esetében arab lófajtáknál és Gotland póniknál fordul elő, s általában a 6 hét és 4 hónapos kor között jelentkezik. Az idegrendszeri tünetek más betegségekhez hasonlóak (ataxia, tremor, dysmetria, negatív fenyegetési reflex, felállási képtelenség, kapálózás a mellső lábakkal), a pontos kórjelzés leginkább post mortem kórszövetteni vizsgálattal, esetleg genetikai teszttel lehetséges (elérhető: UC Davis, California, USA) (22).

NARKOLEPSZIA, KATALEPSZIA

Főleg angol telivéreknél és minifajtáknál figyelték eddig meg. Narkolepszia: hirtelen mély álomba kerül a csikó. Katalepszia: az izomtónus hirtelen elvesztése miatt összeesik az állat. Sokszor előfordul, hogy a kettő együtt megy végbe. Fontos az ilyen pácienseknél észben tartani, hogy ha a narkolepsziás csikóra a teste nagyobb felületén nyomást helyezünk, akkor katalepsziás állapotba kerülhet (29).

HORMONRENDSZER

A HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSIS-MELLÉKVESEKÉREG-TENGELY ELÉGTELENSÉGE

A 2000-es évektől több tudományos folyóiratban is beszámoltak arról, hogy egyes szeptikus vagy kritikus állapotban lévő csikóknál a hasonló fejlettségű kontrollokhoz képest nagyobb ACTH- és CRH, de jelentősen kisebb kortizol-szérumban koncentráció mérhető (14). Azt is megfigyelték, hogy a nagy ACTH-koncentráció összefüggést mutatott a mortalitással a szeptikus csikók esetében (18). Egy kutatásban a kórházi beteg csikók 61%-ában a szérumban az élettaninál kisebb kortizolkoncentráció volt mérhető, és 52%-uk elégtelen kortizolválaszt adott nagy dózisu Cosyntropin (szintetikus ACTH) adagolásra. Ezek a megfigyelések igen hasonlóak a humán neonatológiában tapasztaltakkal (15).

A kortizol- és ACTH-koncentrációk azzal is összefüggést mutatnak, hogy a csikó koraszülött-e, vagy normál időre született. A koraszülött csikók kortizolkoncentrációja ugyanis jóval kisebb, míg ACTH-koncentrációjuk nagyobb megegyező életkorú társaiknál (3. táblázat).

3. TÁBLÁZAT. A koraszülött és normál időre született csikók hormonszintjeinek összehasonlítása (16)

	Kortizolkoncentráció 2 órával a születés után	ACTH-koncentráció 30 perccel a születés után
Koraszülött csikó	< 3 µg/dl	650 pg/ml
Normál, időre született csikó	12–14 µ/dl	300 pg/ml

TABLE 3. Plasma cortisol and ACTH concentration of premature and full term foals (16)

Az adatok részben azzal magyarázhatók, hogy valószínűleg a koraszülöttek mellékveséje még viszonylag érzéketlen az ACTH-ingerre, ill., hogy a kortizoltermelő képesség az éretlenségből fakadóan korlátozott. Valószínű továbbá az is, hogy a lovaknál, más állatfajokhoz képest lassabban (hetek alatt) fejlődik ki a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely egyensúlya.

A mellékvese-elégtelenségek tekintetében fontos elkülöníteni az irreverzibilis (Addison-kór, mellékvese-daganat) és a reverzibilis kórképeket. A humán orvoslásból kiindulva a szépszis vagy szeptikus sokk okozta mellékvesekéreg-alulműködés reverzibilis (átmeneti) kórkép, aminek pontos biokémiai háttere egyelőre tisztázatlan (16).

A kórkép kezelése is egyelőre még kutatás tárgyát képezi, de HART és mtsai humán példa alapján hidrokortizon-kiegészítést javasolnak 2–6 napos csikóknak. Valószínűsíthető, hogy jótékony gyulladáscsökkentő hatással lenne a kritikus betegekre (1,3 mg/kg/nap adagban, intravénásan, napi 6-szori adagra elosztva) (16).

GOLYVA

A pajzsmirigy hyperplasiás megnagyobbodása általában a kanca a szükségesnél nagyobb jódbevitelére (kiegészítők) vagy goitrogén növények fogyasztására (pl. *Brassica* spp.) vezethető vissza. Ezeknél a csikóknál a T₃- (tiroxin) és T₄- (tri-jód-tironin) szintek lehetnek kicsik (hypothyreosis) vagy fiziológiásak is (22).

PAJZSMIRIGY-ALULMŰKÖDÉS

Elkülöníthető hypometabolikus, ill. fejlődési rendellenességekkel járó forma. A pajzsmirigy nem feltétlenül megnagyobbodott, de a TSH-stimulációra adott hormonválasz gyenge. A hypometabolikus forma esetében bizonytalan járás, gyenge szopási reflex, hypothermia, gyengeség, lassú növekedés és gyenge minőségű szőrzet jellemzi a kórképet, míg a fejlődési rendellenességekkel járó forma esetében a csikó lehet élénk és a növekedési erély is lehet megfelelő, azonban előfordul a közös ujjnyújtóin szakadása, a mellső végtag fesztőinainak rövidülése, az állkapocs túlnövése, ill. akár a carpus vagy a tarsus csontjainak fejletlensége is (22).

Ha a T₃- és T₄-szintek kicsik, mesterségesen kell őket pótolni, pl. az elérhető humán levothyrexin-tartalmú szerekkel (pl. Synthroid 20–50 mg/kg po. naponta egyszer) (22).

IMMUNRENDSZER

A nyirokcsomók elváltozásai ritkák, mirigykór leghamarabb 1–2 hónapos korban jelentkezik (29).

A PASSZÍV TRANSZFER ZAVARAI (LÁSD I. RÉSZ)

ÚJSZÜLÖTTKORI (NEONATAL) ISOERYTHROLYSIS (NI)

A csikók 1–2%-ban előforduló vércsoport-összeférhetetlenség az anyával, amely során a csikó vörösvérsejtjei elleni (90%-ban az Aa és Qa antigénjei ellen) antitesteket (27) tartalmaz a főcstej. Vizsgálható a kanca vére az ellenanyagok jelenlétére 1–2 héttel ellés előtt vagy azt követően az anya széruma a csikó vérével agglutinációs próba segítségével. A lefolyás lehet túlheveny vagy heveny, ekkor a tünetek a születés utáni 24–72 órában jelentkeznek, és sárgaság (vörösvérsejt-szétesés miatt), gyengeség, levertség, vörhenyes vizelet jellemzi a klinikai kórképet, ill. a vérkép anaemiát és hyperbilirubinaemiát mutat. Ha tünetek jelentkeznek, valamely teszt pozitív vagy a kanca korábbi csikójával előfordult sárgaság, akkor meg kell akadályozni a csikót az első 24–36 órában a szopásban, szájkosarat kell felhelyezni, és NI-negatív kanca tejjével itatni. Ha a hematokrit 12–15% alá esik, a csikónak vértranszfúzióra van szüksége NI-negatív állattól, esetleg az anyától mosott vörösvérsejt-készítmény is adható. Ha az NI tünetei már kialakultak (vagyis a csikó fogyasztott kolosztrumot), akkor általában nem alakul ki a passzív transzfer elégtelensége (IgG > 800 mg/dl) (7, 21, 27).

Golyva általában a kanca szükségesnél nagyobb jódbevitelére vagy goitrogén növények fogyasztására vezethető vissza

Az újszülöttkori isoerythrolysis során a csikók vörösvérsejtjei ellen termelt anyai ellenanyagokat vesz fel a csikó a főcstejjel

IMMUNMEDIÁLT THROMBOCYTOPENIA, NEUTROPENIA

Csikóknál nemrégiben leírt betegség, amelyre jellemző az első néhány napban kiszáradás, levertség, gyengeség, gyakran kis méretű vérzések a nyálkahártyákban, valamint néhány csikónál miliaris dermatitissel is kiegészül a klinikai kép (7. ábra).

Egy másik kórkép során a főcstejben található ellenanyagok a csikó neutrophil granulocytáit és vérlemezkéit támadják meg

A körlefolyás az NI-hez hasonló, a főcstejben található ellenanyagok a csikó neutrophil granulocytáit és vérlemezkéit támadják meg, a vérlemezkék száma gyakran 10 000/μl alá is esik. Fontos észben tartani, hogy e ritka kórképhez hasonlóan a szepszis is neutropeniát és trombocytopeniát okoz csikókban, így ezt mielőbb ki kell zárni. Megelőzés és kezelés az NI-hez hasonló, súlyos thrombocytopenia esetén vérlemezkében dús vérplazma transzfúziójára vagy teljes vére lehet szükség (29).

A leginkább arab telivérekben előforduló SCID során a B- és T-lymphocyták hiánya észlelhető

SÚLYOS, KOMBINÁLT IMMUNHIÁNYOS BETEGSÉG (SEVERE COMBINED IMMUNDEFICIENCY – SCID)

Főként arab telivérekben előforduló, autoszomális recesszív módon öröklődő, súlyos immunhiánnyal járó genetikai betegség. Az arab telivérek 8,4%-a hordozó. Egy bázispár törlődésének köszönhetően fenotípusosan a B- és T-lymphocyták hiánya észlelhető. A betegséggel terhelt csikók kezdetben egészségesek, majd az anyai immunitás elmúlásával banális fertőzéseknek esnek áldozatul (pl. adenovírusok, *Pneumocystis carinii*). Gyakran intermittáló hasmenés jellemzi a kórképet, *Giardia*- és *Eimeria*-fertőzésnek miatt. Labordiagnosztikailag a vérben erős lymphopenia (< 1000/μl), kórszövettanilag lymphoid hypoplasia jelentkezik. A kórbonctani vizsgálat során a nyirokszövetek centrum germinatívumának hiánya és csecsemőmirigy hypoplasziája látható. A diagnózis megerősítésére genetikai teszt javasolt szőr- és vérmintából. A betegséget gyógyítani nem lehet, megelőzni viszont annál inkább: az arab telivér tenyészállatokat minden esetben genetikai vizsgálatnak kell alávetni, és a hordozó egyedeket a tenyésztésből ki kell zárni (29, 31).

7. ÁBRA. Immunmediált thrombocytopenia klinikai képe egy 4 napos csikóban. Petechiák és ecchymosok az ajak nyálkahártyájában.

FIGURE 7. Clinical signs of immune-mediated thrombocytopenia and neutropenia in a 4 day old foal. Visible petechiae and ecchymoses on the mucosal membrane of the mouth.



IRODALOM

1. ADAMS, R. – KOTERBA, A. M – CUDD, T. C.: Exploratory celiotomy for suspected urinary tract disruption in neonatal foals: a review of 18 cases. *Equine Vet. J.*, 1988. 20. 13–17.
 2. AIELLO, S. E. – MOSES, M. A.: *The Merck Veterinary Manual*. 11th Edition (Online Edition), 2016.
 3. ALEMAN, M. R. – PICKLES, K. J. et al.: Abnormal plasma neuroactive progestagen derivatives in ill, neonatal foals presented to the neonatal intensive care unit. *Equine Vet. J.*, 2013. 45. 3.
 4. BEHR, M. J. – HACKETT, R. P. – BENTINICK-SMITH, J.: Metabolic abnormalities associated with rupture of the urinary bladder in neonatal foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1981. 178. 263–266.
 5. BRUMMER, F. A. – PIRELLI, G. J. – HALL, J. A.: Selenium supplementation strategies for livestock in Oregon. Oregon State University. Extension Service, 2014 June. URL: <http://ir.library.oregonstate.edu/xmlui/bitstream/handle/1957/48888/em9094.pdf?sequence=4>
 6. BUTTERS, A.: Medical and surgical management of uroperitoneum in a foal. *Can Vet. J.*, 2008. 49. 401–403.
 7. DASCANIO, J. J. – McCUE, P. M.: Chapter 87. Screening the Pregnant Mare to Prevent Neonatal Isoerythrolysis. In: DASCANIO, J. J. – McCUE, P. M.: *Equine Reproductive Procedures*. Wiley. 2014. 576.
 8. DU PLESSIS, J. L.: Rupture of the bladder in the newborn foal and its surgical correction. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 1958. 29. 261–263.
 9. EMBERTSON, R. M.: Dystocia and caesarean sections: the importance of duration and good judgement. *Equine Vet. J.*, 1999. 31. 179–180.
 10. FRAPE, D.: *Equine nutrition and feeding*. 3rd edition, Blackwell Publishing Ltd., 2004. Chapter 4. Vitamin and water requirements. 96–100.
 11. FURR, M. O. – COHEN, N. D. et al.: Treatment with histamine-type 2 receptor antagonists and omeprazole increase the risk of diarrhoea in neonatal foals treated in intensive care units. *Equine Vet. J. Suppl.*, 2012. 41. 80–86.
 12. FURR, M. O. – MURRAY, M. J. – FERGUSON, D. C.: The effects of stress on gastric ulceration, T3, T4, reverse T3 and cortisol in neonatal foals. *Equine Vet. J.*, 1992. 24. 37–40.
 13. GALVIN, N. – COLLINS, D.: Perinatal asphyxia syndrome in the foal: review and a case report. *Irish Vet. J.*, 2004. 57. 707.
 14. GOLD, J. R. – DIVERS, T. J. et al.: Plasma Adrenocorticotropin, Cortisol, and Adrenocorticotropin/ Cortisol Ratios in Septic and Normal-Term Foals. *J. Vet. Int. Med.*, 2007. 21. 791–796.
 15. HART, K. A. – SLOVIS, N. M. – BARTON, M. H.: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysfunction in Hospitalized Neonatal Foals. *J. Vet. Int. Med.*, 2009. 23. 901–912.
 16. HART, M. H. – BARTON, M. H.: Adrenocortical Insufficiency in Horses and Foals. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 2011. 27. 19–34.
 17. HEPWORTH-WARREN K. L. – WONG, D. M. et al.: Bacterial isolates, antimicrobial susceptibility patterns, and factors associated with infection and outcome in foals with septic arthritis: 83 cases (1998–2013). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2015. 246. 785–793.
 18. HURCOMBE, S. D. A. – TORIBIO, R. E. et al.: Blood arginine vasopressin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol concentrations at admission in septic and critically ill foals and their association with survival. *J. Vet. Int. Med.*, 2008. 22. 639–647.
 19. JOHNSON, A. L. – GILSENAN, W. F. – PALMER J. E.: Metabolic encephalopathies in foals – pay attention to the serum biochemistry panel! *Equine Vet. Educ.*, 2012. 24. 233–235.
 20. KOCH, C. – WITTE, S.: Septic osteitis and osteomyelitis in foals – are antimicrobials alone enough? *Eq. Vet. Educ.*, 2013. 25. 67–73.
 21. LIEPMAN, R. S. – DEMBEK, K. A.: Validation of IgG cut-off values and their association with survival in neonatal foals. *Equine Vet J.*, 2015. 47. 526–530.
 22. MADIGAN, J. E.: *Manual of equine neonatal medicine*. 4th edition. 2013
 23. MADIGAN, E. – HAGGETT, E. F.: Allopregnanolone infusion induced neurobehavioural alterations in a neonatal foal: Is this a clue to the pathogenesis of neonatal maladjustment syndrome? *Equine Vet. J.*, 2012. 44. 109–112.
 24. MAGDESIAN, B. A. – HALLAND, K. G. et al.: Successful treatment and polymerase chain reaction (PCR) confirmation of Tyzzer's disease in a foal and clinical and pathologic characteristics of 6 additional foals (1986–2005). *J. Vet. Int. Med.*, 2006. 20. 1212–1218.
 25. MAGDESIAN, K. G.: Neonatal foal diarrhea. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 2005. 21. 295–312.
 26. MALLICOTE, M. – HOUSE, A. M. – SANCHEZ, L. C.: A review of foal diarrhoea from birth to weaning. *Eq. Vet. Educ.*, 2012. 24. 206–214.
 27. NÓGRADI, N. – TÓTH, B.: Neonatal Isoerythrolysis In Foals. Literature Review. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2009. 131. 195–201.
 28. PALMER, J. E.: Colic and diaphragmatic hernias in neonatal foals. *Equine Vet. Educ.*, 2012. 24. 340–342.
 29. REED, S. M. – BAYLY, W. M. – SELLON, D. C.: *Equine Internal Medicine*. 3th edition, Saunders. 2010. 1488.
 30. RICHARDSON, D. W. – KOHN, C. W.: Uroperitoneum in the foal. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1983. 182. 267–271.
 31. SCHMITT, A. – ZÖLDÁG, L.: Latest development in genetic related diseases of Arab horses: Review of current literature and genomic studies. Szent Istvan University, Faculty of Veterinary Science, Thesis, 2014.
 32. SLOVIS, N. M.: Foal Diarrhea: *Diagnosis and treatment*. Hagyard Equine Medical Institute, 2012. URL: <http://www.itarget.com.br/newclients/abreveq2012/down/2012/weva/431.pdf>
 33. SOUTHWOOD, L. L. – WILKINS, P. A.: *Equine Emergency and Critical Care Medicine*. CRC Press. 2014. 880.
 34. TÓTH, B. – ALEMAN, M.: Evaluation of squeeze-induced somnolence in neonatal foals. *Am. J. Vet. Res.*, 2012. 73. 1881–1889.
- Közlésre érk.: 2016. jún. 5.

Oral antiepileptic drugs for cats

Literature review

Pákozdy Ákos^{1*}
Mikscha Ramona¹
Jerzsele Ákos²

Á. Pákozdy^{1*}
R. Mikscha¹
Á. Jerzsele²

1. Universitätsklinik für Kleintiere,
Department für Kleintiere und
Pferde, der Veterinärmedizinischen
Universität
Wien

* e-mail:
akos.pakozdy@vetmeduni.ac.at

2. Állatorvostudományi Egyetem
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék
H-1078 Budapest, István u. 2.

Szájon át adható antiepileptikumok macskák részére

Irodalmi összefoglaló

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban bemutatják és kritikusan megvizsgálják a szakirodalomban fellelhető, macskában használatos antiepileptikumokat. Jelenleg 15 szer használatára vannak adatok, amelyeket ajánlott, feltételesen ajánlott és nem ajánlott kategóriákba soroltak. Ajánlott a fenobarbitál, a zonizamid és a levetiracetam. Feltételesen ajánlottak: kálium-bromid, diazepam, karbamazepin, propentofilin, taurin, gabapentin, pregabalin és a topiramát. A primidon, a fenitoin, az imepitoin és a valproát antiepilepsziás használata macskáknak nem ajánlott. A szerzők hangsúlyozzák, a témával kapcsolatos jelenlegi ismereteink gyenge bizonyítékokon alapulnak.

SUMMARY

Background: Epilepsy is one of the most common diseases in feline neurology. Phenobarbital is the most frequently used anticonvulsant for feline epilepsy, but many other drugs have been already tested.

Objectives: The objective of the present work is to analyse peroral antiepileptic treatment options for cats, compare different drugs, regarding their efficacy, side effects and application frequency.

Materials and Methods: The encountered literature is critically concerning its strength for evidence (type and evidence of literature, and in case of studies, type, number of patients, observational period). Additionally, reference lists were used to find related records, respectively primary literature about feline epilepsy and diverse anticonvulsants.

Results and Discussion: Fifteen drugs are currently described in the literature against feline epilepsy. Regarding their pharmacokinetics, pharmacodynamics, side effects and clinical experience, the authors recommend phenobarbital, zonisamide, levetiracetam for clinical use in epileptic cats. The use of bromide, diazepam, carbamazepine, propentofylline, taurin, gabapentin, pregabalin and topiramate is conditionally recommended. Primidone, phenytoin and valproic acid are not recommended. The information about anti-epileptic therapy in cats is based on expert opinions, case reports (Class IV) and a small number of prospective and retrospective studies (class III). Not a single Class I or II study (placebo controlled, randomized, double blind trial), describing the clinical efficacy is available. Furthermore, the small number of cats, insufficient observation time, simultaneous administration of different anticonvulsive drugs and missing comparative studies cause an additional decrease of evidence. In conclusion, the treatment of epilepsy in cats is based only on weak evidence.

KISÁLLAT

Az epilepsziás megbetegedések kutyákban ismerten nem ritkák, de macskában is a gyakoribb idegrendszeri problémák közé tartoznak (74). Előfordulási gyakoriságukra nincsenek pontos adatok, különböző klinikák adatai alapján 0,5–3,5% közötti gyakoriság jellemző több klinika macskabetegeit vizsgálva (50, 65).

Az epilepsziás megbetegedések macskában is a gyakoribb idegrendszeri problémák közé tartoznak

Bizonyos esetekben akár már egyetlen epilepsziás roham után is ajánlatos megkezdeni a kezelést

Összefoglaljuk az elérhető irodalmi adatokat macskák szájon át történő epilepsziaellenes kezelését illetően. Ezek alapján felosztottuk az antiepileptikumokat macskák számára *ajánlható*, *feltételesen ajánlott* és *nem ajánlott* csoportokra.

Az első kérdés az, mikor kezdjük meg az epilepszia kezelését. Itt a legtöbb nemzetközi szakirodalom két fontos szempontot hangsúlyoz. Egyrészt egyetlen epilepsziás roham után nem ajánlják a többnyire hosszan tartó kezelést, csak ha a rohamok visszatérnek vagy *status epilepticus* fordul elő (53). A *status epilepticus* megjelölés 5 percnél hosszabb rohamállapotokra vonatkozik (2). Fontos kérdés: hány roham után kezdjük meg az antiepilepsziás kezelést? Van olyan szerző, aki már néhány roham után egy agresszív terápia megkezdését szorgalmazza (56). Egy korábbi vizsgálatunkban magunk is azt találtuk, hogy egy korai terápiás indulás a második roham után előnyös, hosszú távon jobb kimenettel jár, mint a kivárás (51). Egy tapasztalt brit neurológus szerint előnyös a kezelést mihamarabb elkezdni, hiszen kindlinghez hasonló jelenségek játszódhatnak le egy nem provokált roham esetén is, amely változások végül is a későbbi epilepsziás rohamoknak kedvező talajt teremtenek (60).

(Kindling: az a jelenség, amelynek során olyan neuronális elváltozások „gerjesztődnek” ismételt elektromos ingerlés hatására, amelyek későbbi epilepszia kialakulására teremtenek kedvező feltételeket, és a kísérleti állatok az ingerlési folyamat végeztével ingerlés nélkül is spontán epilepsziás rohamokat mutatnak.)

A következő esetekben javasolható a krónikus kezelés megkezdése (4, 60):

- A rohamok gyakrabban jelentkeznek, mint 6 havonta
- *Status epilepticus* (5 percnél hosszabb roham) jelentkezik
- Klaszter roham (24 órán belül több roham) fordul elő
- Súlyos vagy különösen hosszan tartó posztiktális tünetek vannak
- Interiktális periódus csökkenő hossza 3 periódus alapján

A terápiás cél a rohamok számának, hosszának és súlyosságának a csökkentése, ideális esetben a tartós rohammentesség elérése. Általában egy tartós, akár élethosszig tartó terápia szükséges.

Az irodalom keresésekor pubmed, ovid, google scholar és scopus keresőprogramokat használtunk. Következő kritériumok alapján: „epilepsy cat*”, „feline Epilepsy”, „Epilepsie Katze”, „antiepileptic drug* cat*”, „idiopathic epilepsy cat*”, „idiopathische Epilepsie Katze”, „seizure* cat*”, „therapy epileptic cat*”, „Epilepsie Therapie Katze”.

A szakirodalom feldolgozása során azt is elemeztük, milyen meggyőzőek az irodalmi adatok, ill. milyen szintűek a bizonyítékok, amelyek a felhasználás mellett érvelnek. Ennek során tekintettel voltunk a vizsgálat módjára, az esetszámra és az utókövetés időtartamára. Itt a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE, International League Against Epilepsy) ajánlását vettük figyelembe, amely I-es és II-es, tehát a legmagasabb kategóriákba csak randomizált, placeboval összehasonlított, kettős vak vizsgálatokat sorol, ha az esetszám kellően magas. Megfigyelések (Open-Label-Study) a III-as, esetleírások és szakértői vélemények a leggyengébb, IV-es kategóriába kerültek besorolásra (25).

A macskák epilepsziájának per os kezelésére jelenleg az alábbi vegyületekkel kapcsolatban lelhetők fel szakirodalmi adatok és tapasztalatok.

Módszeresen áttekintették a nemzetközi szakirodalmat

A fenobarbitál a macska epilepsiájának hosszú távú kezelésére gyakran alkalmazott gyógyszer

FENOBARBITÁL

A fenobarbitál (FB) a hosszú hatású barbiturátok közé tartozik, és az állatgyógyásban nyugtatóként, kombinációban altatásra és antiepileptikumként is alkalmazzák (29). A macska epilepsiájának hosszú távú kezelésére gyakran alkalmazott gyógyszer (15, 74).

A FB antiepileptikus hatása több mechanizmuson alapul. A GABA (gamma-aminovajsav) receptorhoz való kötődésen keresztül gátlóhatás érvényesül. Ezt a hatást a FB a kloridion-csatornák hosszabb ideig tartó „nyitott állapotával” éri el, ami a kloridionok intracelluláris beáramlását és így neuronális hiperpolarizációt, tehát gátlást eredményez (1. ábra) (76). Egy másik vizsgálatban a preszinaptikus kalciumbeáramlás gátlását is kimutatták az idegi gátlás hátterében (29).

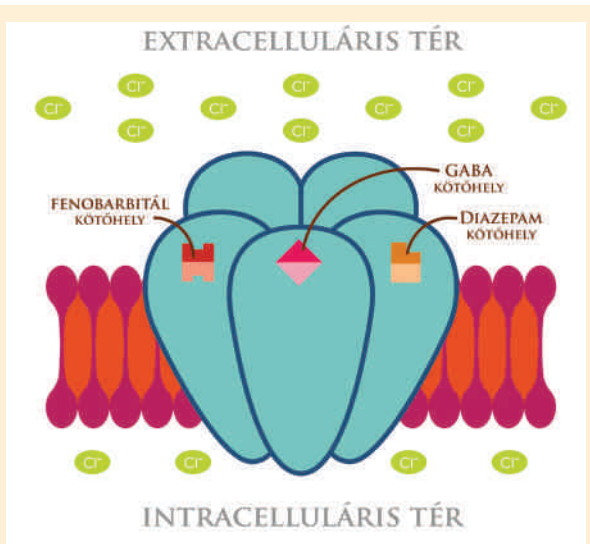
A FB szájon át történő felvételét követően macskákban gyorsan felszívódik. Egyszeri, 10 mg/kg FB adása után a vérben a csúcskoncentrációt 1–1,5 óra után éri el, majd mintegy 10 órás plateau (átlagosan 13,5 µg/ml) mérhető a szérumban. A felezési idő 76 óra (11). Rendszeres FB-adagolás (5 mg/kg napi egyszer) után a felezési idő 43,4 órára csökken. Ez lehet a májenzimek aktivitásnövekedésének következménye (12). A FB elsősorban a májban metabolizálódik, egyharmada azonban változatlanul távozik a vizelettel. Az adagolás megkezdését követően kb. 10 nap alatt alakul ki a stabil (steady state) plazmakoncentráció, tehát ekkor érdemes azt ellenőrizni (65).

A FB mellékhatásai macskán hasonlóak a kutyákon tapasztaltakhoz. Jellemzően szédáció, ataxia, parézis, polyphagia és hízás fordulnak elő, főleg az első hetekben (51, 56). Ha a plazmaszint tartósan 140 µmol/l (32 µg/ml) fölött van, akkor a szedatív hatás is állandósulhat, viszketés, akár hematológiai elváltozások (főleg neutropenia) jelentkezhetnek. Ritkán akár vérzékenység is kialakulhat thrombocytopenia miatt (56). Vérzékenységet leírtak alvadási faktorokra gyakorolt hatáson keresztül is, amely K-vitamin adásával kezelhető (70). Egyedi eseteket is leírtak étvágytalansággal, nyirokcsomó-megnagyobbodással, fekélyes

szájgyulladásal (1, 18). Általánosságban elmondható azonban, hogy a macskák jól tolerálják a FB-t, és a szokásos adagolás során ritkák a súlyos hematológiai és biokémiai elváltozások (51, 56). A májenzimek emelkedése korántsem olyan szembeötlő, mint kutyán, de ritkán és kis mértékben előfordul (51).

Saját vizsgálataink alapján az idiopátiás epilepsiának ítélt macskák ($n = 36$) FB-kezelés során mintegy 50%-ban váltak tartósan rohammentessé. El kell mondanunk azonban azt is, hogy 20–30%-ban ezek az esetek rezisztensek voltak a barbiturátra, és az éves rohamszám meghaladta a 10-et (51). Egy másik vizsgálatban 30-ból 28 macska esetén a rohamszámcsökkenés 50% feletti volt FB-kezelés hatására. A teljes napi adag 1,5–8,6 mg/kg, a szérumszint 15–45 µg/ml között volt (22). A kezdő dózis macskánál 2,5 mg/kg naponta kétszer. Mintegy 2 héttel az indulás után érdemes a plazmaszintet ellenőrizni, célunk a 23–30 µg/ml FB-koncentráció elérése legyen (68), bár megjegyezzük, hogy macskán nagyok lehetnek az egyedi különbségek. Rendszeres használata a kontrollkutyákhoz hasonlóan javasolt, eleinte 3–6 havonta, állapottól függően, később évente. Macskák esetén is van vagy lehet bizonyos citokróm-P450 enzimindukció, de ez a kutyákhoz képest kevésbé kifejezett, így a folyamatos dóziszemeléssel nem kell számolni (6). Nem meglepő, hogy pl. a kortikoszteroidok (májenzimek indukciója) egyidejű alkalmazásakor a plazmaszint csökken, így ilyen esetekben nagyobb adag javasolható (56).

A kortikoszteroidok egyidejű alkalmazásakor a plazmaszint csökken, így ilyen esetekben nagyobb adag javasolható



1. ÁBRA. A GABA-mediált kloridion-csatorna

FIGURE 1. GABA mediated chloride ion channel

A kálium-bromid hatása kloridion-csatornákon keresztül érvényesül, a bromidion hiperpolarizáló, tehát gátló hatást fejt ki

A kutyákhoz képest macskákban a mellékhatások gyakoribbak, többnyire légúti panaszok jelentkeznek

A diazepam megbízható és biztonságos vegyület status epilepticus kezelésére kutyáknál és macskáknál egyaránt

KÁLIUM-BROMID

A bromidion nátrium- vagy káliumionhoz kötötten (KBr, NaBr) használatos 30 mg/kg napi adagban (6) macskáknál. A kálium-bromid a gyakorlatban jóval elterjedtebb. Hatásmechanizmusának alapjaként feltételezhető, hogy a bromidion szedatív, és antiepileptikus hatása kloridion-csatornákon keresztül érvényesül, hiszen a bromidion ezen a csatornán átjut, így hiperpolarizáló, tehát gátló hatást fejt ki (5, 55). Ezen felül létezik bizonyos gátló szinapszist generáló hatása is (55, 80).

Szájon át adás után a KBr a bélből jól felszívódik, kiválasztása a vesén keresztül történik (80). Egy vizsgálat során 15 mg/kg kálium-bromidot adagoltak macskának szájon át, naponta kétszer. A maximális plazmakoncentráció 1,1 mg/ml, a felezési idő mintegy 10 nap volt, és az állandó szint 37 nap után alakult ki. Naponta kétszer 15 mg/kg kálium-bromidot adagolva 2 hét után már kialakult a hatékony plazmaszint (6). Ha gyors hatásra van szükség, akkor jóval nagyobb adaggal (kezdődózis az első napon: 450–600 mg/kg) való terápia is megfontolható (6).

A KBr kutyáknál igen biztonságos vegyület, macskáknál a mellékhatások gyakoribbak. Egy vizsgálatban napi 24,2 mg/kg KBr-adagolás után szedáció, polydipsia és hányás fordult elő. Macskáknál azonban köhögéssel, légúti tünetekkel is számolni kell, ami korlátozza felhasználását (6). Huszonhat kálium-bromiddal kezelt macskából 11-nél jelentkezett köhögés. A mellkas röntgenvizsgálata során bronchoalveoláris és peribronchiális elváltozások voltak láthatók, valamint a hörgőváladékban eozinofil és neutrofil granulocytás beszűrődés volt kimutatható, amely a KBr elhagyásával megszűnt, ezért az elváltozásokat reverzibilisnek értékelték (47), bár még hónapokkal a kezelés befejezése után is kimutathatók voltak (3). Egy másik vizsgálatban ($n = 9$) az esetek kétharmadánál jelentkeztek a légúti tünetek, és csak az érintett macskák fele gyógyult meg a gyógyszerel hagyása után (79). A folyamat oktana tisztázatlan, vélhetően túlérzékenységi reakció, esetleg a kloridion-csatornák által mediált mukociliáris funkciózavar okozhatja (6, 33).

A bromidvegyületek farmakokinetikájára jellemző, hogy a FB-től eltérően a májban nem metabolizálódnak, a májat nem károsítják. Macskák antiepileptikus kezelésének hatékonyságát illetően van némi ellentmondás az irodalomban, leginkább azért, mert többnyire FB-vel kombinálva használták. Volk munkacsoportjának vizsgálatában 89%-ban volt eredményes a bromiddal történő kezelés (79). Felhasználásának gátja a gyakori és súlyos légúti panaszok megjelenése, emiatt csak egyéb szerekre rezisztens esetekben használandó (6, 16, 69,).

DIAZEPAM

A benzodiazepinek közül a diazepam, klonazepam, midazolam és lorazepam alkalmazása merülhet fel (16). A diazepamot az állatgyógyászatban elsősorban bódító és görcsoldó hatása miatt használják, jóllehet van bizonyos izomlazító és étvágyfokozó hatása is (9). A diazepam megbízható és biztonságos vegyület *status epilepticus* kezelésére kutyáknál és macskáknál egyaránt (54).

A benzodiazepinek hatásukat főleg a GABA-receptorokon fejtik ki, hasonlóan a FB-hoz, de míg utóbbi a kloridion-csatornák átjárhatóságának időtartamát növeli, a benzodiazepinek a csatornanyitás frekvenciáját emelik (76, 80).

Macskában *per os* felvételt követően a májba kerül, ahol döntő része metabolizálódik, és nordiazepammá, oxazepammá, temazepammá és dezmetil-diazepammá alakul (6, 13, 65). A diazepam felezési ideje macskáknál 15–20 óra, ami jóval hosszabb a kutyánál tapasztaltaknál (65).

Mellékhatásként leggyakrabban ataxia, szedáció, polyphagia és májkárosodás figyelhető meg (6). Ezeken kívül előfordulhat ernyedtség, és hirtelen megvonáskor remegés, fogyás, testhőmérséklet-emelkedése, rohamok jelentkezése

Májkárosító hatása miatt macskában ritkán alkalmazzák

(54, 80). A legsúlyosabb beszámítás alá macskáknál a diazepam májkárosító hatása esik. Egy vizsgálatban 11 macskából 8 fatális kimenetelű májkárosodást szenvedett pár nappal az 1–5 mg napi diazepamkezelést követően (9). A leírt elváltozások között szerepelt sárgaság, étvágytalanság, hányás, hypothermia, bágyság, exsiccosis, vérzékenység, májenzimek emelkedése, hypoglycaemia, hypoalbuminaemia, meghosszabbodott véralvadási idő és thrombocytopenia is. A szövettani vizsgálat epeérgyulladást és heveny májelhalást állapított meg (9, 30). Egy másik esetleírásban is feltehetően diazepam okozott hepatopathiát (36). Mindezekre tekintettel kell lenni a kockázat-haszon mérlegelésnél. FOLGER az említett fatális májkárosodást ritkának tartja, és nem zárja ki emiatt a diazepam hosszú távú használatát (23).

A diazepam régóta alkalmazott antiepileptikum macskán (65). Korábban a fenobarbitál után másodiknak választandó szernek tekintették, ma a potenciális májkárosító hatás miatt inkább csak kivételes esetekben javasolható hosszú távra (6, 16, 69). Az adagolás szájon át 0,5–2,0 mg/kg 8 vagy 12 óránként. A szedáció elkerülésére lassan emelkedő adagban adandó. A kezelés ellenőrzésére a szérumban a diazepam szintje alkalmas, ennek javasolt koncentrációja 200–500 ng/ml (54). Macskán nem alakul ki tolerancia, ezért sorozatos dózisemelésre nincs szükség (65). Hatékonysága megfelelő, egyik vizsgálatban a diazepammal kezelt macskák 40%-a rohammentessé vált (65). A májkárosodás korai felismerésére a májenzimek rendszeres mérését javasolják (9, 30, 54). Egyéb szerek, pl. a cimetidin a citokróm P-450 gátláson keresztül befolyásolhatják a metabolizmusát, ezért együtt adásuk nem javasolt (9, 80). Az injekciós készítmény a vivőanyagok miatt tartósan nem alkalmazható: Heinz-testes anaemiát is okozhat (9).

ZONISZAMID

A zonisamid (ZON) többféle mechanizmuson keresztül hat. Egyrészt a nátriumcsatornák, másrészt a kalciumcsatornák nyitását gátolja. Feltehetően befolyásolja még a dopaminerg és szerotoninerg neurotranszmissziót, gátolja a szén-sav-anhidratáz aktivitását, szabadgyökfogó, GABAerg és glutamát-antagonista is egyszerre (16, 35).

A ZON farmakokinetikája macskán jórészt egy 6 állaton végzett vizsgálaton alapul. Egyszeri szájon át adott dózist követően (10 mg/kg) a maximális plazmakoncentráció 4 órát követően 13,1 µg/ml, a felezési idő 33 óra volt. Az állandó plazmaszint mintegy 2 hetes kezelést követően alakult ki (28). A lebomlás a májban mikroszomális enzimekkel történik (48).

A mellékhatások felderítésére 6 macskát kezeltek 9 héten át 20 mg/kg szájon át adott zoniszammiddal. Az esetek felében idegrendszeri (ataxia és fáradékonyság) és gyomor-bélrendszeri tünetek (étvágytalanság, hányás, hasmenés) jelentkeztek. A vérkép és biokémiai paraméterek nem mutattak eltérést. A mellékhatást mutató macskákban nagyobb ZON-plazmakoncentráció volt mérhető, mint a többi állatban, és elérte a humán neurotoxikus szintet. A 10 mg/kg per os adagolás 9 héten keresztül nem okozott mellékhatásokat (28). Intravénásan alkalmazva, a ZON 30 mg/kg és 60 mg/kg adagban hányást, nyálzást, ataxiát és elesettséget okozott (82).

A zonisamid esetében a napi egyszeri adagolás a hosszú felezési idő miatt feltehetően hatékony (69, 73). Az antiepileptikus hatás macskában kísérletesen, elektromos ingerrel indukált epilepszia esetében bizonyított. A generalizált rohamok ZON 60 mg/kg intravénás adásával parciálissá váltak, és az epileptikus elektromos aktivitás is mérséklődött (82). Egészséges macskáknak adagolva a hirtelen megvonást követően sem alakult ki status epilepticus (28). A ZON kombinációban is felhasználható ún. add-on kezelésben (16). Lebomlása FB hatására felgyorsulhat, így nagyobb adagokra lehet szükség (48, 54).

A zonisamid macskákban ígéretes szernek látszik, de a mellékhatásokra oda kell figyelni

A levetiracetam összetett hatású szer, májelégtelenségben szenvedő betegeknél elsőként választandó

Biztonságos alkalmazhatósága, kifejezett hatékonysága és újszerű hatásmechanizmusa miatt ajánlott szer macskák epilepsziájának kezelésére

LEVETIRACETAM

A levetiracetam (LEV) egy új, a többiektől eltérő mechanizmussal ható antiepileptikum (7, 34). Az antiepilepsziás hatáson kívül feltételezik neuroprotektív és ún. „anti-kindling” hatását, ami az epilepszia súlyosbodása ellen hat (9, 74, 83).

Jelen ismereteink szerint a LEV a serkentő szinaptikus vezikulák (SV2A) befolyásolásán keresztül leginkább ott hat, ahol a legerősebb az excitáció (2. ábra). Ezen felül van bizonyos kalcium és közvetett GABA, ill. glicinagonista hatása is (40, 57).

A LEV *per os* felvétel után gyorsan és teljes mértékben felszívódik. A májban alig metabolizálódik, a vesén át ürül, albuminhoz való kötődése csekély (< 10%), más szerekkel nem lép interakcióba (34). Májelégtelenségben szenvedő betegeknél elsőként választandó szer (16). Egyszeri *per os* vagy intravénás alkalmazást követően (20 mg/kg) már 10 perc múlva hatékony koncentrációban van jelen a vérben, és ez mintegy 9 óráig keresztül fenn is marad. A terápiás plazmaszint a humán eredményekre támaszkodva feltehetően 5–45 µg/ml. A LEV felezési ideje mintegy 3 óra (7, 68).

A LEV egyszeri *per os* vagy intravénás adagolását követően (20 mg/kg) a nyálzáson kívül nem mutatkozott klinikai vagy hematológiai mellékhatás (7). Három hónapon keresztül tartó kezelés alatt (20 mg/kg 8 óránként) néhány esetben jelentkezett enyhe letargia, étvágytalanság, ami 2 hét után az adag csökkentése nélkül rendeződött (68).

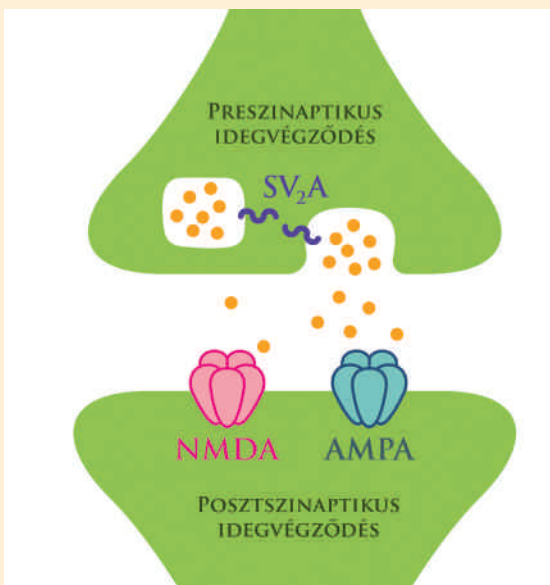
A LEV biztonságos alkalmazhatósága, kifejezett hatékonysága és újszerű hatásmechanizmusa miatt ajánlott szer macskák epilepsziájának kezelésére (7, 68). Rövid felezési ideje miatt azonban napi 4-szeri adagolás lenne ideális, ez azonban macskán szinte lehetetlen. Vannak adatok arra, hogy a vérbeli koncentráció csökkenése után is hatékony, így a napi 3-szori adagolás egy elfogadható kompromiszsum (7, 74). Ha dózisemelés szükséges, az 10–20 mg/kg lépésekben történhet. A LEV a táplálék felvételétől függetlenül adható. Veseelégtelenségben a dózis csökkentése javasolt (68). A plazmakoncentráció állandó monitorozására nincs szükség az eddigi vizsgálatok tükrében, mert a hatás és a plazmaszint között gyenge a

korreláció, és biztonságos szerről van szó (16). Jól kombinálható FB-lal. Egy 12 állaton végzett vizsgálatban FB-rezisztens epilepsziás macskáknak adjuváltak naponta 3-szor LEV-t (20 mg/kg). Hét esetben jelentős javulás mutatkozott, közöttük 3 esetben rohammentességről számoltak be (68). Klaszterrohamok esetén vagy *status epilepticus*ban is alkalmazható LEV, ilyenkor a kezdeti dózis lehet nagyobb, 40–60 mg/kg *po.* vagy *iv.* (intravénásan 10 percen át, lassan adandó), majd 20 mg/kg 8 óránként, amíg 48 óra rohammentesen lezajlik (80). A LEV monoterápiában is használható (6). Legutóbbi adatok alapján a LEV hatékony az idős macskákon jelentkező mioklonusokban és mioklonussal induló epilepsziás görcsrohamok kezelésében (37).

GABAPENTIN

A gabapentin (GP) antiepilepsziás hatása mellett fájdalomcsillapító, félelemcsökkentő és neuroprotektív hatása miatt is használatos. Több feltételezés is létezik hatásmechanizmusára. Jóllehet a GP egy GABÁhoz hasonló aminosav, nem GABA-agonista szer, mint azt korábban feltételezték. Hatását minden bizonnyal feszültségfüggő kalcium- és nátriumcsatornák gátlásán keresztül fejt ki, továbbá emeli a szerotoninszintet és gátolja a glutamátszintézist (10, 41, 72).

A GP felhasználásával kapcsolatban macskákon csak az elmúlt években születtek tapasztalatok. Hat egészséges



2. ÁBRA. A levetiracetam hatását SV2A gátlásán keresztül fejt ki

FIGURE 2. Levetiracetam inhibits the SV2A, and decrease excitation

A gabapentin antiepilepsziás hatása mellett fájdalomcsillapító, félelemcsökkentő és neuroprotektív hatása miatt is használatos

A pregabalin egy GP-származék, hatását ahhoz hasonló módon fejti ki

A taurin egy aminosav, több korábbi vizsgálatban is epilepsziaellenes szerként viselkedett

A valproát emberben az elsőként választandó szerek közé tartozik, de használata macskáknál nem ajánlott

macska 10 mg/kg GP po. adagolását követően a maximális plazmaszint 100 perc után kialakult, a felezési idő mintegy 3 óra volt (67). A GP és metabolitjai a vesén át választódnak ki (54).

Szisztematikus vizsgálat a GP toxicitását illetően nem áll rendelkezésre. A kutyákban tapasztaltakhoz hasonlatos hatások feltételezhetőek, tehát szedáció, ataxia és esetlegesen elhízás (74).

A GP dózisa empirikus alapokon nyugszik: 5–10 mg/kg 8 vagy 12 óránként (16). Az antiepilepsziás hatékonyságról macskán nincsenek megbízható adatok. OLBY sikeresnek, SMITH BAILEY és DEWEY ellenben kevésbé hatékonynak ítélte (46, 69).

PREGABALIN

A pregabalin (PG) egy GP-származék, hatását ahhoz hasonló módon fejti ki. Macskában egyszeri 4 mg/kg po. felvételét követően a maximális plazmaszint mintegy 3 óra múlva alakul ki, felezési ideje 10 óra (8).

Kutyához hasonlóan ataxia és szedáció jelentkezhetnek (8, 54), de a krónikus kezelést illetően nincs hosszú távú használaton alapuló irodalmi adat.

A viszonylag hosszú felezési idő miatt (10 óra) napi kétszeri adagolás ajánlható. Az adagolás tekintetében 1–2 mg/kg naponta kétszer (8), mások a kutyában használatos adagot, 2–4 mg/kg naponta kétszer preferálják (80). A PG helye a macskák antiepilepsziás kezelésében még nem tisztázott. A farmakokinetikája alapján használata szóba jöhet macskák epilepsziájának kezelésére (71).

TAURIN

A taurin egy aminosav, nem tartozik az antiepileptikumok közé, de több korábbi vizsgálatban is epilepsziaellenes szerként viselkedett. A taurin nem ismert módon gátolja az agyi elektromos kisüléseket, a szívglikozidok toxikus hatását ellensúlyozza, és az intracelluláris kalcium szabályozásban is szabályozó szerepet tölthet be (77). A taurin metabolizmusakor isethionsav keletkezik, amely tisztázatlan hatású ingerületátvivő folyamatokban, de minden bizonnyal nem játszik komoly szerepet az antiepilepsziás hatásban (21, 78).

Még igen nagy dózisokban (800 mg/kg, 1500 mg/macska) sem jelentkeznek mellékhatások. Egyedül minimális alvás közbeni EEG-elváltozásokat találtak macskán (77, 78).

Epilepsziás macskákban a kísérletes irodalomban többször is előfordul a taurin alkalmazása. Kobaltindukált epilepsziát vizsgálva VAN GELDER (1972) azt találta, hogy 100 mg/kg és 75 mg/kg adagban sc. alkalmazva jelentősen csökkent a rohamok száma és tartama (77). Bizonyos rohamfajták ellen azonban nem mutatott jó antiepilepsziás hatást. Amygdala kindlingben (általában az amygdala direkt elektromos ingerlésével kísérletileg epilepsziássá tett állatokat jelenti) se macskán, sem páviánban, sem patkányban nem védte ki a jelentkező epilepsziás aktivitást (83). Egy esetleírásban egy ismeretlen oktanú, de bizonyítottan epilepsziás macska kezelését közölték. A taurint sc. és szájon át alkalmazták (300 mg taurin naponta kétszer sc., majd 100 mg taurin po. kétszer naponta 1 hónapig). Ezzel a kezeléssel hétről hétre csökkent a rohamok száma, az EEG-elváltozások is mérséklődtek. A taurin elhagyása után a rohamok újra jelentkeztek (78).

VALPROÁT

A valproát (VPA) a humán epileptológiában elsőként választandó szerek közé tartozik. Macskában egy kísérletes vizsgálat foglalkozik hatásával (52). A VPA a GABA hatását fokozza és a nátriumcsatornára gátló módon hat (24, 38, 42).

Per os felvételt követően macskában jól hasznosul (90%), 15–120 perc múlva mérhető a maximális plazmaszint. A májban bomlik le, felezési ideje mintegy 5 óra (6, 17).

Mellékhatásként szedációt, étvágycsökkenést, hányást és testtömeg-csökkenést, valamint a májenzimek emelkedését, alopeciát említ az irodalom (6, 17, 52, 84).

Terápiás plazmaszint eléréséhez nagy dózis (40 mg/kg feletti) vagy gyakori adagolás lenne szükséges, ami mellékhatások jelentkezését valószínűsítene. Emiatt használata macskáknál nem ajánlott (17).

KARBAMAZEPIN

A karbamazepin (KBZ) lényegében az antidepresszáns kutatás mellékterméke. Emberen nemcsak epilepsziában, de trigeminus neuralgiában és egy sor pszichiátriai kórképben is használatos (62). Elsősorban a nátriumcsatornákon fejt ki hatását, de valószínűleg az NMDA-receptorokra is hat (17, 24).

Macskában egyszeri KBZ 20 mg/kg, ill. tartós 10 mg/kg adagolást vizsgálták. A maximális plazmaszint 1–2 órán belül kialakult, jóllehet a plazmaszint viszonylag széles sávban változott (6–17,3 µg/ml). Felezési ideje mintegy 10 óra volt. A karbamazepin-epoxid, egy antiepileptikus metabolit már 15 perccel az adagolást követően kimutatható volt. Ennek felezési ideje valamivel hosszabb, kb. 12 óra (17).

A KBZ szájon át történő adását követően szedáció, hányás, mydriasis jelentkezett. Nagyobb (40 mg/kg) adagnál emellett ataxia, akkomodációs zavar és nyelészavar is előfordul. Tartósan adagolva (20 µg/ml szérum szint felett) tachypnoe és tudatvesztés lehetnek a súlyos mellékhatások (17).

Intravénásan 2,5–10 mg/kg adagban, EEG-vel kontrollált módon a rohamok időtartama csökkent (31). A hosszú felezési idő, a görcsoldó hatású metabolitja miatt akár alkalmas lehet macskák krónikus kezelésére, ilyenkor 10 mg/kg ajánlható naponta kétszer (17).

PRIMIDON

Hatásáért nagyrészt a belőle képződő fenobarbitál (FB) a felelős. Nem tisztázott, hogy a primidon maga, ill. egy másik metabolitja (fenil-etil-malonamid, FEM) mennyire segítik az antikonvulzív hatást (19).

A primidon (PRM) a májban alakul FB-vé és FEM-mé. A kutyával szemben nincs jelentős májenzim-indukció (61).

Egészséges macskáknak szájon át adagolva (20 mg/kg) 14 napig vizsgálták a hatását. Nem meglepő, hogy szedáció és ataxia jelentkezett. Az EEG és vérvizsgálat nem mutatott elváltozást. A szövettanilag igazolt cholangiohepatitis a kontrollokban is jelentkezett, így az nem feltétlenül PRM-hatás. A hosszabb kezelés és nagyobb adag esetleges májkárosító hatása (mint kutyában) nem tisztázott (61). Egy leírásban 50 mg/kg körüli PRM depressziót, anorexiát és fogyást okozott (63). Másik vizsgálatban PRM 50 mg/kg/nap adagban 3–4 hét alatt koagulopátiához vezetett (70).

SCHWARTZ-PORSCHÉ (1989) beszámolt kisebb dózisban hónapokon át tartó kezelésről, ahol 6-ból 2 macskabeteg rohammentessé vált, és további 2 javult (65). Ma legtöbbször használatát nem javasolják (6).

FENITOIN

Hatékony antiepileptikum, amely a humán gyógyászatban elsősorban mellékhatásai miatt mára háttérbe szorult. Főleg a nátriumcsatornák blokkolásával hat (6).

Metabolizmusa során meta- és para-hidroxi-fenitoin keletkezik, és erősen kötődik plazmafehérjékhez, így interakciókra hajlamos (6). Felezési ideje mintegy 24–108 óra (58).

A fenitoint 10 mg/kg po. 3 hétig adagolva apátia, ataxia és étvágytalanság jelentkezett (58). Mások is gyakori mellékhatásokról számolnak be: étvágytalanság, hányás, fogyás, nyálzás, májenzimek emelkedése, nyálzás, inzulingátlás, ADH-fel szabadulás (5, 65, 82).

A karbamazepinnel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai tapasztalatok

A primidon hatásáért nagyrészt a belőle képződő fenobarbitál a felelős

A fenitoin a gyakori mellékhatások miatt macskák kezelésére nem ajánlott

Macskakísérletekben 5–20 mg/kg fenitoin intravénás alkalmazását követően a rohamok rövidültek, és az EEG-n elsősorban a nagyfrekvenciájú aktivitások jelentősen lecsökkentek (31). Egy klinikai vizsgálatban 2 epilepsziás macska kapott diazepam mellé fenitoinkezelést. Az egyik beteg 6 hónapig rohammentessé vált, a másik beteg nem javult, viszont mellékhatások jelentkeztek (65). Egy másik vizsgálatban 15 mg/kg fenitoin nem csökkentette az epilepsziás EEG-aktivitást, de bizonyos rohammérséklő hatása volt (82). Egyes irodalmi helyek macskán toxikusnak minősítik (74).

TOPIRAMAT

Topiramát (TPM) glutamát-receptorokon, Ca-csatornákon és GABA-receptorokon hat (54). Macskánál a TPM-ről nem áll rendelkezésre sem preklinikai, sem klinikai vizsgálat, kutyán felezési ideje mintegy 2–4 óra (74).

Nincs publikált vizsgálat mellékhatásaival kapcsolatban, de egy amerikai szerző szedációt és étvágytalanságot említ (54).

A TPM esetleg 12,5–25 mg naponta kétszer vagy háromszor alkalmazható, de nincs vele tapasztalat, így csak kivételesen ajánlható (54).

PROPENTOFILLIN

A propentofillinnek nincs elsődleges antiepileptikus hatása (14). A keringés javításával lehet kedvező hatása epilepsziás betegeken.

A propentofillin egy xantinszármazék, adenzin-antagonista és foszfodiészteráz-gátló hatása is van. Az extracelluláris adenzinkoncentrációt és az intracelluláris cAMP-, cGMP-szintet növeli, és több mechanizmuson keresztül is neuroprotektív lehet (32). Farmakokinetikája és mellékhatásai macskán nem ismertek.

Idős kutyák kognitív zavaraira több országban is törzskönyvezett szer. Ilyen irányú hatása több állatkísérletből is levezethető (26, 66). Egy vizsgálatban ischémiás agykárosodás következményeit is csökkentette (14). A macskán történő antiepilepsziás alkalmazás egy brit neurológus tapasztalatán és ajánlásán alapul, adagja 5 mg/kg naponta kétszer (60).

IMEPITOIN

Az imepitoin (IME) az első, kifejezetten kutyák számára fejlesztett antiepileptikum. Az 1990-es években emberi felhasználás céljából fejlesztették, de a dohányzás túlságosan nagy hatással volt a farmakokinetikájára, részben emiatt nem fejlesztették tovább (39). Több vizsgálat is bizonyította hatékonyságát kutyán, és 2013-ban törzskönyvezték a világ több országában (59, 75).

Macskákon antiepilepsziás hatása egyelőre nem vizsgált tulajdonság. Egy toxicitási vizsgálatban 30 egészséges macskán 30 napon át adagolva a kutyáénál jóval nagyobb 80 mg/kg adagban fogyást és szórványosan hányást figyeltek meg (20). Jelenleg meg nem áll rendelkezésre klinikai felhasználásról adat, de ilyen jellegű vizsgálatok a jövőben várhatóak.

MEGVITATÁS

Az angol nyelvű szakirodalomban számos összefoglaló érhető el a macska epilepsziájának kezelése témakörében (43, 45, 49), de aktuális magyar nyelvű összefoglaló nem áll rendelkezésre. Az irodalmat áttekintve összesen 14 olyan szert találtunk, amelyet epilepszia indikációjával macskán már alkalmaztak, imepitoin esetén csak toxicitási vizsgálat áll rendelkezésre. Ezek többsége klasszikus antiepileptikum, de a propentofillin és a taurin nem tartoznak ide. A publikált adatok alapján a 15 szert beosztottuk ajánlható, feltételesen ajánlott és nem ajánlott csoportokra (1. táblázat). A szerek használatának tudnivalóit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Az imepitoin az első, kifejezetten kutyák számára fejlesztett antiepileptikum, de hatását macskákon még nem vizsgálták

1. TÁBLÁZAT. A macskaepilepszia kezelésére használt szerek, felezési idő, mellékhatások, ajánlás**TABLE 1.** Drugs for treatment of epileptic seizures in cats, elimination half life time, recommendation

Hatóanyag	Felezési idő	Mellékhatás	Macskának ajánlható
Fenobarbitál	76 óra, egyszeri adást követően 43 óra, rendszeres kezelést követően	szedáció, ataxia, PU/PD/PP, hányás, leukopenia, thrombocytopenia, vérzékenység, májenzimek enyhe emelkedése nyirokcsomó-megnagyobbodás	ajánlott
Zonisamid	33 óra	szedáció, ataxia, somnolencia, anorexia, hányás, hasmenés, nyálzás	ajánlott
Levetiracetam	3 óra	nyálzás, szedáció, étvágytalanság	ajánlott
Taurin	n. a.	nincs ismert mellékhatása	feltételesen ajánlott
Gabapentin	3 óra	n. a.	feltételesen ajánlott
Pregabalin	10 óra	n. a.	feltételesen ajánlott
Bromid	1–6 hét	szedáció, PU/PD, hányás, fogyás, köhögés, az alsó légutak megbetegedése	feltételesen ajánlott
Diazepam	15–20 óra	szedáció, ataxia, PP, hiperaktivitás, magatartásváltozás, izomrelaxáció, függőség, májkárosítás/májelhalás, ami halálos is lehet	feltételesen ajánlott
Karbamazepin	10 óra, rendszeres kezelést követően 10–25%os növekedés	hányás, mydriázis, szedáció, ataxia, akkomodációs zavar, nyelészavar	feltételesen ajánlott
Propentofillin	n. a.	n. a.	feltételesen ajánlott
Topiramát	n. a.	szedáció, étvágytalanság	feltételesen ajánlott
Primidon	7 óra	szedáció, ataxia, étvágytalanság, fogyás	nem ajánlott
Fenitoin	24–108 óra	szedáció, ataxia, étvágytalanság, hányás, fogyás, májenzimek emelkedése, nyálzás, inzulin- és ADH-gátlás, mydriázis, szapora légzés, izomrelaxáció	nem ajánlott
Valproát	5 óra	szedáció, étvágytalanság, fogyás, hányás, májenzimek emelkedése	nem ajánlott
Imepitoin	1–2,5 óra	nagy adagban fogyás, hányás	nem ajánlott

AJÁNLOTT SZEREK

Fenobarbitál. A legtöbb cikket a barbituráttal kapcsolatban találhatjuk. Jóllehet a cikkek gyenge evidenciájú kategóriába sorolhatóak, mégis macskaepilepsziában ez az elsőként választandó szer. Hatékony, olcsó, általában nem súlyosak a mellékhatások, és elegendő a napi kétszeri adagolás.

Levetiracetam. Az antiepileptikus hatás jó, a mellékhatások enyhék. A napi háromszori adagolás szükségessége határt szab a felhasználásnak.

Zonisamid. A jó antiepileptikus hatás és a csekély mellékhatások a felhasználás mellett szólnak. A cikk első szerzőjének tapasztalata szerint az anorexia nem ritka. A napi kétszeri adagolás elég, sőt akár napi egy is elfogadható lehet, ami atraktív szerré teszi.

2. TÁBLÁZAT. A macskaepilepszia kezelésére használt szerek, adagolás, készítmény név, havi költség**TABLE 2.** Drugs for treatment of epileptic seizures in cats, dose, trade name, monthly costs

Hatóanyag	Adagolás*	Készítménynév (A.U.V. esetén az prioritást élvez)	Havi költség
Fenobarbitál	2,5 mg/kg napi 2x	Phenoleptil 12,5 mg tabletta A.U.V.	kb. 4000 Ft
Kálium-bromid	15 mg/kg napi 2x	Libromide 325 mg tabletta A.U.V. kutyáknak	kb. 2500 Ft
Diazepam	0,5 mg/kg napi 2x	Seduxen 5 mg tabletta	kb. 1000 Ft
Zonisamid	5 mg/kg napi 1x vagy 2x	Zonegran 25 mg kemény kapszula	Napi 1x 4500 Ft 2x 9000 Ft
Levetiracetam	10 mg/kg napi 3x	Keppra 100 mg/ml belsőleges oldat Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml belsőleges oldat Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml belsőleges oldat	kb 3000 Ft
Gabapentin	10 mg/kg napi 3x	Gordius 100 mg kapszula Neurontin 100 mg kapszula	2000–2500 Ft
Pregabalin	2 mg/kg napi 2x	Lyrica 75 mg kapszula NEM PRAKTIKUS	-
Karbamazepin	10 mg/kg napi 2x	Tegretol 100 mg/5 ml szuszpenzió	kb. 1000 Ft
Topiramát	12,5–25 mg/kg napi 2x	Topamax 100 mg tabletta	9500–19000 Ft
Propentofillin	5 mg/kg napi 2x	Karsivan 50 mg tabletta A.U.V. Vitofyllin 50 mg filmtabletta A.U.V.	3000–3500 Ft
Taurin	100 mg/állat napi 2x	Számos táplálékkiegészítő készítmény	kb. 600 Ft

* Mivel macskán az epilepszia rendszerint heveny módon indul, célszerű a kezelést is gyorsan a kívánt adagban elkezdni akár a mellékhatások terhére is.

A kivárás vagy tört adaggal végzett kezelés (általában elfogadható 50%-os adaggal indulni) is megfelelő lehet abban az esetben, ha a rohamok gyakorisága nem kívánja meg a gyors és nagy gyógyszer szint elérését. A szedatív hatás az első 2–3 hét után jelentősen mérséklődik, és az ajánlott adagban LEV, PHB, ZON monoterápia esetén a legtöbb macska jól tolerálja a kezelést.

FELTÉTELESEN AJÁNLOTT SZEREK

Gabapentin. Hátránya, hogy 3-szor kell adagolni, megbízható vizsgálatokon alapuló tapasztalat nincs vele kapcsolatban.

Pregabalin. A napi kétszeri adagolás lehetősége potenciálisan alkalmas szerré teszi, de nincs vele még kellő tapasztalat. Használatát leginkább a fenyegető tüdőgyulladás limitálja. Kivételes esetekben, kontroll alatt bevethető.

Diazepam. Hatékony antiepileptikus szer, és a napi kétszeri adagolás lehetősége alkalmassá teszi macskák kezelésére. Potenciálisan súlyos májkárosodás miatt kivételes esetekben, kontroll alatt bevethető.

Taurin. Nincs klinikai tapasztalat vele kapcsolatban, de régebbi experimentális irodalmi adatokra támaszkodva hatékonysága és mellékhatás-mentessége miatt kiegészítő kezelésként mérlegelendő.

Karbamazepin. Elsősorban a mellékhatások szólnak használatára ellen, jóllehet kevés az adat.

Propentofillin. Nincs megbízható tapasztalat macskák antiepileptikus kezelésében. Kiegészítő kezelésként szóba jöhet.

Topiramát. Itt sincs megbízható tapasztalat, és a napi háromszori adagolás nem teszi érdekes szerré.

NEM AJÁNLOTT SZEREK

Primidon. Nincs megbízható tapasztalat vele kapcsolatban, nem látszik előnye a PHB-val szemben.

Fenitoin, valproát. Elsősorban a kis tapasztalat és a mellékhatások limitálják a felhasználásukat.

Imepitoin. Jelenleg még nem ajánlható, de ez feltehetőleg hamarosan változni fog.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás kritériumait az ILAE elemezte antiepilepsziás szerek esetében. Az I és II-es kategóriába tartoznak a placebo-kontrollált, randomizált, kettősvak-vizsgálatok az esetszám és a megfigyelési idő függvényében. Open-label prospektív, retrospektív vizsgálatok a III-as kategóriába, esetleírások, szakvélemények a leggyengébb IV-es kategóriába tartoznak (25).

A macskaepilepszia kezelését illetően a legtöbb adat a leggyengébb (IV) kategóriába sorolható. Jólal kevesebb a III-as kategória. Placebo-kontrollált, random, kettősvak-vizsgálatok nincsenek a hatékonysággal kapcsolatban. A közelmúltban ilyen epilepsziás kutyákkal végzett vizsgálat leírása már megjelent (27, 44), macskán is előnyös lenne.

A vizsgálatba bevont állatok száma jelentős mértékben befolyásolja a vizsgálat erejét. Macskák antiepilepsziás kezelését illetően 4 vizsgálatba vontak be 25-nél (16, 36, 47) több állatot (22, 47, 51, 56). A vizsgálatok döntő többségében az esetszám 20 alatt van. További korlátozó tényező a megfigyelt időszak hossza, amely sok vizsgálatban csak néhány hónap, és ritkán 1 év feletti. Hosszan tartó vizsgálatokban visszatérő nehézség, hogy több gyógyszer egyidejű használata miatt az egyes szerekről csak bizonytalan következtetések vonhatóak le (51).

Az összehasonlító vizsgálatok hiánya miatt olyan típusú kérdésekre, hogy melyik szer a hatékonyabb, nem lehet bizonyossággal válaszolni. Ezek miatt az sem állítható nagy biztonsággal, hogy a FB hatékonyabb lenne, mint más szer. A klinikus szerzők a napi rutinban a FB- és LEV-kezelést részesítik előnyben, és nagy (50% körüli) a tartósan rohammentes macskák aránya. Mivel a lebenyi lokalizációhoz kötött (frontális, temporális, parietális stb.) elkülönítése még nem szerepel a macska-szakirodalomban, erre jelen cikkünkben külön nem térünk ki. A temporális lebeny epilepszia kezd elsőként külön entitássá válni, de egyelőre nincs külön ajánlás a szakirodalomban a kezelésére vonatkozóan.

A macska antiepilepsziás kezelésére vonatkozó irodalom áttekintése után lehet ajánlásokat érvekké alátámasztani, de egyértelmű, hogy alacsony szintű bizonyítékok állnak csak rendelkezésre.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak DEMETER Zsuzsának a kiváló grafikai munkáért.

IRODALOM

- BAHO, M. J. – HOSTUTLER, R. et al.: Suspected phenobarbital-induced pseudolymphoma in a cat. *J. of Am. Vet. Med. Assoc.*, 2011. 238. 353–355.
- BERENDT, M. – FARQUHAR, R. G. et al.: International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet. Res.*, 2015. 11. 182.
- BERTOLANI, C. – HERNADET, J. et al.: Bromide-associated lower airway disease: a retrospective study of seven cats. *J. Fel. Med. Surg.*, 2012. 14. 591–597.
- BHATTI, S. F. M. – DERISIO, L. et al.: International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet. Res.*, 2015. 11. 148.
- BOOTHE, D. M.: Anticonvulsant therapy in small animals. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, 1998. 28. 411–448.
- BOOTHE, D. M. – GEORGE, K. L. – COUCH, P.: Disposition and clinical use of bromide in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002. 221. 1131–1135.
- CARNES, M. B. – AXLUND, T. W. – BOOTHE, D. M.: Pharmacokinetics of levetiracetam after oral and intravenous administration of a

- single dose to clinically normal cats. *Am. J. Vet. Res.*, 2011. 72. 1247–1252.
8. CAUTELA, M. A. – DEWEY, C. W. et al.: Pharmacokinetics of oral Pregabalin in cats after single dose administration. *J. Vet. Int. Med.*, 2010. 24. 739–740.
9. CENTER, S. A. – ELSTON, T. H. et al.: Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996. 209. 618–626.
10. CHENG, J. K. – CHIOU, L. C.: Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J. Pharm. Sci.*, 2006. 100. 471–486.
11. COCHRANE, S. M. – BLACK, W. D. et al.: Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following intravenous and oral administration. *Can. J. Vet. Res.*, 1990. 54. 132–138.
12. COCHRANE, S. M. – PARENT, J. M. et al.: Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following multiple oral-administration. *Can. J. Vet. Res.*, 1990. 54. 309–312.
13. COTLER, S. – GUSTAFSON, J. H. – COLBURN, W. A.: Pharmacokinetics of Diazepam and Nordiazepam in the cat. *J. Pharm. Sci.*, 1984. 73. 348–351.
14. DELEO, J. – SCHUBERT, P. – KREUTZBERG, G. W.: Protection against ischemic brain-damage using Propentofylline in gerbils. *Stroke*, 1988. 19. 1535–1539.
15. DEWEY, C. W.: *A practical guide to canine and feline neurology*. 2nd ed. Wiley-Blackwell. Oxford, 2008.
16. DEWEY, C. W.: Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, 2006. 36. 1107–1135.
17. DREIMANN, E.: Pharmakokinetik und klinische Nebenwirkungen der Antiepileptika Carbamazepin und Valproinsäure bei der Katze. *Freie Univ. Berl.*, 1992. 94.
18. DUCOTE, J. M. – COATES, J. R. et al.: Suspected hypersensitivity to phenobarbital in a cat. *J. Fel. Med. Surg.*, 1999. 1. 123–126.
19. EBERT, U. – FREY, H. H. – SCHULZ, R.: Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Enke-Verlag. Stuttgart, 2002.
20. ENGEL, O. – MÜLLER, J. – DE VRIES, F.: Imepitoin is well tolerated by healthy cats. *J. Vet. Int. Med.*, 2016. 30. 440–468.
21. FARIELLO, R. G. – LLOYD, K. G. – HORNYKIEWICZ, O.: Cortical and subcortical projected foci in cats Inhibitory action of taurine. *Neurology*, 1975. 25. 1077–1077.
22. FINNERTY, K. E. – HELLER, H. L. B. et al.: Evaluation of therapeutic phenobarbital concentrations and application of a classification system for seizures in cats: 30 cases (2004–2013). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2014. 244. 195–199.
23. FOLGER, W. R.: Treatment of the seizuring cat. *J. Fel. Med. Surg.*, 2009. 11. 779–779.
24. FREY, H. H.: *Wirkungsmechanismen von Antiepileptika*. In: WALDEN, J. – SPECKMANN, E. (Hrsg.): *Elementarprozesse epileptischer Anfälle und Grundlagen der medikamentösen Epilepsitherapie*. Zuckschwerdt. München, 1988. 43–53.
25. GLAUSER, T. – BEN-MENACHEM, E. et al.: ILAE treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006. 47. 1094–1120.
26. GOTO, M. – DEMURA, N. – SAKAGUCHI, T.: Effects of Propentofylline on disorder of learning and memory in rodents. *Jap. J. Pharm.*, 1987. 45. 373–378.
27. HARDY, B. T. – PATTERSON, E. E. et al.: Double-Masked, Placebo-Controlled Study of Intravenous Levetiracetam for the Treatment of Status Epilepticus and Acute Repetitive Seizures in Dogs. *J. Vet. Int. Med.*, 2012. 26. 334–340.
28. HASEGAWA, D. – KOBAYASHI, M. et al.: Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. *J. Fel. Med. Surg.*, 2008. 10. 418–421.
29. HEYER, E. J. – MACDONALD, R. L.: Barbiturate reduction of calcium-dependent action-potentials – correlation with anesthetic action. *Brain Research*, 1982. 236. 157–171.
30. HUGHES, D. – MOREAU, R. E. et al.: Acute Hepatic Necrosis And Liver Failure Associated With Benzodiazepine Therapy In Six Cats, 1986–1995. *J. Vet. Emer. Crit. Care*, 1996. 6. 13–20.
31. ITO, T. – HORI, M. et al.: Effect of anticonvulsants on cortical focal seizure in cats. *Epilepsia*, 1977. 18. 63–71.
32. KAPL, D. – RUDOLPHI, K. A.: Neue pharmakologische Aspekte zum Neurologischen Profil von Propentofyllin. *Tier. Prax.*, 1998. 26. 317–321.
33. KLANG, A. – SCHMIDT, P. et al.: Histopathological pulmonary changes in a cat with Potassium bromide-induced lower airway disease. *Wien Tierarzt. Mon.*, 2012. 99. 34–37.
34. LEPPIK, I. E.: The place of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 2001. 42. 44–45.
35. LEPPIK, I. E.: Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure*, 2004. 13. S5–S9.
36. LEVY, J. K. – CULLEN, J. M.: Adverse reaction to diazepam in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1994. 205. 156–157.
37. LOWRIE, M. – THOMSON, S. et al.: Levetiracetam in the management of feline audiogenic reflex seizures: a randomised, controlled, open-label study. *J. Fel. Med. Surg.*, 2015. 109–118.
38. LÖSCHER, W.: Valproate induced changes in gaba-metabolism at the subcellular level. *Biochem. Pharm.*, 1981. 30. 1364–1366.
39. LÖSCHER, W. – HOFFMANN, K. et al.: The novel antiepileptic drug imepitoin compares favourably to other GABA-mimetic drugs in a seizure threshold model in mice and dogs. *Pharm. Res.*, 2013. 77. 39–46.
40. LYNCH, B. A. – LAMBENG, N. et al.: The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004. 101. 9861–9866.
41. MANEUF, Y. P. – LUO, Z. D. – LEE, K.: Alpha 2 delta and the mechanism of action of gabapentin in the treatment of pain. *Seminars Cell Devel. Biol.*, 2006. 17. 565–570.
42. MCLEAN, M. J. – MACDONALD, R. L.: Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use-dependent and voltage-dependent limitation of high-frequency repetitive firing of action-potentials of mouse central neurons in cell-culture. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1986. 237. 1001–1011.
43. MOORE, S.: Seizures and epilepsy in cats. *Vet. Med. Res. Rep.*, 2014. 5. 41–41.
44. MUNANA, K. R. – ZHANG, D. – PATTERSON, E. E.: Placebo Effect in Canine Epilepsy Trials. *J. Vet. Int. Med.*, 2010. 24. 166–170.
45. MUNANA, K. R.: Management of refractory epilepsy. *Top. Comp. Anim. Med.*, 2013. 28. 67–71.
46. OLBY, N.: *Antiepileptic drugs and cats*. Proc. Small Anim. Ex. Orlando, Florida. 2005. 576.
47. ORBOVICH-WAGNER, S. O.: Lower airway disease in cats on bromide therapy for seizures. *Ann. Am. Coll. Vet. Int. Med. Forum Denver*, 2001. 562.

48. ORITO, K. – SAITO, M. et al.: Pharmacokinetics of zonisamide and drug interaction with phenobarbital in dogs. *J. Vet. Pharm. Ther.*, 2008. 31. 259–264.
49. PAKOZDY, A. – HALASZ, P. – KLANG, A.: Epilepsy in Cats: Theory and Practice. *J. Vet. Int. Med.*, 2014. 28. 255–263.
50. PÁKOZDY, Á. – SARCHACHI, A. A. et al.: Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *J. Fel. Med. Surg.*, 2010. 12. 910–916.
51. PÁKOZDY, Á. – SARCHACHI, A. A. et al.: Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. *J. Fel. Med. Surg.*, 2013. 15. 267–273.
52. PELLEGRINI, A. – GLOOR, P. – SHERVIN, A. L.: Effect of valproate sodium on generalized penicillin epilepsy in cat. *Epilepsia*, 1978. 19. 351–360.
53. PLATT, S. R.: Feline seizure control. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2001. 37. 515–517.
54. PODELL, M.: Seizures. In: PLATT, S. R. – OLBY, N. J. (eds.): *BSAVA manual of canine and feline neurology*, British Small Animal Veterinary Association. Gloucester. 2013. 117–135.
55. POTSCHKA, H. – VOLKA, H. A. – PEKEC, A.: Aktueller Stand und Trends in der Epilepsitherapie bei Hund und Katze Current position and trends in epilepsy therapy in dog and cat. *Tier. Prax.*, 2009. 37. 211–217.
56. QUESNEL, A. D. – PARENT, J. M. – MCDONELL, W.: Clinical management and outcome of cats with seizure disorders: 30 cases (1991–1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1997. 210. 72–77.
57. RIGO, J. M. – HANS, G. et al.: The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br. J. Pharm.*, 2002. 136. 659–672.
58. ROYE, D. B. – SERRANO, E. E. et al.: Plasma kinetics of diphenylhydantoin in dogs and cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1973. 34. 947–950.
59. RUNDFELD, C. – LÖSCHER, W.: The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *CNS drugs*, 2014. 28. 29–43.
60. RUSBRIDGE, C.: Diagnosis and control of epilepsy in the cat. *In Practice*, 2005. 27. 208–214.
61. SAWCHUK, S. A. – PARKER, A. J. et al.: Primidone in the cat. *J. Am. Animal Hosp. Assoc.*, 1985. 21. 647–650.
62. SCHMUTZ, M.: Carbamazepine, in Handbook of experimental pharmacology. Springer-Verlag. Berlin, 1985. 479–506.
63. SCHWARZ-PORSCHKE, D. – LÖSCHER, W. – FREY, H. H.: Treatment of canine epilepsy with primidone. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1982. 181. 592–595.
64. SCHWATZ-PORSCHKE, D. – KAISER, E.: Feline epilepsy. *Probl. Vet. Med.*, 1989. 1. 628–649.
65. SHINODA, I. – FURUKAWA, Y.: Stimulation of nerve growth-factor synthesis secretion by propentofylline in cultured mouse astroglial cells. *Biochem. Pharm.*, 1990. 39. 1813–1816.
66. SI, Q. S. – NAKAMURA, Y. et al.: Adenosine and propentofylline inhibit the proliferation of cultured microglial cells. *Exp. Neur.*, 1996. 137. 345–349.
67. SIAO, K. T. – PYOENDOP, B. H. – ILKIW J. E.: Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 2010. 71. 817–821.
68. SMITH BAILEY, K. – DEWEY, C. W. et al.: Levetiracetam as an adjunct to phenobarbital treatment in cats with suspected idiopathic epilepsy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2008. 232. 867–872.
69. SMITH BAILEY, K. – DEWEY, C. W.: The seizing cat. Diagnostic work-up and therapy. *J. Fel. Med. Surg.*, 2009. 11. 385–394.
70. SOLOMON, G. E. – HILGARTEN, M. W. – KUTT, H.: Phenobarbital-induced coagulation defects in cats. *Neurology*, 1974. 24. 920–924.
71. TAYLOR, C. P. – ANGELOTTI, T. – FAUMAN, E.: Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel alpha(2)-delta (alpha(2)-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.*, 2007. 73. 137–150.
72. TAYLOR, C. P. – GEE, N. S. et al.: A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res.*, 1998. 29. 233–249.
73. THOMAS, W. B.: Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, 2010. 40. 161–170.
74. THOMAS, W. B. – DEWEY, C. W.: *Seizures and Narcolepsy*. In: DEWEY, C. W. (ed.): *A practical guide to canine and feline neurology*. Wiley-Blackwell. Oxford, 2008. 237–259.
75. TIPOLD, A. – KEEFE, T. J.: Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J. Vet. Pharm. Therap.*, 2015. 38. 160–168.
76. TWYMAN, R. E. – ROGERS, C. J. – MACDONALD, R. L.: Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann. Neur.*, 1989. 25. 213–220.
77. VAN GELDER, N. M.: Antagonism by taurine of cobalt induced epilepsy in cat and mouse. *Brain Res.*, 1972. 47. 157–165.
78. VAN GELDER, N. M. – KOYAMA, I. – JASPER, H. H.: Taurine treatment of spontaneous chronic epilepsy in a cat. *Epilepsia*, 1977. 18. 45–54.
79. VOLK, H. A. – CHANDLER, K. E. et al.: New insights into efficacy and side effects on KBr in epileptic cats. *Am. Coll. Vet. Int. Med. Forum, Louisville*, 2006. 780.
80. VOLK, H. A. – LODERSTEDT, S.: Update on the treatment of epilepsy in dogs and cats. *Kleintierpraxis*, 2011. 56. 649–656.
81. WADA, J. A. – OSAWA, T. et al.: Effects of taurine on kindled amygdaloid seizures in rats, cats, and photosensitive baboons. *Epilepsia*, 1975. 16. 229–234.
82. WADA, Y. – HASEGAWA, H. et al.: Anticonvulsant effects of Zonisamide and Phenytoin seizure activity of the feline visual-cortex. *Brain Dev.*, 1990. 12. 206–210.
83. WANG, H. C. – GAO, J. L. et al.: Levetiracetam is neuroprotective in murine models of closed head injury and subarachnoid hemorrhage. *Neur. Care*, 2006. 5. 71–78.
84. ZORAN, D. L. – BOECKH, A. – BOOTHE, D. M.: Hyperactivity and alopecia associated with ingestion of valproic acid in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2001. 218. 1587–95.

Közlésre érkező: 2016. okt. 12.

The aetiology and some new pathophysiological aspects of hepatic encephalopathy

Literature review

Bárány Zoltán Balázs^{1*}
 Sterczér Ágnes²
 Jócsák Gergely¹
 Frenyó V. László¹
 Kiss Dávid Sándor¹

Z. B. Bárányi^{1*}
 Á. Sterczér²
 G. Jócsák¹
 V. László Frenyó¹
 D. S. Kiss¹

1. Állatorvostudományi Egyetem
 Élettani és Biokémiai Tanszék
 1078 Budapest, István u. 2.

* e-mail:

Barany.Zoltan.Balazs@univet.hu

2. Állatorvostudományi Egyetem
 Belgyógyászati Tanszék és Klinika

A hepaticus encephalopathia kóroktana, kórfejlődésének újabb szempontjai

Irodalmi összefoglaló

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi összefoglalásukban bemutatják egy neurológiai kórképnek, a hepaticus encephalopathiának (HE) a kóroktanát. Ebben kulcsfontosságú szerepe van az ammóniának, de emellett a legújabb eredmények a szisztémás gyulladás kóroki szerepét is alátámasztják. A kialakuló cerebrális kórfolyamatok rendkívül komplexek, ezek között szerepel a neurotranszmitter rendszerek, a glutamát–glutamin–ciklus és a bioenergetika megváltozása, az oxidatív stressz, a gyulladás és a vér-agy gát permeabilitásfokozódása is. Az említett kóroki faktorok és agyi kórfolyamatok közül a szerzők néhány újabb eredményt mutatnak be szakirodalmi összefoglalás formájában.

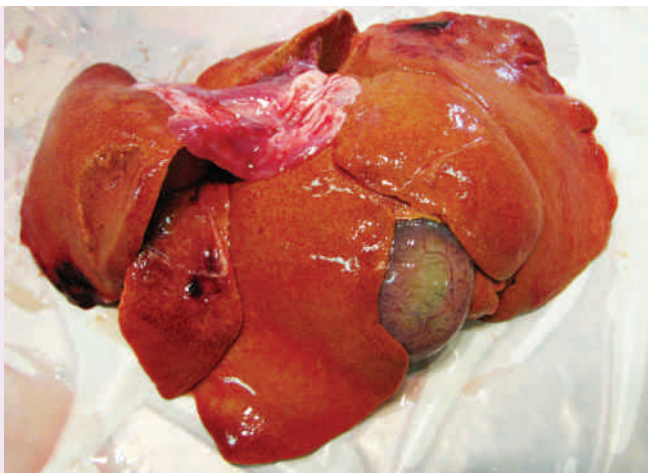
SUMMARY

In the present literature review the authors discuss the pathophysiology of a neurological syndrome, namely hepatic encephalopathy (HE). HE is a brain disorder that associated with liver failure or porto-systemic bypass in the absence of hepatic disease. The latter cause is a rare case in humans, but it is the most frequent one in dogs. This syndrome is classified into different groups according to the underlying liver diseases and the neurological manifestations, but many of the papers use only the terms “acute HE” and “chronic HE”. The acute HE is a life-threatening form of this syndrome, due to the developing brain oedema. In addition the mildest, subclinical manifestation of HE, namely minimal HE has also great significance, because it has an adverse impact on quality of life in humans. HE was first characterized in the 1890's, but despite the intensive research the pathophysiology is not fully understood yet. Ammonia has a key role in the pathogenesis of HE due to its elevation in the blood as well as in the brain. Increasingly, systemic inflammation and oxidative stress are being recognized also as etiological factors in HE and act synergistically with ammonia. The cerebral events are also complex, including the alteration of neurotransmitter systems, glutamate–glutamine cycle and bioenergetic as well as oxidative stress, neuroinflammation and increasing of the blood–brain barrier permeability. There is a big significance of astrocyte swelling, which is one of the most important cause of cerebral oedema during acute HE. The precise pathomechanism of this event is especially complex and has not been clarified yet. Some new elements of the etiological factors and cerebral pathophysiological events mentioned above will be discussed basis of the scientific literature.

A HEPATICUS ENCEPHALOPATHIA FOGALMA, ELŐFORDULÁSA

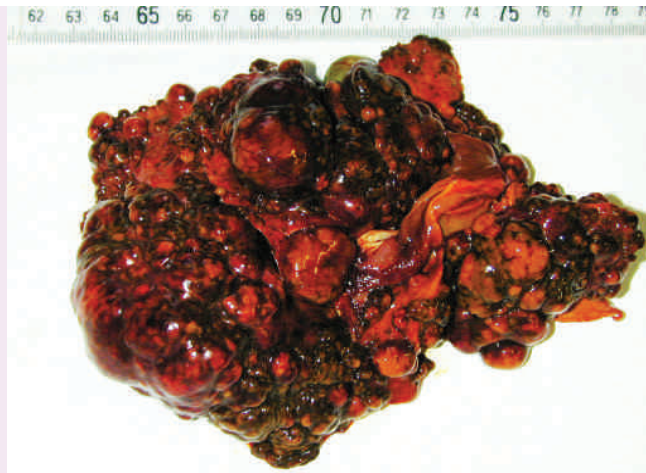
A hepaticus encephalopathia során a máj elégtelen működése és/vagy portoszisztémás sönt miatt agyi működési zavar jön létre

A hepaticus encephalopathia (HE) egy neurológiai kórkép, amely során a máj elégtelen működése és/vagy portoszisztémás sönt (1. és 2. ábra) miatt agyi működési zavar jön létre (19, 25, 86). A kórkép gyakran reverzibilis, hiszen a kiváltó ok megszüntetésével az esetek nagy részében a tünetek is megszűnnek, amit a veleszületett portoszisztémás sönt (CPSS) diagnózisával operált kutyák (83) és májátültetésen átesett humán betegek esetei is bizonyítják (57). A májátültetés heveny májelégtenség esetén az elsődleges terápiát jelenti Európában és az USA-ban (81).



1. ÁBRA. Portoszisztémás sönthepatopathia kutyában (DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 1. Portosystemic shunt hepatopathy in a dog (Photo: DR. CSABA JAKAB)



2. ÁBRA. Macronodularis májcirrhosis kutyában (DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 2. Macronodular liver cirrhosis in a dog (Photo: DR. CSABA JAKAB)

Leírták lóban, szarvasmarhában, kecskében, kutyában, valamint macskában is

Amellett, hogy a HE nagy humán-egészségügyi jelentőségű, a kórkép állatorvosi vonatkozásban sem elhanyagolható, hiszen azt számos állatfajban, többek között lóban (70), szarvasmarhában (11, 55, 91), kecskében (34, 44), kutyában, valamint macskában is leírták (86, 14).

A HE orvosi és állatorvosi szempontból történő etiológiai felosztását, jellemzőit az 1. táblázat mutatja be. A táblázatból kitűnik, hogy kutyák esetében a HE humán besorolási rendszere kis módosítással ugyan, de szintén alkalmazható. Külön kiemelendő, hogy míg kutyákban a HE B típusa, azon belül is a CPSS a HE leggyakoribb oka (14, 51), addig humán vonatkozásban a C típusú HE előfordulása a gyakoribb (77). Fontos megemlíteni, hogy az előbb említett felosztás helyett a tudományos munkák többsége inkább az „heveny HE” és a „idült HE” terminusokat használja (41). A HE a különféle állatfajokban változatos neurológiai tünetek formájában nyilvánulhat meg, melyet a 2. táblázat szemléltet.

A HE KÓROKTANA

AZ AMMÓNIA SZEREPE

Az ammónia egy olyan anyagcseretermék, amely a szervezet élettani működése során többféle úton is keletkezhet. Az ammónia egyrészt a vastagbélben – és kisebb mértékben a gyomorban – zajló bakteriális tevékenység eredményeképp, másrészt pedig a bélhámsejtek glutaminázaktivitása révén termelődik (50). Kiemelendő tehát, hogy az exogén fehérjeforrás (táplálék) mikrobiális

1. TÁBLÁZAT. A HE etiológiai felosztása, főbb orvosi és állatorvosi jellemzői

TABLE 1. Classification of HE by underlying cause and main characteristics in human and veterinary aspects

HE típusa	Állatorvosi jellemzői	Humánorvosi jellemzői
A típus	Diagnózis: heveny májelégtelenséghez (ALF) kapcsolódó HE Előfordulás: KUTYA : 8–10%; MACSKA: gyakoribb	Diagnózis: heveny májelégtelenséghez kapcsolódó HE Előfordulás: ritka (93)
	Oka: KUTYA: toxikózis (xilit, karprofen, paracetamol); infekció (leptospirozis, Canine adenovirus-1) MACSKA: idiopátikus hepatikus lipidózis, benzo-diazepinek per os (90)	Oka: • gyógyszer-mérgezés (paracetamol) • fertőzés (vírusos hepatitis) • autoimmun folyamatok • anyagcserezavarok • ischaemiás károsodás
	Kórlefolyás: agyödéma lehetséges, fokozott intracranialis nyomás (76)	Kórlefolyás: hirtelen beálló, gyors lefutású, agyödéma, fokozott intracranialis nyomás, gyakran fatális
B típus	Diagnózis: veleszületett portovascularis rendellenesség (CPSS) + beszűkült májfunkcióhoz társuló HE Előfordulás: KUTYA/MACSKA: 60–80%	Diagnózis: portoszisztémás sönthöz kapcsolódó HE, hepatocelluláris károsodás nélkül Előfordulás: ritka (42, 54)
	Oka: CPSS következtében májfunkciókiesés, májfejlődési zavara (50)	Oka (64): • intra- v. extrahepatikus CPSS • portális véna hipoplázia • veleszületett ureaciklus elégtelenség
	Kórlefolyás: alkalomszerű megjelenés	Kórlefolyás: fokozatosan kialakuló alkalomszerű megjelenés
C típus	Diagnózis: szerzett (intra- vagy extrahepatikus) söntökhöz (APSC) társuló HE Előfordulás: KUTYA: 20–30%; MACSKA: ritka intrahepatikus sönt: nagytestű kutyák extrahepatikus sönt: macskák és kistestű, ill. „toy” kutyafajták (77)	Diagnózis: májcirrhosis és következményes portális hipertenzió vagy szerzett portoszisztémás sönt által okozott HE Előfordulás: leggyakoribb (77); a májcirrhosis 30–40%-át kíséri (89)
	Oka: súlyos, időlt, diffúz károsodás hatására kialakuló megnövekedett portális hipertenzió és ennek következtében a portoszisztémás kollaterális erek (meglévő, de zárt söntök) megnyílása; májparenchima károsodása; arterioportális fisztula	Oka: • arterioportális fisztula • májcirrózis • hepatitis • portális véna hipoplázia + portális hipertenzió
	Kórlefolyás: alkalomszerű megjelenés	Kórlefolyás: változatos neurológiai és neuropszichiátriai tünetek; neurológiai megjelenés szerint: • alkalomszerű • állandó • minimal (tünetmentes, de rontja a beteg életminőségét) (79), (85)

2. TÁBLÁZAT. A HE tünetei különböző állatfajokban

TABLE 2. Symptoms of HE in different species

Állatfaj	Tünetek
Kutya	bódutság, viselkedésváltozás, fej fálnak nyomása, ataxia, görcsök, hányás, letargia, nyálzás, vakság, remegés, körbenjárás (14, 50, 83)
Macska	nyálzás, étvágytalanság, gyengeség, hányás, letargia (50)
Ló	bódutság, fej fálnak nyomása, tájékozódási zavar, állandó járás (70)
Szarvasmarha	ataxia, gyengeség, visszamaradt növekedés, tompultság, levertség (11, 50, 91)
Kecske	visszamaradt növekedés, átmeneti zavarodottság, lelassultság, ataxia, vakság, fej csóválása, ill. fálnak nyomása, étvágytalanság, körbenjárás, gyengeség, remegés, görcsök, opisthotonus (34, 44)

Az ammónia részben bakteriális tevékenység, részben pedig a bélhámsejtek glutaminázaktivitása révén termelődik

lebontásából származó ammónia mellett a vékonybélhámsejtek által termelt ammóniának is lényeges a szerepe, amit jól mutat az az adat, miszerint a bélben termelődő ammónia mintegy 85%-át a bélhámsejtek glutaminázaktivitása adja (73). Részben ennek a felfedezésnek a talaján változott meg a HE terápiás megközelítése is, miszerint a csökkentett fehérjebevitel helyett a gyakran, de kis mennyiségekben adagolt, viszont nagy biológiai értékű, fehérjetartalmú táplálás elve került előtérbe.

A HE fent említett kiváltó oka, azaz az elégtelen májműködés vagy portoszisztémás sönt olyan módon vezet a neurológiai kórkép kialakulásához, hogy a vastagbélben élő, ureázaktivitással rendelkező baktériumok tevékenységéből származó ammónia nem alakul át karbamiddá, így hyperammonemia alakul ki, amelynek hatására egyes extrahepatikus szövetekben (agy, vázizomzat) fokozódik az ammónia eltávolítása glutaminszintézis által. A keletkezett glutamin az enterocytákban és a vesében a glutaminázreakció során ammóniává és glutamáttá bomlik, így végső soron a hyperammonemia mértéke tovább nő (33).

Az ammónia vérbeli és cerebrospinalis folyadékbeli szintje leginkább heveny májelégtelenség esetén nő meg

Az ammónia vérbeli és cerebrospinalis folyadékbeli szintje heveny májelégtelenség (ALF) esetén nő, amelyet humán vonatkozásban és kísérletes körülmények között egyaránt igazoltak (7, 18, 69, 75), noha az egyes ALF-el járó humán esetekben élettani artériás ammóniaszintet is leírtak (8). Az ALF-ben szenvedő humán betegekben a vérplazmabeli ammóniaszint megemelkedése összefüggésbe hozható az ALF esetén föllépő nagy halálozási aránnyal (24), amelynek hátterében fontos szerepe van az agyödéma miatt kialakuló agyi beékelődésnek (7, 18). Az idült májelégtelenség során kialakuló HE-ben emberek esetében szintén emelkedett plazmabeli ammóniaszintről számoltak be, amely ráadásul korrelált a kialakult tünetek súlyosságával (52, 61, 65). A CPSS-el érintett kutyáknál hasonló összefüggésről számoltak be (83). Fontos megjegyezni, a heveny HE-hez hasonlóan, idült HE-ben szenvedő emberek és kutyák esetében is előfordul, hogy a HE fennállása ellenére is normális vérbeli ammóniaszint mérhető, valamint az, hogy egyes tünetmentes májcirrhosisos esetekben emelkedett plazmabeli ammóniaszint figyelhető meg (52, 61, 65, 84).

Az AST-120 elnevezésű készítmény a bélben helyileg képes megkötni az ammóniát

Az ammónia plazmabeli csökkentésére számos terápiás lehetőség kínálkozik, amelyek egy része még kísérleti stádiumban van. Ezek közül megemlítendő a szferikus szénpartikulumokból álló, AST-120 elnevezésű készítmény, amely a bélben helyileg képes megkötni az ammóniát, és ezáltal a koncentrációgradiensnek megfelelően a vérplazmából ammónia áramlik a bél lumenébe, tovább csökkentve ezzel a plazma ammóniaszintjét (73). Az AST-120 plazmabeli ammóniaszint-csökkentő hatása portocavalis söntös kutyákban és humán betegek májcirrhosisában is igazolt (67). Az L-ornitin-L-aszpartát (LOLA) ugyancsak csökkenti a vérplazma ammóniakoncentrációját, ráadásul a HE tüneteit is enyhíti májcirrhosisos humán betegekben (73). Hasonló eredményekről számoltak be idült májelégtelenséghez társuló HE esetében is (1). A kedvező hatások hátterében az áll, hogy a LOLA-t alkotó egyik molekula, az ornitin szubsztrátként szerepel a karbamidciklusban, valamint az, hogy mind az ornitin, mind pedig az aszpartát enzimatisz uton glutamáttá képes alakulni, ami viszont ammóniával glutamint hoz létre (73). Így tehát a LOLA két ammónia méregtelenítésben szerepet játszó folyamat serkentésén keresztül is kifejti kedvező hatását: egyrészt – elsősorban a vázizomban – serkenti a glutaminszintézist, azaz az ammónia glutamátba való beépülését, másrészt pedig a karbamidciklust stimulálja (1). A LOLA hatásait illetően további vizsgálatok szükségesek, ugyanis ALF-ben nem találtak a májcirrhosis esetében tapasztalt hasonló kedvező hatásokat (73). A glicerol-fenil-butiráttal szintén eredményesen csökkenthető a májcirrhosisban szenvedő betegek vérplazmabeli ammóniaszintje, és a tünetek visszaszorításában is kedvező hatása van azáltal, hogy egyik őt alkotó molekulája egy

Az L-ornitin-L-aszpartát két ammónia méregtelenítésben szerepet játszó folyamat serkentésén keresztül is kifejti kedvező hatását

A glicerol-fenil-butiráttal és az L-ornitin-fenil-acetáttal is csökkenti a vérbeli ammónia szintjét

kémiai átalakulás után összekapcsolódik a glutaminnal, fenil-acetil-glutamint hozva ezzel létre, amely ezt követően a vizelettel ürül, növelve ezzel a nitrogén szervezetből való távozását (23, 67). Hasonló hatást fejt ki az L-ornitin-fenil-acetát is, de ez a vegyület kétféleképpen is hozzájárul az ammóniaszint plazmabeli csökkentéséhez, még hatékonyabbá téve ezzel az ammónia detoxifikálását. Egyrészt az ornitin glutamáttá alakul, mely utóbbi ammóniával glutamint képez (ugyanúgy, mint a LOLA esetében), másrészt a képződő glutamin fenil-acetáttal egyesülve kiürül a szervezetből, biztosítva ezzel, hogy a glutaminból ne képződjön újra ammónia a glutaminázreakció révén (73).

A MANGÁN SZEREPE

Az ammónia vérplazmabeli szintje és a HE súlyossága közötti egyértelmű kapcsolat hiánya (főleg krónikus esetekben) arra hívta fel a figyelmet, hogy a HE tüneteinek kialakításában egyéb tényezők is szerepet játszhatnak (3, 12, 52, 84). Ezek közül kiemelendő a mangán, amelynek szintje májcirrhosisban szenvedő emberekben, nemcsak a vérben (45, 47, 88), hanem az agy bizonyos területein is megemelkedik (47, 75), ráadásul a vészsérum mangánszintje pozitív korrelációt mutat a kialakult HE súlyosságával (45).

A SZISZTÉMÁS GYULLADÁS SZEREPE

A legutóbbi eredmények szerint a szisztémás gyulladás szintén kulcsfontosságú tényező az ammónia és mangán mellett, amely hozzájárul a HE-kórkép kialakulásához. A szisztémás gyulladás klinikai manifesztációja az ún. SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*, szisztémás gyulladással válaszreakció szindróma), amely a szervezet által adott gyulladással válaszreakciót jelenti, különféle proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1 β , IL-6 stb.) szisztémás felszabadulásának formájában (3, 20). E kórfolyamat hátterében fertőző és nem fertőző (ALF, pancreatitis stb.) kórokok egyaránt szerepelhetnek (3).

Az ALF-ben szenvedő emberek több mint felében mutatható ki mind a SIRS, mind pedig a fertőzés (72), ráadásul az encephalopathia progrediálásának valószínűségét növeli a SIRS fertőzés nélküli megjelenése (72), a SIRS súlyosbodása és a fertőzés önmagában is (87). A szisztémás gyulladás az intracranialis nyomás (ICP) fokozódása révén vezethet az encephalopathia súlyosbodásához, ugyanis azok a betegek, akiknél jelentős ICP mérhető, egyes gyulladással citokinek plazmabeli koncentrációja nagyobb, és a SIRS súlyosabb formában jelentkezik azokhoz a páciensekhez képest, akiknek kisebb mértékű ICP figyelhető meg (36).

Az ALF-hez hasonlóan a májcirrhosis ugyancsak hajlamosít a bakteriális fertőzések kialakulására, elsősorban az enterális flóra által okozott fertőzésre (9), ugyanis emberekben igazolták, hogy előrehaladott májcirrhosisban a bakteriális transzlokáció fokozódik (17). Emellett kutyákban, a CPSS-el járó HE-ben a SIRS súlyosabb formában jelentkezik, mint a HE nélküli egyedekben (83), valamint CPSS-es (és nagyrészt HE-s) kutyákban emelkedett IL-6 plazmabeli szint mérhető (43).

A HE KÓROKI TÉNYEZŐI ÁLTAL ELŐIDÉZETT CEREBRÁLIS FOLYAMATOK

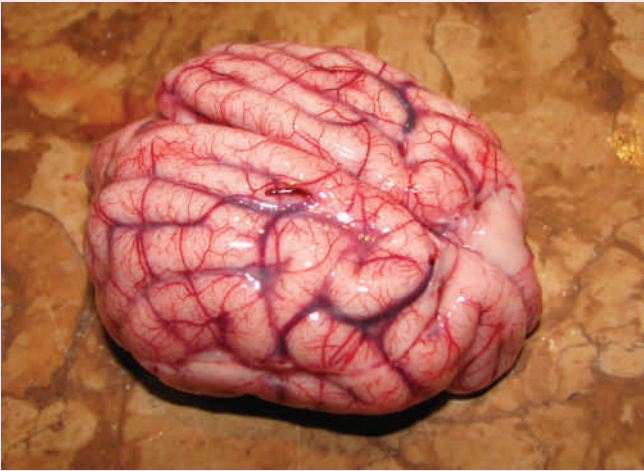
KÓRSZÖVETANI ELTÉRÉSEK HE-BEN

HE-ben az agyvelő szinte egyetlen megfigyelhető kórszöveti elváltozása az astrocytákhöz kötődik (60). Idült HE-re az ún. Alzheimer II. típusú astrocytosis (magnagyobbodott sejtmag, prominens sejtmagvacskák, a sejtmag széli részén elhelyezkedő kromatinállomány), ill. idegsejtkárosodás, míg heveny HE-re az astrocytaduzzadás jellemző, amely utóbbi agyödémához vezet (3. és 4. ábra) (3, 13).

A vészsérum mangánszintje pozitív korrelációt mutat a májcirrhosishoz társuló HE súlyosságával

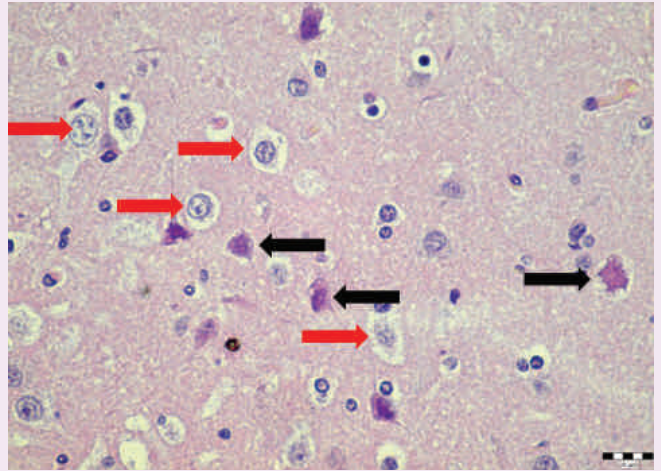
A szisztémás gyulladás szintén kulcsfontosságú tényező, amely hozzájárul a HE-kórkép kialakulásához

A szisztémás gyulladás az intracranialis nyomás fokozódása révén vezethet az encephalopathia súlyosbodásához



3. ÁBRA. Portoszisztémás sönthöz kapcsolódó májelégtelenségben, ill. hepaticus coma tüneteivel elhullott kutya tetemből származó agyvelő
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 3. Brain of a dog died due to portosystemic shunt associated liver failure and hepatic coma
(Photo: DR. CSABA JAKAB)



4. ÁBRA. Hepaticus encephalopathiában elhullott kutya agyvelejének kórszöveti felvétele
Multifocalis astrocyta-duzzanat (piros nyilak), és multifocalis neurondegeneratio (fekete nyilak) jelei figyelhetők meg.
H.-E., 400x, Bar = 20 µm
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 4. Brain of a dog died due to hepatic encephalopathy
Multifocal astrocyte swelling (red arrows) and multifocal neuronal degeneration (black arrows)
(Photo: DR. CSABA JAKAB)

Az agyban lezajló ammónia-méregtelenítést elsősorban az astrocyták végzik

AZ ASTROCYTA ÉLETTANI SZEREPE

Az astrocyta az agy leggyakoribb gliasejt típusa, nevét a csillag alakú megjelenéséről kapta. Sejtnyúlványaival mind az agyi erekkel, mind pedig az idegsejtek közötti szinapszisokkal kapcsolatban van (ún. *neurovascularis egység*), és ez a speciális helyeződés adott teret annak a korábbi felfogásnak, miszerint az astrocyták fő szerepe a neuronok táplálása és a vérellátás szabályozása (27). Ez a nézet napjainkra nagymértékben módosult, hiszen ismertté vált számos egyéb funkció is, mint például az astrocyták szerepe az ún. glutamát-glutamin-ciklusban (27, 32), a kálium-homeosztázisban (31) és a szinaptikus működésben, amely utóbbi különböző ún. *gliotranszmitterek* (glutamát, ATP, D-serin stb.) astrocytákból történő felszabadulása révén valósul meg (27, 28). A glutamát-glutamin-ciklus jelenti az ammónia méregtelenítésének legfőbb útját (1. ábra), habár növekvő agyi ammóniaszint esetén a neuronokban és az astrocytáknál egy alternatív metabolikus út jelentősége is megnőhet, amely során az ammónia felhasználásával alanin képződik (21). A glutamát-glutamin-ciklus egyik meghatározó enzime, a glutamin-szintetáz, amely szinte kizárólag az astrocytáknál található meg, így az ammónia méregtelenítését ez a sejt végzi el (59). Ennek során a preszinaptikus neuronból felszabaduló glutamátot – miután az kifejtette hatását a posztoszinaptikus membránon – az astrocyta fölveszi, és ammónia segítségével glutamint szintetizál belőle. A glutamint ezt követően az extracelluláris térbe jut, ahonnan a neuronok fölveszik, hogy abból ismét glutamátot állíthassanak elő a mitokondriális foszfátaktiválta glutamináz enzim révén (5).

A GLUTAMÁT–GLUTAMIN-CIKLUS MEGVÁLTOZÁSA ÉS ENNEK KÖVETKEZMÉNYEI HE-BEN

HE során megnő a glutamin mennyisége az agyvelőben

Embereken, kutyákon és patkányokon végzett vizsgálatok is igazolták, hogy a glutamin szintje HE-ben/hyperammonemiában megnő az agyban (14, 16, 57, 66), és *in vitro* igazolást nyert, hogy a glutamin mennyisége mind az astrocytákban (39), mind pedig extracellularisan megnő (22, 84). Májcirrhosisban szenvedő embereken az agyi glutaminszint-emelkedés pozitív kapcsolatot mutat a HE súlyosságával (16, 49), ALF-ben pedig az agyi extracelluláris térben mérhető glutaminkoncentráció korrelál pozitívan az ICP fokozódásával (84).

A glutamin sejten belüli felhalmozódása szerepet játszik az astrocytaduzzadásban, de ennek pathogenezeise nem minden részletében ismert. Az egyik elmélet szerint a glutamin astrocytákban történő felhalmozódása vízbeáramlást fog indukálni az intracelluláris térbe a glutamin ozmotikus aktivitása miatt, ezáltal okozva astrocytaduzzadást. Kompenzációs mechanizmusként az astrocyták és az agy egyik szintén ozmotikusan aktív anyaga, a myo-inositol-tartalma csökken, amely a sejtekből történő fokozott kezdeti kiáramlás és csökkent fölvétel miatt alakul ki. Ezt nemcsak *in vitro* kísérletek, hanem patkányokon és kutyákon végzett vizsgálatok is alátámasztják (14, 35, 66).

A glutamin ozmotikus aktivitásának a sejtduzzadásban betöltött szerepét egyes kutatások eredményei megkérdőjelezik. Ammóniával kezelt astrocyta sejt-kultúrában ugyanis az intracelluláris glutaminszint, valamint a sejtduzzadás mértéke között nem találtak szignifikáns kapcsolatot (39), továbbá a kísérletesen előidézett heveny HE során mért emelkedett agyi extracelluláris glutaminszint nem csökkent a mesterségesen előidézett hypothermia hatására, annak ellenére, hogy az agyödéma szignifikánsan csökkent (74).

Az astrocytákban felhalmozódó glutamin a mitokondriumokba jut, ahol glutamáttá és ammóniává bomlik

Ezek alapján született meg az ún. „trójai faló” elmélet, amely szerint az astrocytákban felhalmozódó glutamin mint „trójai faló” a mitokondriumokba jut, ahol glutamáttá és ammóniává bomlik. A mitokondriumokban felhalmozódó ammónia hatására egyrészt reaktív oxigéngyökök (ROS) keletkeznek, másrészt a mitokondriumok belső membránjában pórusok nyílnak (ez a folyamat az ún. mitokondriális permeabilitás tranzíció – mPT), ezáltal mitokondriális működészavar és következményes celluláris energiahány alakul ki, amely további ROS keletkezéséhez vezet (5. ábra). Az előbb említett folyamatok végül a sejtek duzzadásához vezetnek (2). *In vitro* és patkányokon végzett *in vivo* kísérletek igazolták, hogy az ammónia által indukált astrocytaduzzadás/agyödéma, ROS-termelés/oxidatív stressz és az mPT kialakulása megakadályozható a glutamin mitokondriumba jutásának L-hisztidinnel való gátlásával (63, 68), valamint glutaminszintézis-gátlóval (4, 56, 58, 82). *In vitro* és *in vivo* patkányokon végzett vizsgálatok megmutatták, hogy a glutaminszintézis gátlása ugyan megemeli az artériás ammóniakoncentrációt, de fokozza az ammónia alaninba való beépülését (21).

Az ammónia hatására reaktív oxigéngyökök képződnek, ami astrocytaduzzadatot és agyödémát okoz

OXIDATÍV/NITROZATÍV STRESSZ

A fentiek alapján elmondható, hogy a glutamát–glutamin-ciklushoz szorosan kapcsolódik az oxidatív stressz kialakulása és az astrocyták duzzadása. Az astrocytabeli szabadgyök-termelődést nemcsak az ammónia képes indukálni glutaminfelhalmozódás révén, hanem a mangán is önmagában, ráadásul ammóniával együtt a hatásuk összegződik (38, 48, 56). A reaktív gyökök a NADPH-oxidáz és a NO-szintáz enzimek működése során keletkeznek, amelyek végül bonyolult molekuláris folyamatok révén az astrocyták duzzadásához vezetnek (48, 62, 80).

A folyamat öngerjesztő jellegű, ugyanis nemcsak a reaktív gyökök okoznak sejtduzzadást, hanem *vice versa* is, az astrocytaduzzadás is hozzájárul az oxidatív/nitrozatív stressz kialakulásához. Ily módon az ozmotikus és oxidatív stressz egymással szoros kapcsolatban van (48).

Emberekben, májcirrhosishoz társuló HE-ben szintén igazolták az oxidatív stressz jelenlétét, amelynek hátterében a HE, nem pedig a májcirrhosis állt (26). Ezzel ellentétben nem volt mérhető oxidatív stressz a cerebrospinalis folyadékban a B és C típusú HE kísérleti modelljén, amelynek oka egyelőre nem tisztázott (10).

Patkányokon kísérletesen előidézett *minimal HE* és heveny ammóniamérgezés is együtt járt a cerebrális antioxidáns-rendszer kapacitásának csökkenésével, fokozott lipidperoxidációval (a többszörösen telítetlen zsírsavak károsodása, reaktív oxigén-gyökök miatt) és emelkedett NO-szinttel, igazolva ezzel a cerebrális oxidatív/nitrozatív stressz jelenlétét (46, 53). *In vitro* astrocyta sejt kultúrán és *in vivo* patkányokon is bizonyítást nyert, hogy heveny ammóniamérgezés során, a számos (kór) folyamatban fontos szerepet játszó receptorfajtának, az NMDA (N-metil-D-aszpartát) típusú glutamátreceptornak a fokozott aktivációja következik be, amely az indukálható NO-szintézison keresztül NO-termelődéshez, azaz nitrozatív stresszhez, ezáltal pedig a glutamin-szintetáz enzim inaktiválódásához vezet (53, 78).

A cerebrális oxidatív stressz kialakulásához és az astrocytaduzzadáshoz egyéb sejtek is hozzájárulnak. Az egyik ezek közül az agyi endothelsejt, amely az idegrendszeri elemek közül elsőként kerül kapcsolatba a szisztémás eredetű ammóniával és egyéb kóros tényezőkkel (5. ábra). Az ammónia fokozott szabadgyök-termelést és NFkB- (*nuclear factor-κB*, egy transzkripciós faktor, amely a DNS-hez kapcsolódva, számos gén átírását aktiválja) aktivációt okoz az agyi endothelsejtekben. Ez utóbbi a heveny HE *in vivo* patkánymodelljében is igazolt. Az említett endothelialis folyamatok végül astrocytaduzzadáshoz vezetnek, amelyben az ammónia mellett egyéb kóros tényezők is szerepet játszanak, úgymint a lipopoliszacharidok (LPS, amelyek endotoxaemia során kerülnek a szisztémás keringésbe) és különböző citokinek (37). Az említett faktorok növelik az agyi endothelialis sejteken megtalálható *toil like receptor 4* (TLR4) fehérje expresszióját, amely hozzájárul az astrocyták duzzadásához és patkányokon az agyödéma kialakulásához akut HE-ben (40). A TLR-ek különböző kórokozóbeli molekuláris mintázatokat felismerő képességük révén fontos szereppel bírnak a természetes immunválasz folyamatában, így nem meglepő, hogy lényeges szerepük van az ALF-vel vagy májcirrhosissal járó nagyobb fokú fertőzésre való hajlam (lásd korábban) kialakulásában. Az agyi endothelsejtek mellett a mikroglia szerepe sem elhanyagolható, amelyek a központi idegrendszerbeli immunfolyamatokban játszanak kulcsfontosságú szerepet. Az ammónia a mikrogliaiban is oxidatív stresszt idéz elő, a NADPH-oxidáz aktiválódása révén, ami szintén hozzájárul az astrocyták duzzadásához (92) (5. ábra).

AZ IDEGSZÖVET GYULLADÁSA (NEUROINFLAMMÁCIÓ)

Az idegszövet gyulladásának (ún. *neuroinflammáció*) kialakulásáért elsősorban a mikroglia felelősek, aktiválódásuk és következményes gyulladást okozó faktorok termelése révén (5. ábra). Patkányokon kísérletesen előidézett krónikus hyperammonemiában, valamint idült HE-ben egyaránt agrégiófüggő mikroglia-aktiválódást (az elágazó morfológiájú mikroglia amöboid alakú lesz), továbbá mikroglia-migrációt és egyes gyulladást markerek szintjének növekedését írták le (71). Más eredmények szintén alátámasztották az idült hyperammonemia és a *minimal HE* gyulladást okozó hatását, amelyet többek között a hippocampusbeli mikroglia aktiválódása, valamint egyes gyulladást citokinek szintjének növekedése révén lehetett igazolni patkányokon (29, 30). Heveny HE-ben ugyancsak szerepet kap az idegszövet gyulladása, amely egyes citokinek megnövekedett mRNS-, ill. fehérjeszintjével volt jellemezhető egerekben (6, 15).

A GYULLADÁS KÖVETKEZMÉNYEI

Az idegszövet gyulladása számos agyi funkcióra hatással lehet, de ezek a működésbeli károsodások gyógyszeresen visszafordíthatóak. Az ibuprofen (nem szteroid gyulladáscsökkentő) csökkenti azt, és helyreállítja a kognitív és motoros funkció-

Az astrocyták duzzadásához az agyi endothelsejtek és a mikroglia is hozzájárulnak

A mikroglia sejtek aktiválódása és az általuk termelt faktorok révén gyulladást idéznek elő

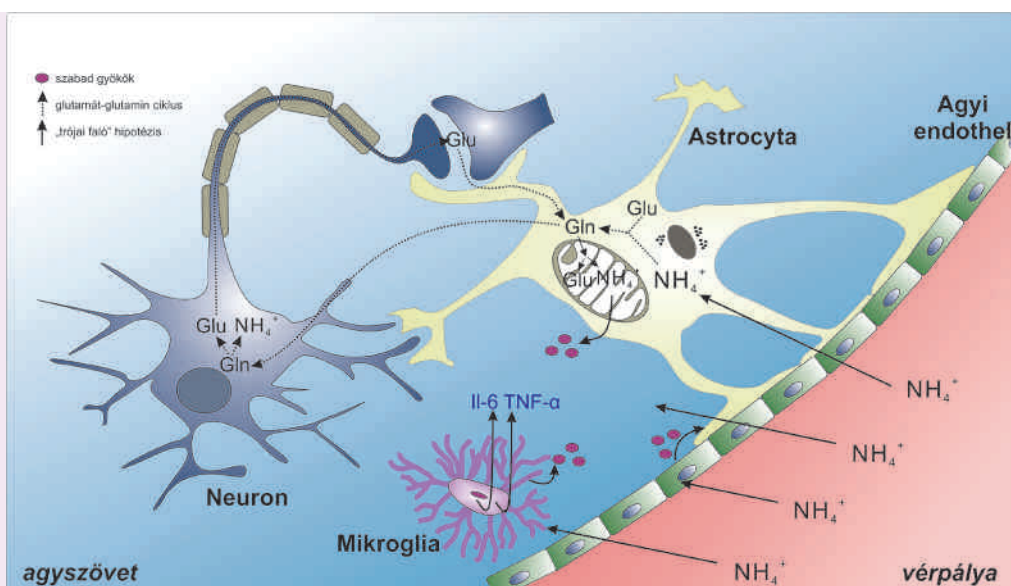
A gyulladás által előidézett agyi működészavar gyógyszeresen visszafordítható

kat az idült hyperammonemia, valamint az idült HE kísérleti patkánymodelljén (71). *Minimal HE*-ben hasonló eredményekről számoltak be egy *in vivo* modellen a sildenafil (5. típusú foszfodiészteráz-gátló) alkalmazásával, amely rendezte a gyulladás-hoz kapcsolódó, hippocampusban megfigyelt eltéréseket, valamint a térbeli tanulási képességet (29). A sildenafilhoz hasonlóan kedvező hatású a szulforafán (nagy mennyiségben megtalálható pl. a brokkoliban [*Brassica oleracea* convar. *botrytis* var. *italica*]) kísérletesen előidézett krónikus hyperammonemiában, a hippocampusbeli gyulladáshoz kapcsolódó paramétereket és a helytanulási képességet illetően (30).

Heveny HE-ben szintén szerepe lehet az idegszövet gyulladásának, az agyödéma kialakulása tekintetében. Egyes citokinreceptorokat kódoló géniütött (knock-out) egereknél ugyanis később alakult ki a komatózus állapot és kisebb fokú agyödéma jelentkezett, mint a vad típusú társaiknál (6).

KÖVETKEZTETÉS

A HE kóroktana és patogenezise rendkívül komplex, melyben egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az oxidatív stressznek és a szisztémás, valamint cerebrális gyulladáshoz kapcsolódó folyamatoknak. Ezen ismeretek új terápiás lehetőségeket vetnek föl, melyeket számos *in vivo* eredmény alátámaszt. A HE eredményes konzervatív kezelésének alapja a szerteágazó patomechanizmus molekuláris hátterének egyre jobb megismerése.



5. ÁBRA. A HE agyi kórfolyamatai néhány főbb szempontból

Élettani pH-n az ammónia túlnyomó része ionos formában van jelen a vérpályában, ezért csak ioncsatornáknak és transzporterek révén képes a vér-agy gáton átjutni. Az ammónia agyi méregtelenítését elsősorban az astrocytasejtek a glutamát–glutamin-ciklus segítségével végzik el (az ábrán szaggatott vonallal). Patológias körülmények között az ammónia az astrocyták mitokondriumaiba kerül, káros hatásokat fejtve ki ezzel. Emellett az ammónia az agyi endothelsejtekben és a mikrogliaokban szabadgyök-, ill. citokintermelést indukál, amelyek hozzájárulnak a cerebrális kórfolyamatokhoz.

FIGURE 5. Some of the cerebral pathophysiological aspects of HE

Ammonia, being overwhelmingly in ionic form in the blood stream at physiological pH, is easily transported across blood brain barrier by ion channels and transporters. Cerebral detoxification of ammonia mainly occurs by the glutamate–glutamine cycle in astrocytes (intermittent line). Under pathological conditions ammonia is transported from the cytoplasm to mitochondria causing harmful effects. Ammonia also induces production of cytokine in microglia, and that of free radicals in both cerebral endothelial cells and microglia. All these processes contribute to the cerebral pathophysiology of HE.

IRODALOM

1. AIDRUS, F. – RAZZAQUE, S. et al.: Therapeutic efficacy of l-ornithine l-aspartate in patients with hepatic encephalopathy. *Pakistan J. Neurolog. Sci.*, 2015. 10. 37–41.
2. ALBRECHT, J. – NOENBERG, M. D.: Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*, 2006. 44. 788–794.
3. ALDRIDGE, D. R. – TRANAH, E. J. – SHAWCROSS, D. L.: Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: Role of Ammonia and Systemic Inflammation. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2015. 5. S7–S20.
4. BAI, G. – RAMA RAO, K. V. et al.: Ammonia induces the mitochondrial permeability transition in primary cultures of rat astrocytes. *J. Neurosci. Res.*, 2001. 66. 981–991.
5. BAK, L. K. – SCHOUSBOE, A. – WAAGEPETERSEN, H. S.: The glutamate/GABA–glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J. Neurochem.*, 2006. 98. 641–653.
6. BÉMEUR, C. – QU, H. et al.: IL-1 or TNF Receptor Gene Deletion Delays Onset of Encephalopathy and Attenuates Brain Edema in Experimental Acute Liver Failure. *Neurochem. Int.*, 2010. 56. 213–215.
7. BERNAL, W. – HALL, C. et al.: Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*, 2007. 46. 1844–1852.
8. BHATIA, V. – SINGH, R. – ACHARYA, S. K.: Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut*, 2006. 55. 98–104.
9. BORZIO, M. – SALERNO, F. et al.: Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig. Liver Dis.*, 2001. 33. 41–48.
10. BOSOI, C. R. – YANG, X. et al.: Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012. 52. 1228–1235.
11. BUCZINSKI, S. – DUVAL, J. et al.: Portacaval shunt in a calf: Clinical, pathologic, and ultrasonographic findings. *Can. Vet. J.*, 2007. 48. 407–410.
12. BUTTERWORTH, R. F.: Pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: the concept of synergism revisited. *Metab. Brain Dis.*, 2016. 31. 1211–1215.
13. BUTTERWORTH, R. F.: Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy: A New Look at Ammonia. *Metab. Brain Dis.*, 2002. 17. 221–227.
14. CARRERA, I. – KIRCHER, P. R. et al.: *In vivo* proton magnetic resonance spectroscopy for the evaluation of hepatic encephalopathy in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2014. 75. 818–827.
15. CHASTRE, A. – BÉLANGER, M. et al.: Inflammatory Cascades Driven by Tumor Necrosis Factor-Alpha Play a Major Role in the Progression of Acute Liver Failure and Its Neurological Complications. *PLoS One*, 2012. 7. e49670. doi:10.1371/journal.pone.0049670.
16. CHAVARRIA, L. – ALONSO, J. et al.: Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2013. 33. 272–277.
17. CIRERA, I. – MARTIN BAUER, T. et al.: Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2001. 34. 32–37.
18. CLEMMESSEN, J. O. – LARSEN, F. S. et al.: Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*, 1999. 29. 648–653.
19. CORDOBA, J.: Hepatic Encephalopathy: From the Pathogenesis to the New Treatments. *ISRN Hepatol.*, 2014. 1–15. doi:10.1155/2014/236268.
20. CSÓKA B.: Az A2A adenosin receptor szerepe a szépszis regulációjában. Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei. Debreceni Egyetem Molekuláris Orvostudományi Doktori Iskola, 2010.
21. DADSETAN, S. – KUKOLJ, E. et al.: Brain alanine formation as an ammonia-scavenging pathway during hyperammonemia: effects of glutamine synthetase inhibition in rats and astrocyte–neuron co-cultures. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2013. 33. 1235–1241.
22. DE KNEGT, R. J. – SCHALM, S. W. et al.: Extracellular brain glutamate during acute liver failure and during acute hyperammonemia simulating acute liver failure: an experimental study based on *in vivo* brain dialysis. *J. Hepatol.*, 1994. 20. 19–26.
23. DIAZ, G. A. – KRIVITZKY, L. S. et al.: Ammonia Control and Neurocognitive Outcome Among Urea Cycle Disorder Patients Treated With Glycerol Phenylbutyrate. *Hepatology*, 2013. 57. 2171–2179.
24. DROLZ, A. – JÄGER, B. et al.: Clinical impact of arterial ammonia levels in ICU patients with different liver diseases. *Intensive Care Med.*, 2013. 39. 1227–1237.
25. FERENCI, P. – LOCKWOOD, A. et al.: Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 2002. 35. 716–721.
26. GÖRG, B. – QVARTSKHAVA, N. et al.: Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2010. 52. 256–265.
27. HALASSA, M. M. – HAYDON, P. G.: The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol. Med.*, 2007. 13. 54–63.
28. HALASSA, M. M. – FELLIN, T. – HAYDON, P. G.: Tripartite synapses: Roles for astrocytic purines in the control of synaptic physiology and behavior. *Neuropharmacology*, 2009. 57. 343–346.
29. HERNANDEZ-RABAZA, V. – AGUSTI, A. et al.: Sildenafil reduces neuroinflammation and restores spatial learning in rats with hepatic encephalopathy: underlying mechanisms. *J. Neuroinflammation*, 2015. 12. 195. doi:10.1186/s12974-015-0420-7.
30. HERNÁNDEZ-RABAZA, V. – CABRERA-PASTOR, A. et al.: Hyperammonemia induces glial activation, neuroinflammation and alters neurotransmitter receptors in hippocampus, impairing spatial learning: reversal by sulforaphane. *J. Neuroinflammation*, 2016. 13. doi:10.1186/s12974-016-0505-y.
31. HERTZ, L. – SONG, D. et al.: Role of the Astrocytic Na⁺, K⁺-ATPase in K⁺ Homeostasis in Brain: K⁺ Uptake, Signaling Pathways and Substrate Utilization. *Neurochem. Res.*, 2015. 40. 2505–2516.
32. HERTZ, L. – ZIELKE, H. R.: Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show. *Trends. Neurosci.*, 2004. 27. 735–743.
33. HOLECEK, M.: Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy–therapeutic perspectives. *Metab. Brain Dis.*, 2014. 29. 9–17.
34. HUMANN-ZIEHANK, E. – BRUEGMANN, M. – GANTER, M.: Hepatoenkephalopathy in a goat: clinical manifestation of an intrahepatic porto-systemic shunt. *Small Rumin. Res.*, 2001. 42. 155–160.
35. ISAACKS, R. E. – BENDER, A. S. et al.: Effect of ammonia and methionine sulfoximine on myo-inositol transport in cultured astrocytes. *Neurochem. Res.*, 1999. 24. 51–59.
36. JALAN, R. – OLDE DAMINK, S. W. et al.: Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. *J. Hepatol.*, 2004. 41. 613–662.

37. JAYAKUMAR, A. R. – NORENBURG, M. D.: Emerging Role of NF- κ B in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Curr. Signal Transduct. Ther.*, 2012. 7. 35–42.
38. JAYAKUMAR, A. R. – RAMA RAO, K. V. et al.: Combined Effects of Ammonia and Manganese on Astrocytes in Culture. *Neurochem. Res.*, 2004. 29. 2051–2056.
39. JAYAKUMAR, A. R. – RAMA RAO, K. V. et al.: Glutamine in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. *Neurochem. Int.*, 2006. 48. 623–628.
40. JAYAKUMAR, A. R. – TONG, X. Y. et al.: Increased toll-like receptor 4 in cerebral endothelial cells contributes to the astrocyte swelling and brain edema in acute hepatic encephalopathy. *J. Neurochem.*, 2014. 128. 890–903.
41. JAYAKUMAR, A. R. – RAMA RAO, K. V. – NORENBURG, M. D.: Neuroinflammation in Hepatic Encephalopathy: Mechanistic Aspects. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2015. 5. S21–S28.
42. KANAZAWA, H. – NOSAKA, S. et al.: The classification based on intrahepatic portal system for congenital portosystemic shunts. *J. Pediatric Surg.*, 2015. 50. 688–695.
43. KILPATRICK, S. – GOW, A. G. et al.: Plasma Cytokine Concentrations in Dogs with a Congenital Portosystemic Shunt. *Vet. J.*, 2014. 200. 197–199.
44. KINDE, H. – PESAVENTO, P. A. et al.: Congenital portosystemic shunts and hepatic encephalopathy in goat kids in California: 11 cases (1999–2012). *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2014. 26. 173–177.
45. KOBATAN, A. A. – EL-KALLA, F. S. et al.: Higher Grades and Repeated Recurrence of Hepatic Encephalopathy May Be Related to High Serum Manganese Levels. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2016. 169. 153–158.
46. KOSENKO, E. – KAMINSKI, Y. et al.: Blocking NMDA receptors prevents the oxidative stress induced by acute ammonia intoxication. *Free Radic. Biol. Med.*, 1999. 26. 1369–1374.
47. KRIEGER, D. – KRIEGER, S. et al.: Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet*, 1995. 346. 270–274.
48. LACHMANN, V. – GÖRG, B. et al.: Precipitants of hepatic encephalopathy induce rapid astrocyte swelling in an oxidative stress dependent manner. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2013. 536. 143–151.
49. LAUBENBERGER, J. – HAUSSINGER, D. et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 1997. 112. 1610–1616.
50. LIDBURY, J. A. – COOK, A. K. – STEINER, J. M.: Hepatic encephalopathy in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2016. 26. 471–487.
51. LIDBURY, J. A. – IVANEK, R. et al.: Putative precipitating factors for hepatic encephalopathy in dogs: 118 cases (1991–2014). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2015. 247. 176–183.
52. LUO, M. – LI, L. et al.: Correlation between interleukin-6 and ammonia in patients with overt hepatic encephalopathy due to cirrhosis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2013. 37. 384–390.
53. MANSOUR, D. F. – NADA, S. A. et al.: Antioxidant and Hypo-Amnemic Activities of Alpha-Lactalbumin and Vitamin C in Thioacetamide-Induced Liver and Brain Damage in Rats. *J. App. Pharm. Sci.*, 2015. 5. 72–81.
54. MANTRY, P. S. – MEHTA-SHARMA, A.: Hepatic encephalopathy. *Encephalopathy – Avid Science*, 2016. 2–76.
55. MARÇAL, V. C. – OEVERMANN, A. et al.: Hepatic encephalomyelopathy in a calf with congenital portosystemic shunt (CPSS). *J. Vet. Sci.*, 2008. 9. 113–115.
56. MURTHY, C. R. K. – RAMA RAO, K. V. et al.: Ammonia-induced production of free radicals in primary cultures of rat astrocytes. *J. Neurosci. Res.*, 2001. 66. 282–288.
57. NAEGELE, T. – GRODD, W. et al.: MR Imaging and ^1H Spectroscopy of Brain Metabolites in Hepatic Encephalopathy: Time-Course of Renormalization after Liver Transplantation. *Radiology*, 2000. 216. 683–691.
58. NORENBURG, M. D. – BENDER, A. S.: Astrocyte swelling in liver failure: role of glutamine and benzodiazepines. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*, 1994. 60. 24–27.
59. NORENBURG, M. D. – MARTINEZ-HERNANDEZ, A.: Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res.*, 1979. 161. 303–310.
60. NORENBURG, M. D.: A light and electron microscopic study of experimental portal-systemic (ammonia) encephalopathy. Progression and reversal of the disorder. *Lab. Invest.*, 1977. 36. 618–627.
61. ONG, J. P. – AGGARWAL, A. et al.: Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med.*, 2003. 114. 188–193.
62. PANICKAR, K. S. – JAYAKUMAR, A. R. et al.: Ammonia-induced activation of p53 in cultured astrocytes: Role in cell swelling and glutamate uptake. *Neurochem. Int.*, 2009. 55. 98–105.
63. PICHILI, V. B. R. – RAMA RAO, K. V. et al.: Inhibition of glutamine transport into mitochondria protects astrocytes from ammonia toxicity. *Glia*, 2007. 55. 801–809.
64. POLSON, J. – LEE, W. M.: AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology*, 2005. 41. 1179–1197.
65. QURESHI, M. O. – KHOKHAR, N. – SHAFQAT, F.: Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2014. 24. 160–163.
66. RACKAYOVA, V. – BRAISSANT, O. et al.: ^1H and ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in a rat model of chronic hepatic encephalopathy: in vivo longitudinal measurements of brain energy metabolism. *Metab. Brain Dis.*, 2015. 1–12.
67. RAHIMI, R. S. – ROCKEY, D. C.: Hepatic Encephalopathy: Pharmacological Therapies Targeting Ammonia. *Semin. Liver Dis.* 2016. 36. 48–55.
68. RAMA RAO, K. V. – REDDY, P.V.B. et al.: Brain Edema in Acute Liver Failure: Inhibition by L-Histidine. *Am. J. Pathol.*, 2010. 176. 1400–1408.
69. RAMA RAO, K.V. – JAYAKUMAR, A. R. – NORENBURG, M. D.: Brain edema in acute liver failure: mechanisms and concepts. *Metab. Brain Dis.*, 2014. 29. 927–936.
70. RECH, R. – BARROS, C.: Neurologic Diseases in Horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 2015. 31. 281–306.
71. RODRIGO, R. – CAULI, O. et al.: Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2010. 139. 675–684.
72. ROLANDO, N. – WADE, J. et al.: The Systemic Inflammatory Response Syndrome in Acute Liver Failure. *Hepatology*, 2000. 32. 734–739.
73. ROSE, C. F.: Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2012. 92. 321–31.
74. ROSE, C. – MICHALAK, A. et al.: Mild hypothermia delays the onset of coma and prevents brain edema and extracellular brain glutamate accumulation in rats with acute liver failure. *Hepatology*, 2000. 31. 872–877.

75. ROSE, C. – BUTTERWORTH, R. F. et al.: Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology*, 1999. 117. 640–644.
76. SALGADO, M. – CORTES, Y.: Hepatic encephalopathy: Diagnosis and treatment. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 2013. 35. E1–E9.
77. SALGADO, M. – CORTES, Y.: Hepatic Encephalopathy: Etiology, Pathogenesis, and Clinical Signs. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 2013. 35. E1–8.
78. SCHLISS, F. – GÖRG, B. et al.: Ammonia induces MK-801-sensitive nitration and phosphorylation of protein tyrosine residues in rat astrocytes. *FASEB J.*, 2002. 16. 739–741.
79. SHAWCROSS, D. L. – DUNK, A. A. et al.: How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016. 28. 146–152.
80. SINKE, A. P. – JAYAKUMAR, A. R. et al.: NFκB in the Mechanism of Ammonia-Induced Astrocyte Swelling in Culture. *J. Neurochem.*, 2008. 106. 2302–2311.
81. SUGAWARA, K. – NAKAYAMA, N. – MOCHIDA, S.: Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J. Gastroenterol.*, 2012. 47. 849–861.
82. TAKAHASHI, H. – KOEHLER, R. C. et al.: Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats. *Am. J. Physiol.*, 1991. 261. H825–H829.
83. TIVERS, M. S. – HANDEL, I. et al.: Hyperammonemia and Systemic Inflammatory Response Syndrome Predicts Presence of Hepatic Encephalopathy in Dogs with Congenital Portosystemic Shunts. *PLoS One*, 2014. 9. e82303. doi:10.1371/journal.pone.0082303.
84. TOFTENG, F. – HAUERBERG, J. et al.: Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2006. 26. 21–27.
85. TOGNARELLI, J. – GROVER, V. P. et al.: The why and wherefore of hepatic encephalopathy. *Int. J. Gen. Med.*, 2015. 8. 381–390.
86. TORISU, S. – WASHIZU, M. et al.: Brain Magnetic Resonance Imaging Characteristics In Dogs And Cats With Congenital Portosystemic Shunts. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 2005. 46. 447–451.
87. VAQUERO, J. – POLSON, J. et al.: Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*, 2003. 125. 755–764.
88. VERSIECK, J. – BARBIER, F. et al.: Manganese, copper, and zinc concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis, and posthepatic cirrhosis. *Clin. Chem.*, 1974. 20. 1141–1145.
89. VILSTRUP, H. – AMODIO, P. et al.: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 2014. 60. 715–735.
90. WEINGARTEN, M. A. – SANDE, A. A.: Acute liver failure in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2015. 25. 455–473.
91. WEST, H. J.: Clinical and Pathological Studies in Cattle with Hepatic Disease. *Vet. Res. Commun.*, 1997. 21. 169–185.
92. ZEMTSOVA, I. – GÖRG, B. et al.: Microglia activation in hepatic encephalopathy in rats and humans. *Hepatology*, 2011. 54. 204–215.
93. ZHAO, P. – WANG, C. et al.: Causes and Outcomes of Acute Liver Failure in China. *PLoS One*, 2013. 8. e80991. doi:10.1371/journal.pone.0080991.

Közlésre érk.: 2016. jún. 25.

Antibiotic susceptibility profiles of *Mycoplasma bovis* strains isolated from cattle in Hungary, Central Europe

(extended secondary publication)

Sulyok Kinga Mária¹, Kreizinger Zsuzsa¹, Fekete Lilla¹, Hrivnák Veronika¹, Magyar Tibor¹, Jánosi Szilárd², Schweitzer Nóra², Turcsányi Ibolya², Makrai László³, Erdélyi Károly², Gyuranecz Miklós^{1*}

K. M. Sulyok¹, Zs. Kreizinger¹, L. Fekete¹, V. Hrivnák¹, T. Magyar¹, Sz. Jánosi², N. Schweitzer², I. Turcsányi², L. Makrai³, K. Erdélyi², M. Gyuranecz^{1*}

1. MTA Agrártudományi Kutatóközpont Állatorvos-tudományi Intézet, 1143 Budapest, Hungária krt. 21.

* e-mail: m.gyuranecz@gmail.com

2. NÉBIH Állategészségügyi Diagnosztikai Igazgatóság H-1149 Budapest, Tábornok u. 2.

3. Állatorvostudományi Egyetem Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék H-1143 Budapest, Hungária krt. 23-25.

Hazai *Mycoplasma bovis* törzsek antibiotikum-érzékenységének vizsgálata

(bővített másodközlés)

ÖSSZEFOGLALÁS

A *Mycoplasma bovis* világszerte elterjedt kórokozó, szarvasmarhákban tüdő-, tőgy- és ízületgyulladást idézhet elő. A *M. bovis* okozta légzőszervi megbetegedések és az eredményeként kialakult gazdasági károk mérséklése antibiotikum-terápia alkalmazásával lehetséges. A szerzők 35, Magyarország különböző területeiről származó *M. bovis* izolátum minimális gátló koncentráció- (MIC-) értékét határozták meg mikroleves-hígításos módszerrel, 15 antibiotikummal szemben. A pleuromutilinek kivételével az összes antibiotikummal szemben találtak magas MIC-értékkel rendelkező hazai *M. bovis* törzset. A terápia során gyakran alkalmazott antibiotikumokkal – elsősorban a tetraciklinekkel és makrolidokkal – szemben emelkedett MIC-értékeket tapasztaltak. Számos vizsgált *M. bovis* törzs növekedését nem gátolta a gentamicin, a spektinomycin, a florfenicol vagy a linkomicin sem.

Eredményeik felhívják a figyelmet a rendszeres antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok szükségességére. *In vitro* vizsgálataik alapján a fluorokinolonok és a szarvasmarhákra nem törzskönyvezett pleuromutilinek bizonyultak a leghatékonyabb antibakteriális szernek a hazai *M. bovis* törzsek ellen. Az antibiotikum-rezisztencia további terjedésének megakadályozása érdekében azonban a jelenlegi rendelkezések a fluorokinolonok alkalmazását csak súlyos, más antibiotikumra nem reagáló eseteknél ajánlják.

SUMMARY

Background and Objectives: *Mycoplasma bovis* is a worldwide pathogen, causative agent of pneumonia, mastitis, arthritis, and a variety of other symptoms in cattle. The economic losses due to mycoplasma pneumonia could be reduced by antibiotic treatment.

Materials and Methods: Minimal inhibitory concentration (MIC) values of 35 *M. bovis* strains collected from different parts of Hungary were determined by the microbroth dilution method to fifteen antibiotics.

Results and Discussion: Strains with high MIC values were found in the case of all applied antibiotics with the exception of pleuromutilins. Our results confirm the observations of increasing MIC values to antibiotics commonly used in the therapy of *Mycoplasma* infections, primarily to tetracyclines and macrolides. The growth of many *M. bovis* strains was not inhibited by gentamicin, spectinomycin, florfenicol or lincomycin. Our results emphasize the necessity of systematic testing for antibiotic susceptibility of *M. bovis* in this geographic region. The most effective antibiotics tested *in vitro* were fluoroquinolones and pleuromutilins (not registered for cattle) for *M. bovis* strains in Hungary. However, current antimicrobial usage policies have to be taken into account to avoid further antibiotic resistance development and to reserve fluoroquinolones for the treatment of severe infections which have responded poorly to other classes of antimicrobials.

A *M. bovis* széles körben elterjedt kórokozó, amelyet elsőként 1961-ben az Amerikai Egyesült Államokban izoláltak egy súlyos tőgygyulladásban szenvedő szarvasmarhából (12). Szarvasmarhákban elsősorban tüdő-, tőgy-, ízület- és középfülgyulladást, valamint ritkán szaporodásbiológiai zavarokat okoz (19). A *M. bovis* felelős a szarvasmarha légzőszervi megbetegedések okozta gazdasági veszteségek 25–33%-áért (20).

A M. bovis szarvasmarhákban elsősorban tüdő-, tőgy-, ízület- és középfülgyulladást, valamint szaporodásbiológiai zavarokat okoz

Nem áll rendelkezésre hatékony vakcina, ezért a megfelelő tartási körülmények és az antibiotikum-terápia a védekezés legfőbb eszközei

35 magyarországi izolátum antibiotikum-érzékenységi profilját határozták meg

Magyarországon a szarvasmarhák átlagos szeropozitivitása 11,3%, de bizonyos állományokban elérheti az 50%-ot is. ELISA- (enzyme-linked immunosorbent assay) vizsgálatok alapján az állományok 64,7%-a mutatott szeropozitivitást (26), ami nagyobb más európai országokban tapasztalt értékeknél (20, 21).

Nem áll rendelkezésre hatékony vakcina a *M. bovis* okozta fertőzések megelőzésére, ezért a megfelelő tartási körülmények és az antibiotikum-terápia a védekezés legfőbb eszközei. A *M. bovis* eredetű tőgygyulladások antibiotikumos kezelése sokszor végződik eredménytelenül. A kórokozó által okozott tüdőgyulladás viszont jól reagál az antibiotikum-terápiára, ezáltal nagymértékben csökkenthetőek a baktérium által okozott gazdasági károk (20, 22). Mivel a *Mycoplasma*-fajok nem rendelkeznek sejtfallal és folsavat sem termelnek, így eredendően rezisztensek a β -laktám antibiotikumokra és szulfonamidokra. A fehérje- (tetraciklinek, makrolidok, linkozamidok, fenikolok, pleuromutilinek) és nukleinsav-szintézist gátló (fluorokinolonok) antibiotikumok viszont hatékonyak lehetnek a különböző *Mycoplasma*-fajokkal szemben (19). A *Mycoplasma*-fertőzések kezelésére hagyományosan használt antimikrobiális szerek (spektinomycin, oxitetra-ciklin és tilmikozin) hatékonysága Európában csökkenő tendenciát mutat (18).

Vizsgálatunk célja 35 magyarországi izolátum antibiotikum-érzékenységi profiljának meghatározása volt 8 antibiotikum-csoport 15 antibiotikumával szemben, mikroleves-hígításos módszer segítségével.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Vizsgálatainkba az ország különböző területeiről 2010 és 2013 között gyűjtött kórbonctani és diagnosztikai minták feldolgozása során izolált 35 *M. bovis* törzset vontunk be (1. táblázat, 1. ábra). A szarvasmarhából gyűjtött orrtampont-, tüdő- és egy nyirokcsomómintát 2 ml *Mycoplasma* táplevesben (pH 7,8) homogenizáltuk (Thermo Fisher Scientific Inc./Oxoid Inc., Waltham, MA, USA), és 37 °C-on, 5% CO₂ mellett színváltozásig inkubáltuk. Szilárd *Mycoplasma* táptalajra szélesztve (Thermo Fisher Scientific Inc./Oxoid Inc., MA, USA) a látható telepek megjelenéséig tenyésztettük (37 °C, 5% CO₂), majd *Mycoplasma* agarról egy telepet levesbe oltva elszaporítottuk, s kis passzázsszámú színtenyészetet hoztunk létre. Az izolátumokat DNS-kivonást követően (QIAamp DNA Mini Kit /Qiagen Inc., Hilden, Németország/) a *M. bovis* *uvrC* génjére specifikus PCR (polymerase chain reaction) segítségével azonosítottuk (24). A törzsek tisztaságát (más *Mycoplasma*-fajok jelenlétét) egy, a *Mycoplasma*-taceae család 16S/23S spacer régiójára specifikus PCR-rendszerrel kapott termék bázissorrendjének a meghatározásával ellenőriztük (17). A PCR-termékek szekvenálását ABI Prism 3100 automata DNS-szekvenálóval (Applied Biosystems, Foster City, Kanada), a szekvenanciaanalízist BioEdit v7.2.5 programmal, az azonosítást BLAST kereső segítségével végeztük el. A törzsek rokonsági viszonyait korábban négy háztartási gén szekvenanciaelemzése alapján térképeztük fel (25), amelyek szintén alátámasztották az izolátumok tisztaságát. A törzseket 1 ml-es egységekben, -70 °C-on tároltuk.

1. ÁBRA. A vizsgálatba bevont 35 hazai *M. bovis* törzs izolálási helye

FIGURE 1. Map of Hungary showing the geographical origins of the 35 *M. bovis* isolates tested



Vizsgálatainkba a következő antibiotikumokat vontuk be: fluorokinolonok (danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin), aminoglikozid (gentamicin), aminociklotil (spektinomycin), tetraciklinek (oxitetraciklin, tetraciklin), makrolidok (tilozin, tilmikozin, tulatromicin, gamitromicin), fenikol (florfenikol), linkozamid (linkomicin) és pleuromutilinek (tiamulin, valnemulin). A tulatromicin a Pfizer Inc. (USA), míg a többi antibiotikum a Vetranal, Sigma-Aldrich Inc. (Németország) terméke volt. Az 1 mg/ml koncentrációjú törzsoladatokat a következő módon készítettük: az enrofloxacint, danofloxacint és marbofloxacint 0,1 M NaOH-oldatban, a gamitromicint, tulatromicint és florfenikolt 96% etanolban és steril desztillált vízben, a többi antibiotikumot pedig steril desztillált vízben oldottuk fel, és mindegyiket 1 ml-es egységekben, -70°C -on tároltuk felhasználásukig. A vizsgálathoz szükséges kettesalapú hígítási sorokat frissen készítettük a következő tartományokban: fluorokinolonok és pleuromutilinek 0,039–10 $\mu\text{g/ml}$, florfenikol 0,125–32 $\mu\text{g/ml}$, tetraciklinek, gentamicin és linkomicin 0,25–64 $\mu\text{g/ml}$, makrolidok 0,5–128 $\mu\text{g/ml}$ és spektinomycin 1–256 $\mu\text{g/ml}$.

Az antibiotikum-érzékenységet mikroleves-hígítási módszerrel vizsgálták

A mikroleves-hígítási vizsgálatok elvégzéshez 10^4 – 10^5 CCU/ml koncentrációjú baktériumszuszpenziót használtunk HANNAN (13) ajánlásai alapján. A lemez 1–9-es oszlopai tartalmazták az adott antibiotikum kettesalapú hígítási sorát, a 10. oszlop pedig sterilítási kontrollként szolgált (antibiotikum- és inokulummentes steril tápleves). A vizsgálati végpont meghatározáshoz a 11. oszlop pH 6,8-re beállított táplevesét használtuk. A 12. oszlop tartalmazta a növekedési kontrollt, mely az adott törzsből és antibiotikum-mentes Mycoplasma-levesből állt. Egy lemezen három klinikai izolátum és a referenciatörzs (*M. bovis* PG45, NCTC 10131) duplikátumban történő vizsgálatát végeztük el.

A MIC- (minimal inhibitory concentration, legkisebb gátló koncentráció) értéknek azt a legkisebb antibiotikum-koncentrációt adtuk meg, amelyik teljes mértékben gátolta a baktérium növekedését a táplevesben (nincs pH- és színváltozás) egy hét inkubációs idő letelte után (27). MIC_{50} - és MIC_{90} -értékeknek azt a legkisebb antibiotikum-koncentrációt adtuk meg, amely a törzsek 50, ill. 90%-át gátolta. A referenciatörzs (*M. bovis* PG45, NCTC 10131) kontrollként szolgált a vizsgálat során.

1. TÁBLÁZAT. A vizsgálatba bevont 35 hazai M. bovis izolátum és a referenciatörzs (M. bovis PG45, NCTC 10131) izolálási adatai és minimális gátló koncentráció értékei

TABLE 1. Background information and MIC data of the 35 Hungarian M. bovis isolates included in this study

Azonosító	Izolálás		Eredet	Fluorokinolon			Aminoglikozid	Aminociklotil
	helye	ideje		Danofloxacin	Enrofloxacin	Marbofloxacin	Gentamicin	Spektinomycin
PG45	Connecticut	1961	tüdő	0,156	0,156	0,625	4	4
MYC2	Püspökhatvan	2011	tüdő	0,156	0,156	0,625	2	2
MYC22	Súmég	2012	tüdő	0,156	0,312	0,625	4	256
MYC30	Bugyi	2012	tüdő	0,156	0,156	0,625	4	256
MYC42	Nemti	2012	tüdő	0,156	0,156	0,625	8	4
MYC43	Zsana	2012	tüdő	0,156	0,156	0,312	4	256
MYC44	Győrszentiván	2012	tüdő	10	10	10	2	256
MYC45	Budapest	2012	tüdő	10	10	10	2	256
MYC46	Budapest	2012	tüdő	10	10	10	4	256
MYC47	Dabas	2012	tüdő	0,156	0,156	0,625	8	256
MYC48	Ósi	2012	orrtampon	0,156	0,156	0,625	8	256
MYC49	Ósi	2012	orrtampon	0,156	0,156	0,625	8	256
MYC50	Ósi	2012	tüdő	0,156	0,156	0,625	4	256
MYC51	Ósi	2012	orrtampon	0,156	0,08	0,312	4	256
MYC52	Solt	2012	tüdő	0,156	0,156	0,312	8	4
MYC53	Solt	2012	tüdő	0,156	0,156	0,625	16	4
MYC65	Csengersima	2012	orrtampon	0,156	0,156	0,625	2	2
MYC66	Csengersima	2012	orrtampon	0,156	0,156	0,625	8	4
MYC67	Csengersima	2012	tüdő	0,08	0,08	0,312	4	4
MYC68	Csengersima	2012	tüdő	0,156	0,156	0,625	4	4
MYC69	Komárom	2013	orrtampon	0,156	0,156	0,625	2	4
MYC70	Komárom	2013	orrtampon	0,156	0,156	0,625	4	2
MYC71	Komárom	2013	orrtampon	0,156	0,156	0,625	4	2
MYC72	Komárom	2013	orrtampon	0,156	0,156	0,625	4	4
MYC73	Komárom	2013	orrtampon	0,156	0,156	0,625	4	4
MYC74	Komárom	2013	orrtampon	0,156	0,156	0,625	4	4
MYC75	Komárom	2013	orrtampon	0,156	0,08	0,312	2	2
MYC76	Komárom	2013	orrtampon	0,156	0,156	0,625	4	4
MYC77	Kertészsziget	2010	tüdő	0,312	0,156	0,625	2	256
MYC78	Hosszúpályi	2011	tüdő	0,156	0,156	0,625	4	256
MYC79	Hosszúpályi	2011	tüdő	0,156	0,156	0,625	8	256
MYC80	Ebes	2011	nyirokcsomó	0,156	0,156	0,625	4	256
MYC81	Felsőnyárád	2013	tüdő	0,156	0,156	0,625	8	256
MYC82	Felsőnyárád	2013	orrtampon	0,156	0,156	0,625	4	256
MYC83	Alsótold	2013	tüdő	0,312	0,156	0,625	4	256
MYC84	Felsőnyárád	2013	orrtampon	0,156	0,156	0,625	4	256

MIC-érték (µg/ml)

Tetraciklin		Makrolid				Fenikol	Linkozamid	Pleuromutilin	
Oxitetraciklin	Tetraciklin	Gamitromicin	Tilmikozin	Tilozin	Tulatromicin	Florfenikol	Linkomicin	Tiamulin	Valnemulin
2	0,25	8	0,5	0,5	4	4	1	0,078	0,039>
16	4	16	128	16	16	4	1	0,156	0,039 >
64	16	128	128	128	128	8	64	0,312	0,039 >
32	8	16	128	128	128	4	64	0,156	0,039 >
64	8	16	128	32	16	8	1	0,156	0,039 >
64	16	16	128	128	128	8	64	0,312	0,039 >
64	8	128	128	128	128	8	64	0,312	0,039>
64	8	128	128	128	128	4	64	0,312	0,039>
64	8	128	128	128	128	8	64	0,625	0,039>
64	8	128	128	128	128	8	64	0,312	0,039>
64	16	128	128	128	128	4	64	0,312	0,039>
64	16	32	128	128	128	4	64	0,312	0,039 >
64	8	16	128	128	128	4	64	0,312	0,039 >
64	8	64	128	128	128	4	64	0,156	0,039 >
2	0,25	8	0,5	0,5	2	4	0,5	0,078	0,039 >
2	0,25	8	0,5	0,5	8	4	1	0,156	0,039 >
64	16	8	128	8	4	4	0,5	0,039	0,039 >
64	8	16	128	16	16	8	1	0,156	0,039 >
16	4	16	128	16	64	8	2	0,625	0,039 >
32	4	8	128	16	8	4	0,5	0,039	0,039 >
32	8	16	128	32	16	8	1	0,156	0,039 >
32	4	16	128	32	16	4	1	0,156	0,039 >
32	4	16	128	32	16	4	1	0,078	0,039 >
32	4	16	128	32	16	4	1	0,078	0,039 >
32	8	16	128	32	16	4	1	0,078	0,039 >
32	8	8	128	16	8	4	1	0,156	0,039 >
32	4	16	128	32	16	4	1	0,156	0,039 >
64	8	8	128	16	8	8	2	0,312	0,039 >
64	8	128	128	128	128	4	64	0,312	0,039 >
64	8	64	128	128	128	4	64	0,312	0,039 >
64	16	128	128	128	128	8	64	0,312	0,039 >
32	4	128	128	128	128	4	64	0,312	0,039 >
64	8	64	128	128	128	4	64	0,312	0,039 >
64	8	128	128	128	128	8	64	0,156	0,039 >
64	8	128	128	128	128	8	64	0,156	0,039 >
64	8	16	128	128	128	4	64	0,156	0,039 >

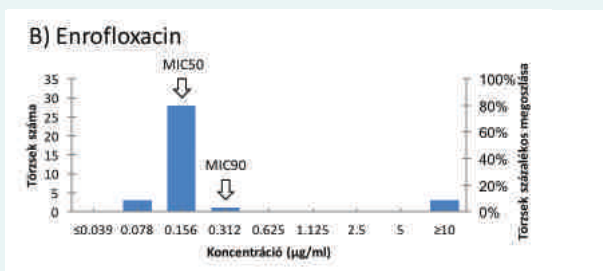
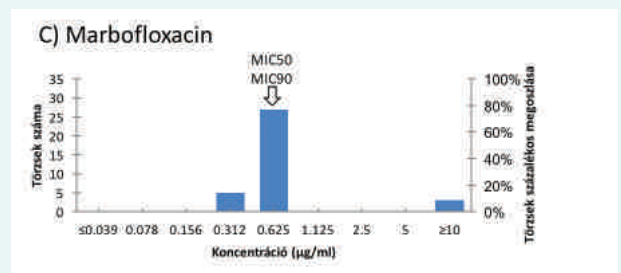
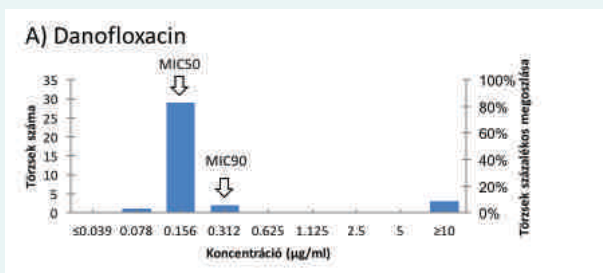
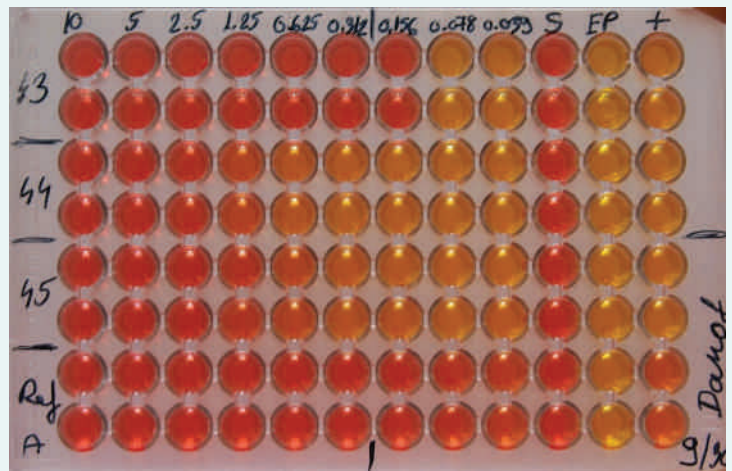
2. TÁBLÁZAT. A 35 magyarországi M. bovis törzs in vitro aktivitása a vizsgált antibiotikumokkal szemben

TABLE 2. Summary of range, mode, MIC₅₀ and MIC₉₀ values of the 35 M. bovis strains isolated from cattle in Hungary

		MIC-tartomány	Módusz	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Fluorokinolon	Danofloxacin	0,078– ≥ 10	0,156	0,156	0,312
	Enrofloxacin	0,078– ≥ 10	0,156	0,156	0,312
	Marbofloxacin	0,312– ≥ 10	0,625	0,625	0,625
Aminoglikozid	Gentamicin	2–16	4	4	8
Aminociklotil	Spectinomycin	2– ≥ 256	≥ 256	≥ 256	≥ 256
Tetraciklin	Oxitetraciklin	2– ≥ 64	≥ 64	≥ 64	≥ 64
	Tetraciklin	≥ 0,25–16	8	8	16
Makrolid	Gamitromicin	8– ≥ 128	16	16	≥ 128
	Tilmikozin	≥ 0,5– ≥ 128	≥ 128	≥ 128	≥ 128
	Tilozin	≥ 0,5– ≥ 128	≥ 128	≥ 128	≥ 128
	Tulatromicin	2– ≥ 128	16	16	≥ 128
Fenikol	Florfenikol	4–8	4	4	8
Linkozamid	Linkomicin	0,5– ≥ 64	≥ 64	≥ 64	≥ 64
Pleuromutilin	Tiamulin	0,039– 0,625	0,156	0,156	0,312
	Valnemulin	≤ 0,039– ≤ 0,039	≤ 0,039	≤ 0,039	≤ 0,039

2. ÁBRA. M. bovis törzsek MIC-érték meghatározása mikroleves-hígítási módszerrel

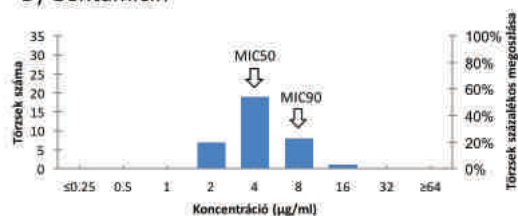
FIGURE 2. MIC determination of M. bovis strains by microbroth-dilution method



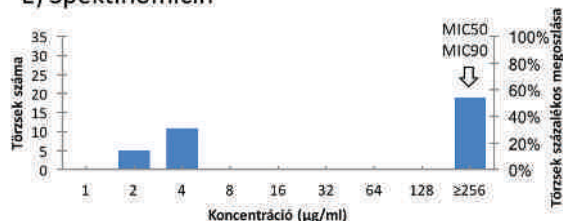
3. ÁBRA. A hazai M. bovis törzsek MIC-eredményei a 15 vizsgált antibiotikummal szemben
A nyilak a MIC₅₀ és MIC₉₀ értékeket jelölik

FIGURE 3. MIC distribution of the Hungarian M. bovis strains for each antibiotic tested in this study
Arrows indicate the MIC₅₀ and MIC₉₀ values

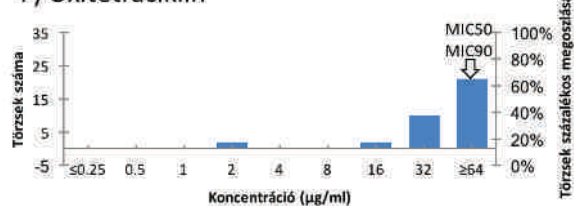
D) Gentamicin



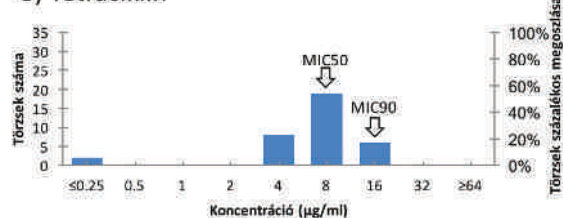
E) Spektinomycin



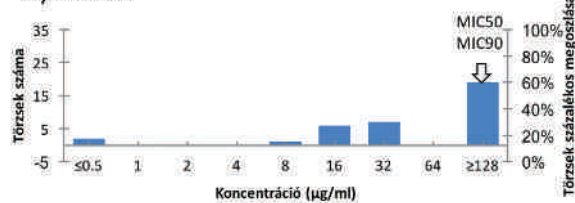
F) Oxitetraciklin



G) Tetraciklin



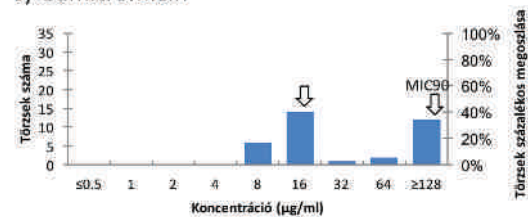
H) Tilozin



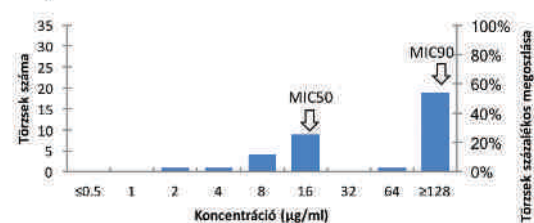
I) Tilmikozin



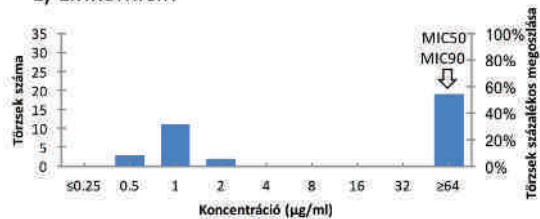
J) Gamitromicin



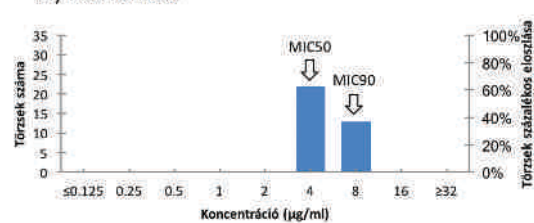
K) Tulatromicin



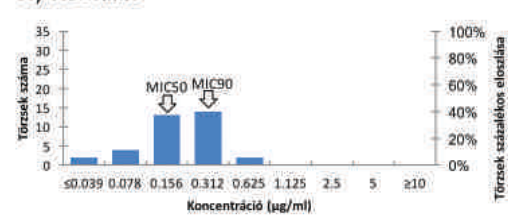
L) Linkomicin



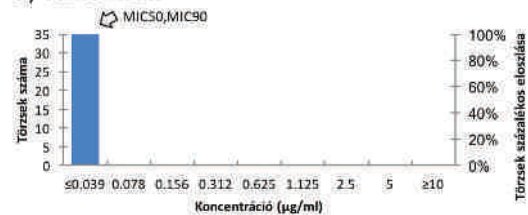
M) Florfenikol



N) Tiamulin



O) Valnemulin



EREDMÉNYEK

A referenciatörzs (*M. bovis* PG45, NCTC 10131) MIC-értékei változatlanok voltak a vizsgálat során, és megegyeztek a korábban leírt MIC-eredményekkel danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, oxitetraciklin, spektinomycin, tilmikozin és tilozin esetén (1. táblázat) (7, 13, 22, 27, 29), míg linkomicinnél és tiamulinnál kis mértékben nagyobb MIC-értékeket tapasztaltunk (7, 13, 27). Gentamicin, gamitromicin, tulatromicin, tetraciklin, florfenicol és valnemulin esetében nem állt rendelkezésre a referenciatörzsről vonatkozó mikroleves-hígításos módszerrel kapott összehasonlítható eredmény.

A pleuromutilinek kivételével, az összes antibiotikum esetén találtak nagy MIC-értékkel rendelkező törzset

A 35 hazai *M. bovis* törzs MIC-eredményei a 15 vizsgált antibiotikummal szemben az 1. és 2. táblázatban, valamint a 2. és 3. ábrán láthatóak. A pleuromutilinek kivételével, az összes antibiotikum esetén találtunk nagy MIC-értékkel rendelkező törzset. *In vitro* vizsgálataink alapján a fluorokinolonok és pleuromutilinek bizonyultak a leghatásosabb szernek. Az azonos helyről izolált törzsek hasonló antibiotikum-érzékenységi mintázatot mutattak (1. táblázat).

***In vitro* vizsgálataik alapján a fluorokinolonok és pleuromutilinek bizonyultak a leghatásosabb szernek**

A hazai törzsek szinte azonos antibiotikum-érzékenységi profilt mutattak mindhárom vizsgált fluorokinolonnal szemben (3. ábra, A–C). Három törzs (MYC44, MYC45 és MYC46) kiugróan nagy MIC-értékkel (≥ 10 $\mu\text{g/ml}$) rendelkezett danofloxaccinnal, enrofloxaccinnal és marbofloxaccinnal szemben, míg a törzsek többségének növekedését már 0,312, ill. 0,625 $\mu\text{g/ml}$ antibiotikum-koncentráció gátolta. A törzsek gentamicinre kapott MIC-értékei a MIC₅₀-érték (4 $\mu\text{g/ml}$) köré csoportosultak (3. ábra, D). Spektinomycin-érzékenység alapján a hazai törzsek két jól elkülöníthető csoportra váltak szét: az izolátumok 48%-a 4 $\mu\text{g/ml}$, vagy az alatti MIC-értékkel, míg a többi törzs legalább 256 $\mu\text{g/ml}$ MIC-értékkel rendelkezett (3. ábra, E). Két azonos szarvasmarha-állományból származó *M. bovis* izolátum (MYC52 és MYC53) esetén igen kis MIC-értékeket tapasztaltunk mind tetraciklinekkel, mind makrolidokkal szemben (3. ábra, F–I). A makrolidok közé tartozó tilmikozin esetén kapott MIC-értékek kétcsúcsú eloszlást mutattak: két törzs nagyon kicsi ($\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$), míg a többi törzs nagy (≥ 128 $\mu\text{g/ml}$) MIC-értékeket ért el. A tilozin esetén kapott MIC-értékek egyenletesebb eloszlást adtak. A vizsgált újabb generációs makrolidok (gamitromicin és tulatromicin) MIC-értékei nagyon hasonló, szintén kétcsúcsú eloszlást mutattak a MIC₅₀- (16 $\mu\text{g/ml}$) és MIC₉₀- (≥ 128 $\mu\text{g/ml}$) értékek között (3. ábra, H–K). A törzsek linkomicinre kapott MIC-értékei 2 $\mu\text{g/ml}$ alá, ill. 64 $\mu\text{g/ml}$ fölé csoportosultak (3. ábra, L), míg florfenicol esetén a MIC-értékek nem mutattak nagy változatosságot (4–8 $\mu\text{g/ml}$) (3. ábra, M). Az összes vizsgált hazai törzs nagyon kis MIC-értékeket adott tiamulinnal (MIC₉₀ 0,312 $\mu\text{g/ml}$) és valnemulinál (MIC₉₀ $\leq 0,039$ $\mu\text{g/ml}$) szemben (3. ábra, N–O).

MEGVITÁTÁS

GERCHMAN és mtsai (7) tizenegy, 2005 és 2007 között Magyarországról importált szarvasmarhából izolált *M. bovis* törzs antibiotikum-érzékenységét vizsgálták Izraelben. Munkájuk során – ugyan nagyobb MIC-értékekkel (MIC₉₀ 1,25 $\mu\text{g/ml}$, 1,25 $\mu\text{g/ml}$, 5 $\mu\text{g/ml}$ versus 0,312 $\mu\text{g/ml}$, 0,312 $\mu\text{g/ml}$, 0,625 $\mu\text{g/ml}$) – ugyancsak a fluorokinolonokat (danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin) találták *in vitro* a leghatásosabb antibiotikumnak. Összhangban GERCHMAN és mtsai eredményeivel (MIC₉₀ > 1024 $\mu\text{g/ml}$) (7) a hazai törzsek csökkent spektinomycin-érzékenységét tapasztaltuk vizsgálataink során (MIC₉₀ ≥ 256 $\mu\text{g/ml}$), ill. attól eltérően az általunk vizsgált törzsek csökkent antibiotikum-érzékenységét tapasztaltuk oxitetraciklinnel (≥ 64 $\mu\text{g/ml}$), tilmikozinnal (≥ 128 $\mu\text{g/ml}$) és tilozinnal (≥ 128 $\mu\text{g/ml}$) szemben. Ezen eredmények felhívják a figyelmet a *M. bovis* törzsek országon belüli rendszeres antibiotikum-érzékenység vizsgálatának fontosságára (7, 29).

A fluorokinolonok a hazai törzsek többségét kis MIC-értékekkel gátolták

A fluorokinolonok a hazai törzsek többségét (91,4%) kis MIC-értékekkel gátolták, alátámasztva a korábbi megfigyeléseket a fluorokinolonok *M. bovis* elleni hatékonyságáról (1, 5, 6, 7, 22, 23, 29). A marbofloxacin esetén kapott, danofloxacinnál és enrofloxacinnál enyhén nagyobb MIC-értékeket korábban már GERCHMAN és mtsai is leírták (7). Ez az érzékenységekülönbség valószínűsíthetőleg a marbofloxacin elmúlt években megnövekedett mértékű használatának a következménye (7). Kiemelkedően nagy MIC-értéket ($\geq 10 \mu\text{g/ml}$) kaptunk három törzs esetében (MYC44–46). Ezen törzsek hasonló rezisztenciaprofilja összhangban van korábbi MLST- (multi-locus sequence typing) vizsgálatunk eredményeivel, amely alapján ez a három törzs egy külön genetikai kládba csoportosult (25).

A hazai *M. bovis* törzsek többsége mérsékelten érzékeny volt gentamicinre

A hazai *M. bovis* törzsek többsége mérsékelten érzékeny volt gentamicinre (MIC_{90} 8 $\mu\text{g/ml}$). Hasonló, ill. kissé nagyobb értékeket írtak le Belgiumból, ill. Izraelből származó izolátumoknál is (7, 28). Az aminociklotilok csoportjába tartozó spektinomycin gyakran használt antibiotikum a *M. bovis* okozta fertőzések kezelésére. Japánban hatásos szerként tartják számon (22, 27, 29), ezzel ellentétben a hazai törzsek nagyobb részénél nagy MIC-értékeket ($\geq 256 \mu\text{g/ml}$) tapasztaltunk, amely megfigyelést a korábbi, Európa-szerte végzett vizsgálatok is alátámasztják (1, 5, 6, 7, 28). Ezen eredmények a spektinomycin-rezisztencia terjedésére hívják fel a figyelmet.

A törzsek nagymértékű tetraciklin-rezisztenciát mutattak

A *M. bovis* törzsek változatos tetraciklin-érzékenységi mintázatát írták le szerte a világon (1, 6, 7, 22, 28, 29). A magyarországi izolátumok közül csupán két törzs adott kis MIC-értéket tetraciklinnel és oxitetra-ciklinnel szemben, ami a törzsek nagymértékű tetraciklin-rezisztenciájára utal. Növekvő mértékű oxitetra-ciklin-rezisztenciát figyeltek meg brit, belga, japán és francia izolátumok vizsgálata során is (1, 6, 28, 29).

A makrolidok esetében csökkenő hatékonyságot tapasztaltak

Korábbi vizsgálatokkal összhangban nagy MIC-értékeket tapasztaltunk a vizsgált makrolidoknál ($\text{MIC}_{90} \geq 128 \mu\text{g/ml}$) a hazai izolátumok esetén, ami a makrolidok csökkenő hatékonyságára hívják fel a figyelmet (1, 6, 7, 22, 29). Az általunk vizsgált törzsek tilmikozinnal szembeni MIC-értékei két különálló csoportot alkottak, a tilozin MIC-értékei egyenletes megoszlást mutattak, míg a vizsgált újabb generációs makrolidok (gamitromicin és tultatromicin) MIC-értékeinek U alakú eloszlása szinte teljesen megegyezett (3. ábra, H-K). A tilmikozinhoz képest, a tilozin-rezisztencia lassabb fejlődése okozhatja az általunk tapasztalt kisebb MIC-értékeket (31), amit korábban is megfigyeltek *M. bovis*, ill. *M. gal-lisepticum* törzsek esetén (7, 15). Más európai *M. bovis* törzsek gamitromicin- és tultatromicin-érzékenység vizsgálatához hasonlóan a hazai törzsek is nagy MIC_{90} -értékekkel rendelkeztek, viszont a magyarországi törzsek MIC_{50} -értékei nagyobbak adódtak (2, 6, 8, 14). GODINHO és mtsai a MIC_{50} -értékek (0,25–4 $\mu\text{g/ml}$) emelkedését írták le az újabb izolátumok esetén, változatlanul nagy MIC_{90} -értékek (> 64 $\mu\text{g/ml}$) mellett (8).

A makrolidok klinikai hatékonysága eltérő képet mutat. Egy korai esettanulmány a tilmikozin hatékony klinikai alkalmazását mutatta be (10), míg 12 évvel később a tilmikozin *in vivo* hatástalannak bizonyult *M. bovis* fertőzés kezelése során (11). Ezen eredmények a túlzott antibiotikum-felhasználás következtében kialakult rezisztencia terjedésére utalnak. Tultatromicinre 64 $\mu\text{g/ml}$ feletti MIC-értéket mutató *M. bovis* törzssel fertőzött borjakat eredményesen kezelték tultatromicinnel. A tanulmány szerzői arra következtettek, hogy a nagy tultatromicin MIC-értéknek nem feltétlenül következménye a klinikai hatástalanság (9), amit a tultatromicin nagymértékű tüdőbeli felhalmozódása és lassú kiürülése okozhat (3).

Kiugróan kis MIC-értékeket tapasztaltunk tetraciklinekkel és makrolidokkal szemben két, azonos tenyészetből származó izolátum (MYC52 és MYC53), valamint a PG45 referenciatörzs esetében. Ez a három törzs külön csoportot alkotott a korábbi genetikai (MLST) analízis során is (25).

Az összes hazai izolátum nagy MIC-értéket mutatott florfenikollal szemben (MIC_{90} 8 $\mu\text{g/ml}$), amelyhez hasonló eredményeket kaptak korábban az Egyesült Királyságban (16 $\mu\text{g/ml}$), az Egyesült Államokban (4 $\mu\text{g/ml}$) és Franciaországban (16 $\mu\text{g/ml}$) végzett *in vitro* vizsgálatok során is (1, 6, 22).

A linkomicinnel szemben kapott MIC_{90} - (\geq 64 $\mu\text{g/ml}$) érték nagyobb volt korábban holland, belga és japán izolátumok vizsgálata során kapott MIC_{90} - (1 $\mu\text{g/ml}$, 8 $\mu\text{g/ml}$, 64 $\mu\text{g/ml}$) értékekhez képest (27, 28, 29). A hazai törzsek több mint fele nagy MIC-értékkel rendelkezett a linkozamidok ezen tagjával szemben.

A pleuromutilinek az állatgyógyászatban használt, elsősorban sertések és baromfi légzőszervi megbetegedéseinek kezelésére használt antibiotikumok (30). A *M. bovis* törzsek tiamulin- és valnemulin-érzékenységevel foglalkozó kevés tanulmány – eredményeinket alátámasztva – kis MIC-értékekről számolt be (6, 28).

Az *in vitro* antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok csak jósolhatják az adott antibiotikum *in vivo* hatékonyságát, a gyógykezelés eredményességéről azonban nem szolgáltatnak információt. Jelenleg nem állnak rendelkezésre a klinikum számára is értelmezhető kategóriák (érzékeny, mérsékelten érzékeny, rezisztens) elkülönítésére alkalmas határértékek *M. bovis* esetében. Számos szerző az egyes antibiotikumok más szarvasmarha-kórokozóra, néhány esetben más gazdafajra vonatkoztatott határértékeit vette át az eredmények értelmezéséhez (5, 6, 7, 22, 23, 29). Mindezen megjegyzéseket figyelembe véve *in vitro* vizsgálataink alapján valószínűleg a fluorokinolonok és a pleuromutilinek lehetnek a leghatékonyabb antibiotikumok *in vivo* a Magyarországon előforduló *M. bovis* izolátumokkal szemben.

Munkánk során 35 szarvasmarhából izolált hazai *M. bovis* törzs antibiotikum-érzékenységi profilját határoztuk meg 15 antibiotikummal szemben. Eredményeink felhívják a figyelmet a rendszeres antibiotikum-érzékenységi vizsgálat fontosságára, ill. a gyakorlatban a *M. bovis* fertőzések kezelésére gyakran használt antibiotikumok (elsősorban tetraciklinek és makrolidok) ellen kialakult rezisztencia széles körű előfordulására. *In vitro* vizsgálataink alapján a fluorokinolonok és a pleuromutilinek bizonyultak a legígéretesebb antimikrobiális szerekeknek a *M. bovis* okozta hazai fertőzések kezelésére. A három, magyarországi fluorokinolon-rezisztens *M. bovis* törzs megjelelése azonban felhívja a figyelmet a felelősségteljes antibiotikum-használat fontosságára is, amelyet az Európai Unió ezen antibiotikum-csoport esetén különösen hangsúlyoz (4). A fluorokinolonok használata csak előzetes antibiotikum-érzékenységi vizsgálat elvégzése után, súlyos fertőzések esetén ajánlott csak, amikor más antibiotikum-terápia már eredménytelen.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálatok anyagi forrását a Magyar Tudományos Akadémia Lendület pályázata (LP2012-22) biztosította. Az eredmények többségének első közlése a *BMC Veterinary Research* c. folyóirat 2014. évi 10. kötetében jelent meg: SÜLYOK, K. M. – KREIZINGER, Z. – FEKETE, L. – HRIVNÁK, V. – MAGYAR, T. – JÁNOSI, S. – GYURANECZ, M.: Antibiotic susceptibility profiles of *Mycoplasma bovis* strains isolated from cattle in Hungary, Central Europe. *BMC Veterinary Research*, 2014. 10. 1.

Az *in vitro* antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok csak jósolhatják az adott antibiotikum *in vivo* hatékonyságát, a gyógykezelés eredményességéről azonban nem szolgáltatnak információt

IRODALOM

1. AYLING, R. D. – BAKER, S. E. et al.: Comparison of *in vitro* activity of danofloxacin, florfenicol, oxytetracycline, spectinomycin and tilmicosin against recent field isolates of *Mycoplasma bovis*. *Vet. Rec.*, 2000. 146. 745–747.
2. AYLING, R. D. – ROSALES, R. S. et al.: Changes in antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates from Great Britain. *Vet. Rec.*, 2014. 175. 486.
3. BENCHAOUI, H. A. – NOWAKOWSKI, M. et al.: Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2004. 27. 203–210.
4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, EMA/186029/2010. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Quinolones_containing_medicinal_products/vet_referral_000039.jsp&mid=WC0b01ac05800986a1
5. FRANCOZ, D. – FORTIN, M. et al.: Determination of *Mycoplasma bovis* susceptibilities against six antimicrobial agents using the E test method. *Vet. Microbiol.*, 2005. 105. 57–64.
6. GAUTIER-BOUCHARDON, A. V. – FERRÉ, S. et al.: Overall decrease in the susceptibility of *Mycoplasma bovis* to antimicrobials over the past 30 years in France. *PLoS ONE*, 2014. 9.
7. GERCHMAN, I. – LEVISOHN, et al. imported cattle. *Vet. Microbiol.*, 2009. 137. 268–275.
8. GODINHO, K. S.: Susceptibility testing of tulathromycin: Interpretative breakpoints and susceptibility of field isolates. *Vet. Microbiol.*, 2008. 129. 426–432.
9. GODINHO, K. S. – RAE, A. et al.: Efficacy of tulathromycin in the treatment of bovine respiratory disease associated with induced *Mycoplasma bovis* infections in young dairy calves. *Vet. Ther.*, 2005. 6. 96–112.
10. GOURLAY, R. N. – THOMAS, L. H. et al.: Effect of a new macrolide antibiotic (tilmicosin) on pneumonia experimentally induced in calves by *Mycoplasma bovis* and *Pasteurella haemolytica*. *Res. Vet. Sci.*, 1989. 47. 84–89.
11. HAINES, D. M. – MARTIN, K. M. et al.: The immunohistochemical detection of *Mycoplasma bovis* and bovine viral diarrhoea virus in tissues of feedlot cattle with chronic, unresponsive respiratory disease and/or arthritis. *Can. Vet. J.*, 2001. 42. 857–860.
12. HALE, H. H. – HELMBOLDT, C. F. et al.: Bovine mastitis caused by a *Mycoplasma* species. *Cornell Vet.*, 1962. 52. 582–591.
13. HANNAN, P. C. T.: Guidelines and recommendations for antimicrobial minimum inhibitory concentration (MIC) testing against veterinary mycoplasma species. *Vet. Res.*, 2000. 31. 373–395.
14. HEUVELINK, A. – REUGEBRINK, C. – MARS, J.: Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates from veal calves and dairy cattle in the Netherlands. *Vet. Microbiol.*, 2016. 189. 1–7.
15. JORDAN, F. T. – HORROCKS, B. K.: The minimum inhibitory concentration of tilimicosin and tylosin for *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* and a comparison of their efficacy in the control of *Mycoplasma gallisepticum* infection in broiler chicks. *Avian Dis.*, 1996. 40. 326–334.
16. KROEMER, S. – GALLAND, D. et al.: Survey of marbofloxacin susceptibility of bacteria isolated from cattle with respiratory disease and mastitis in Europe. *Vet. Rec.*, 2012. 170. 53.
17. LAUERMAN, L. H. – CHILINA, A. R., et al.: Avian mycoplasma identification using polymerase chain reaction amplicon and restriction fragment length polymorphism analysis. *Avian Dis.*, 1995. 39. 804–811.
18. LYSNYANSKY, I. – AYLING, R. D.: *Mycoplasma bovis*: Mechanisms of resistance and trends in antimicrobial susceptibility. *Front. Microbiol.*, 2016. 7. 1–7.
19. MAUNSELL, F. P. – WOOLUMS, A.R. et al.: *Mycoplasma bovis* infections in cattle. *J. Vet. Intern. Med.*, 2011. 25. 772–783.
20. NICHOLAS, R. A. J. – AYLING, R. D.: *Mycoplasma bovis*: disease, diagnosis, and control. *J. Vet. Intern. Med.*, 2003. 74. 105–112.
21. NICHOLAS, R. A. J. – WOOD, E. et al.: *Mycoplasmas* isolated from ruminants in Britain 1995–2000. In: POVEDA J. B. – FERNANDEZ A, et al. (eds.): *Mycoplasmas of Ruminants: Pathogenicity, Diagnostics, Epidemiology and Molecular Genetics*, 2001. 5. 116–120.
22. ROSENBUSCH, R. F. – KINYON, J. M. et al.: *In vitro* antimicrobial inhibition profiles of *Mycoplasma bovis* isolates recovered from various regions of the United States from 2002 to 2003. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2005. 17. 436–441.
23. SOEHNLEN, M. K. – KUNZE, M. E. et al.: *In vitro* antimicrobial inhibition of *Mycoplasma bovis* isolates submitted to the Pennsylvania Animal Diagnostic Laboratory using flow cytometry and a broth microdilution method. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2011. 23. 547–51.
24. SUBRAMANIAM, S. – BERGONIER, D. et al.: Species identification of *Mycoplasma bovis* and *Mycoplasma agalactiae* based on the *uvrC* genes by PCR. *Mol. Cell. Probes*, 1998. 12. 161–169.
25. SULYOK, K. M. – KREIZINGER, Z. et al.: Phylogeny of *Mycoplasma bovis* isolates from Hungary based on multi locus sequence typing and multiple-locus variable-number tandem repeat analysis. *BMC Vet. Res.*, 2014. 10. 108.
26. TENK, M. – STIPKOVITS, L. – HUFNAGEL, L.: Examination of the role of *Mycoplasma bovis* in bovine pneumonia and a mathematical model for its evaluation. *Acta Vet. Hung.*, 2004. 52. 445–456.
27. TER LAEK, E. A. – NOORDERGRAAF, J. H. – VERSCHURE, M. H.: Susceptibilities of *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma dispar*, and *Ureaplasma diversum* strains to antimicrobial agents *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993. 37. 317–321.
28. THOMAS, A. – NICOLAS, C. D. et al.: Antibiotic susceptibilities of recent isolates of *Mycoplasma bovis* in Belgium. *Vet. Rec.*, 2003. 153. 428–431.
29. UEMURA, R. – SUEYOSHI, M. – NAGATOMO, H.: Antimicrobial susceptibilities of four species of *Mycoplasma* isolated in 2008 and 2009 from cattle in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 2010. 72. 1661–1663.
30. VAN DUJIKEREN, E. – GREKO, C. et al.: Pleuromutilins: Use in food-producing animals in the European Union, development of resistance and impact on human and animal health. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014. 69. 2022–2031.
31. WU, C. M. – WU, H. et al.: Induction of macrolide resistance in *Mycoplasma gallisepticum in vitro* and its resistance-related mutations within domain V of 23S rRNA. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2005. 247. 199–205.

Közlésre érke.: 2016. szept. 7.

3/4-e

a kutyás pácienseidnek a spot-on

készítményeket kedveli⁽¹⁾

Széles választék lehetőségét
biztosítjuk Neked:



EFFITIX™

Nincs rés a pajzson



EFFIPRO™

A költséghatékony megoldás



**activyl™
TICKPLUS**

Bolhainvázio esetén



(1): © bio'sat – Fleas & ticks survey in Europe – pet owners – 01-2016

(2): Developing stages of fleas in the pet's immediate surroundings are killed following contact with Activyl Tick Plus treated pets.

Shaping the future of animal health

(70) 776-15-74 • (70) 365-75-48 • (70) 776-10-55 • virbac.hu

Virbac

Dr. Rátz Ferenc (1942–2017)

2017. január 14-én itt hagyott bennünket DR. RÁTZ FERENC az Országos Állategészségügyi Intézet (jelenleg NÉBIH Állategészségügyi Diagnosztikai Intézete) Kórszövettani és Elektronmikroszkópos osztályának egykori vezetője.

RÁTZ FERENC 1942-ben született Budapesten. Általános és középiskolai tanulmányai után 1961-ben nyert felvételt az Állatorvostudományi Egyetemre, ahol 1966-ban szerzett diplomát „summa cum laude” minősítéssel. Még abban az évben bekerült az Országos Állategészségügyi Intézetbe, ahol kezdetben DR. SZABÓ ISTVÁN vezetésével a Kórbonctani, majd DR. SZÉKY ANTAL irányításával a Kórszövettani osztályon dolgozott. Tőle sajátította el az állatorvosi kórszövettan alapjait, amely későbbi szakmai életpályájának meghatározójává vált.

Két éven át (1972–1974-ben) a Kubai Köztársaságban a Nemzeti Baromfi Kombinát (CAN) havannai laboratóriumában a Kórbonctani és kórszövettani részleg megszervezésében vett részt. Hazatérésekor spanyol nyelvből szakmai anyaggal bővített felsőfokú állami nyelvvizsgát tett.

Hazatérése után sokszor és szívesen emlékezett vissza a Kubában töltött időre, az ottani szakmai és személyes élményeire, tapasztalataira. Meghívott előadóként még kétszer tért vissza Havannába.

Ezekben az években ketten is foglalkozhattunk SZÉKY DR. (Tóni bácsi) mellett az emlíőállat- és baromfibe-tegségek patológiájával, köztük pl. a különféle myco-toxicosisokkal és egyéb kórképekkel. DR. KOVÁCS JENŐNÉ DR. GAYER ÉVÁNAK pedig a halbetegségek volt a szakterülete.

A Kórszövettani osztályon folyó kutatómunka színvonalát jelzi, hogy akkoriban rövid időn belül ketten is szereztek tudományos fokozatot. DR. SZÉKY ANTAL a sertések központi idegrendszerének fontosabb megbetegedéseiről, DR. GALAL MALIK pedig a baromfi idegrendszeri betegségei témakörben védték meg disszertációjukat.

DR. RÁTZ FERENC osztályvezetőként az újonnan alakult Elektronmikroszkópos laboratórium megszervezésére és elindítására kapott megbízást, amit nagy figyelemmel és odaadással végzett. Feladata nem kevesebb volt, mint megkeresni és kidolgozni azokat a módszereket, lehetőségeket, hogy miként lehet egy – addig elsősorban kutatóeszközként ismert – műszert különféle eredetű (vírusos, baktériumos, gombás, parazitás, főként protozoonok okozta) állatbetegségek kórhatá-



rozásában eredményesen használni, szem előtt tartva a diagnózis minél rövidebb idő alatti elérésének fontos szempontját is.

E vizsgálómódszerrel szerzett szakmai tudományos eredményei – társszerzőkkel – 87 közleményben láttak napvilágot, és 1997-ben megvédett kandidátusi értekezésében öltöttek testet „Az elektronmikroszkópos vizsgálómódszer szerepe egyes fertőző állatbetegségek kórhatározásában” címmel. A disszertációban ismertetett módszerek és vizsgálati eredmények megalapozták azt a szakmai véleményt, hogy RÁTZ FERENC sikeresen adaptálta e módszert a hazai állatorvosi diagnosztika szolgálatában.

Elektronmikroszkópos diagnosztikai módszerek témában a Mexikói Nemzeti Autonóm Egyetemen (UNAM) Mexikóvárosban továbbképzést, a mexikói Baromfi Specialisták Nemzeti Szövetségének (ANECA) kongresszusán Puerto Vallartában előadást tartott.

DR. RÁTZ FERENC 2007-ben vonult nyugállományba. Az Elektronmikroszkópos laboratórium röviddel azután – főként gazdaságossági okok, valamint a molekulárbiológiai (PCR) módszerek megjelenése és gyors elterjedése miatt – 2010-ben beszüntette működését.

Az Országos Állategészségügyi Intézetben munkatársai, kollégái tisztelték és szerették segítőkész, kedves, önzetlen egyéniségét. Különösen a fiatal kollégáinak mindig szívesen nyújtott segítséget és adott tanácsot szakmai és emberi problémáik megoldásában egyaránt.

A Kórszövettani osztályon a Ferivel töltött évek harmonikus és felhőtlen szakmai együttműködést jelentettek számomra, amit számos közösen megírt publikációnk is alátámaszt. Főnökömként az Embert tisztelhettem benne, aki szakmai munkámat támogatta, egyenrangú munkatársként és nem beosztottként kezelte.

A barátok, a volt évfolyamtársak egész életén át nagyon fontos, élő kapcsolatot jelentettek számomra, amit ő mindig nagy figyelemmel és szeretettel ápolt. Az évek során számos közös családi utazást, kirándulást szerveztek együtt.

Feleségével, SIMONEK ILDIKÓ vegyész mérnökkel 42 évig élt boldog házasságban. Lányuk KATA és unokáik, ZSOMBOR és ZSELYKE életük értelmét adták. Az unokákhoz való közelebb kerülés nagy szerepet játszott abban, hogy nyugdíjasként Budapestről Vácra költöztek. Ekkor már nem tartott szakmai kapcsolatot az Intézettel.

Családtagjain kívül igen sokan – köztük DR. SZABÓ ISTVÁN, Feri szakmai pályafutásának elindítója – búcsúztak Tőle a temetésén Vácott, a Fehérek templomában, amelynek altemplomában helyezték örök nyugalomra.

Kedves Feri! Mindnyájunknak hiányzol, akik tiszteltünk és szerettünk. Emlékedet szívünkben őrizzük.

Dr. Glávits Róbert

TALLÓZÁS

NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK MEGFIGYELÉSE KISÁLLATOK ALTATÁSA SORÁN: BEAVATKOZÁS-ALAPÚ, ÖNKÉNTES FELMÉRÉS

A szerzők egy egyetemi klinikán (Queen's Veterinary School Hospital, Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge) 1386 kisállat (972 kutya és 387 macska) altatását monitorozták, és az altatás során fellépő, beavatkozást igénylő, nemkívánatos eseményeket feldolgozták.

Az észlelt nemkívánatos események típusa és megoszlása a következő volt: fájdalom (14,9%), elégtelen légzés (13,5%), alacsony vérnyomás (10,3%), szívritmuszavarok (5,8%), alacsony vagy magas maghőmérséklet (5,0%), légúti komplikációk (4,8%), ébredéskori izgalmi tünetek (4,6%), félrenyelés (4,5%), alacsony oxigéntelítettség (2,8%), magas vérnyomás (1,7%) egyéb (3,7%). A nemkívánatos események előfordulása kutyák altatásánál (57,3%) nagyobb volt, mint macskák esetében (35,5%). A nemkívánatos eseményt követően az érintett betegek 20%-a posztoperatív ellátásra szorult, 6%-uk az intenzív osztályon. A perioperatív mortalitás 0,43% volt.

A közleményben alkalmazott beavatkozás-alapú megfigyelési protokollnak vannak korlátai, de gyorsan, könnyen átvehető és alkalmazható. Segít felmérni az aneszteziológiai eredményeket, és rávilágít azokra a pontokra, hiányosságokra, amelyek a jövőben változtatásra szorulnak.

(Vet. Anaesth. Analg., 2016. 43. 128–135. – Dunay M. P.–)

ELŐZETES ÉRTESÍTÉS

2017. május 25-én (csütörtökön) az ÁTE Tormay Béla Termében lesz az MLTE (MAGYAR LABORÁLLAT-TUDOMÁNYI EGYESÜLET) és az ÁTE Állattenyésztési, Takarmányozástani és Laborállat-tudományi Tanszék

NEMZETKÖZI TUDOMÁNYOS ÜLÉSE

Az ülés második részében poszterszekciót szervezünk, ahol minden állatkísérlettel, laborállattal és egzotikus (potenciális laborállattal) kapcsolatos témát befogadunk. Nem kizáró ok, ha az előadás egyes részei már megjelentek, az írás jelen címével és formájában legyen új. A rendezvényhez CD készül, az egy-egy oldalas összefoglalókat 2017. április 24-ig, Word formátumban, magyar és angol nyelven kérjük Sényi Krisztinának (Sényi. Krisztina@univet.hu, cc: Korsos.Gabriella@univet.hu, Fekete.Sandor@univet.hu) megküldeni.

Teljes szövegű előadás megjelentetésére is van lehetőség.

Részvételi szándékukat kérjük ugyanezen a címen jelezzék.

A részvételi díj az ÁTE dolgozóinak, a MLTE tagjainak és az aktív PhD-hallgatóknak ingyenes.

Dr. Fekete Sándor György
MLTE elnöke, ÁTE ÁTLT Laborállat-tudományi Osztály
vezetője

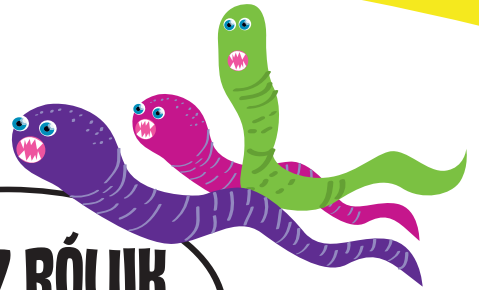
FELHÍVÁS

Az Állatorvostudományi Egyetem tisztelettel kéri azokat az állatorvosokat, akik oklevelüket 50, 60, 65, 70, ill. 75 évvel ezelőtt szereztek meg, hogy **jubileumi diplomájuk** odaítélése végett jelentkezzenek az Egyetem Tanulmányi Osztályánál.

A jelentkezési lap a <http://univet.hu/hu/egyetem/alumni/jubileumi-diplomak> címen található az Egyetem honlapján: www.univet.hu, melyhez szíveskedjenek csatolni egy **rövid szakmai önéletrajzot** (max. 1 oldal, kb. 25-30 sor, 2200 karakter, szóközzel együtt), valamint egy darab igazolványképet.

A jelentkezéseket **2017. május 31-ig** kérjük beküldeni elektronikusan a csapo.timea@univet.hu vagy írásban postai úton az ÁTE Tanulmányi Osztály 1078 Budapest, István u. 2. címre.

Ismered azt az érzést,
amikor valami igazán ciki?
A gazdiknak pont ilyen ciki,
ha férges a kutyájuk!



AKARSZ RÓLUK
BESZÉLNI?



Drontal[®]

Bayer Hungária Kft.
1123 Budapest, Alkotás u. 50.
06-80-201-399 (munkanapokon 9-16 óráig)
www.drontal.hu, www.felelosallattartas.hu

Féregtelenítsd a kutyákat a csont alakú
Drontal Plus tablettával 3 havonta!

TORMAY BÉLA TUDOMÁNYOS EMLÉKÜLÉS

2016. december 12-én, TORMAY BÉLÁRÓL (Szekszárd, 1839. október 10. – Budapest, 1906. december 29), a Magyar Kir. Állatorvosi Tanintézet igazgatójáról, tanszékalapító professzorunkról halálának 110. évfordulóján ünnepélyes keretek között emlékeztünk meg az újonnan elkészült és róla elnevezett tanteremben. Az Állattenyésztési, Takarmányozástani és Laborállat-tudományi Tanszék bemutatkozásával kibővített emlékülés társelnökei PROF. BODÓ IMRE és DR. GÁSPÁRDY ANDRÁS tanszékvezető voltak. A tudományos emlékülés keretében került sor a TORMAY BÉLA PROFESSZOR urat ábrázoló olajfestmény másolatának leleplezésére (Ábra), s a következő előadások hangzot- tak el.

A szinte zsúfolásig megtelt új Tormay-előadóban PROF. DR. SÓTONYI PÉTER, az Állatorvostudományi Egyetem rektora köszöntötte bevezető előadásában a résztvevőket. TORMAY BÉLA édesapjának, KÁROLYNAK (1804–1871) a Szabadságharc alatti példamutatásáról, valamint a névadónak az intézmény és az országos állattenyésztés területén megvalósított terveiről és eredményeiről beszélt. Intézményünk újra önállóvá válásával több új feladatot jelölt meg. Hangsúlyozta, hogy a világszínvonalú kis- és társállatpraxist megalapozó oktatás mellett nem szabad a haszonállatokat sem elhanyagolni. Nehezíti a feladatot, hogy a hallgatói összetétel átstrukturálódott, s egyre kevesebbjük bír valós élményekkel a mezőgazdaságból, a gazdasági állatok viselkedésének, biológiájának s a velük való bánásnak az alapjait illetően. Nagy szerep vár e tekintetben az Állattenyésztés új tantárgyának a gyakorlati „Bánásmódtani alapismeretek”-nek, amelyet három nyelven kell az oktatás elején gyakorlati képzésként oktatni. Hasonlóan megérett az európai helyzet arra, hogy ez irányú jogi kötelezettségeinket kielégíthessük, növelni kell a „Laborállat-tudomány” oktatásában az ismeretek körét, lehetővé téve azt, hogy a hallgatók a graduális kötelező órákkal technikus, a PhD-hallgatók (a jelenlegi rendszer szerint is) kísérletvezetői tanúsítványt kapjanak.

PROF. DR. FEKETE SÁNDOR TORMAY BÉLA életművét tekintette át. TORMAY BÉLA 1838-ban, Szekszárdon született és 1906-ban, Budapesten hunyt el. Szülővárosában szerez okleveles mezőgazda képesítést, majd Nagycenken és Derekházán gyakornok. Közben végzi az állatorvosi is, ahol 1860-ban diplomázik, majd hosszabb tanulmányútra megy a ma is nemzetközi hírű, München melletti weihenstephani Állattenyésztési és Takarmányozástani Kutatóintézetbe. Nádudvari birtokain kezd el gazdálkodni, s közben leteszi az állatorvosi tiszti vizsgát Pesten. 1861–63 között az állatgyógyintézet tanársegédje.



ÁBRA. Bodó Imre professor emeritus és Sótonyi Péter rektor leplezte le a Tormay Béla professzort ábrázoló képet, ami a róla elnevezett tanteremben került elhelyezésre

Szakmai karrierjének következő állomásai a Keszthelyi Georgikon (1863), a Debreceni Országos Felsőbb Gazdasági Tanintézet (1869), majd 1873-tól az Állatorvosi Tanintézet, ahol főiskolai tanárnak nevezik ki, 1875-ben kap megbízást a tanintézet vezetésére, ahol hatodik egységként megalapítja az ország első állattenyésztési tanszékét. E munkájával párhuzamosan 1880-ban megszervezi a Földművelési, Ipari és Kereskedelmi Minisztérium Állattenyésztési Osztályát (1880). Egyetemünk mai Rottenbiller utcai épületeit (1880–81) Steindl Imre bevonásával tervezteti meg. Az időközben fölminősített Állatorvosi Akadémia igazgatója lesz 1881–88 között, a tanszékvezetést tanítványának, Monostori Bélának adja át. 1887-től minisztériumi tanácsos, 1991-ben az országos mezőgazdasági oktatással megbízott államtitkár, 1902-ben az MTA tagjának választja.

TORMAY BÉLA nagyot alkotott a szorosan vett tudomány, a helyi és az országos szakmapolitika területén egyaránt. Tanszékalapítói és -működtetési tevékenységén túl a minisztériumban államigazgatási tevékenységével is

előmozdította a hazai állattenyésztés és egészségügy sorsát. Jelentősnek ítélnél a gyakorló állatorvosokat is tanító-segítő szakírói munkássága. Megalkotta az „Általános állattenyésztéstani”, a „Gazdasági lótenyésztés”, „A szarvasmarha és tenyésztése”, „A sertés-kérdés egyik fontos részlete” című munkákat, de ezek közül is kiemelkedik korszerűségével és lényeglátásával az „Állatorvosi kézi könyvtár” V. köteteként (Kiadja a M. Orsz. Állatorvos-Egyesület, Budapest, 1902) megjelent „Állatorvosi feladatok a köztenyésztés terén”. Ebben – a történeti áttekintés után – képet nyerhetünk az akkori magyar királyság fontosabb haszonállatainak létszámáról, fajtaösszetételéről és a változás irányairól. TORMAY megmutatja a nemzetközi összehasonlításban is úttörő állattenyésztés-szervezés állatorvosi feladatait, a takarmányozás időszerű kérdéseit, a takarmány- és tejhamisítás földterítésének módjait. Kitér a legelőhasználatra, a tenyésztési igazolvány kiállítására, az apaállattartásra, az apaállattartó községi egyesületekre és járási mezőgazdasági bizottságokra is. Még az állathigiéna nyomai is fölbukkannak az ápolásról és az életfeltételekről (így, ö betűvel) szóló fejezetekben. A könyvecske hasznosságát fokozza, hogy mindenütt megjelöli a vonatkozó törvényhelyet, továbbá lábjegyzetben hazai és külföldi szakirodalmi hivatkozásokat is közöl.

DR. SEREGI JÁNOS professor emeritus a Tanszék történetét foglalta össze. A TOLNAY SÁNDOR alapította intézményben – a hagyományoknak és az igényeknek megfelelően a lótenyésztés („a ménestudomány”), majd ZLAMÁL VILMOS nevéhez fűződően a darwinizmus állattenyésztési érvényesülése, TREFORT ÁGOSTON kultuszminiszter támogatása jelzi azt a folyamatot, amely 1873-ban az ország első állattenyésztéstani tanszékének megalapításához vezetett. TORMAY (KRENMÜLLER) BÉLA, az alapító 1873-tól 1884-ig vezette a tanszékét. Nevéhez állattenyésztési kultúránk számos területe kötődik: létrehozta a községi törzskönyveket, kialakította az ország tenyésztési térképét, a tenyésztési kerületeket. EGÁN EDUÁRD (1817–80) földbirtokos javaslatára, ill. elvei alapján és DR. MONOSTORI KÁROLY tanszékvezető professzor (1852–1917) támogatásával megindult a lovak, szarvasmarhák, juhok, sertések törzskönyvezése (1858). A Magyar Nyájkönyvet 1871-ben létesítették. Az adatok vezetése 1885-től az Országos Törzskönyvelő Bizottság (OTB) feladata lett. DR. WELLMANN OSZKÁR 1910-től 33 évig volt a tanszék professzora. Orvostudományi érdeklődésének köszönhetően (és TANGL FERENCNÉL kezdődő pályafutása) az állattenyésztés biokémiai, örökléstani, kórélettani alapjaival foglalkozott, átvitte az ottani ismereteket a gyakorlati állattenyésztésbe. WELLMANN hirtelen halála után DR. SCHANDL JÓZSEF, majd DR. CSUKÁS ZOLTÁN professzor vezette a TORMAY alapította tanszékét. CSUKÁS ZOLTÁN nevéhez fűződik többek között az utódellenőrzés hazai, gyakorlati megszervezése, de az életteljesítmény és a takarmányozás-élettan

területén is jelentőset alkotott. DR. MÁRKUS JÓZSEF egyetemi tanár 1957 és 1963 között volt az Állattenyésztéstani és Takarmányozástani tanszék vezetője. Juhtenyésztési és szarvasmarha-tenyésztői tevékenysége mellett nagy érdeme a vércsoport laboratóriumi tevékenység meghonosítása (származás-ellenőrzés). DR. HORN ARTÚR professzor iskolateremtő munkája (az alkalmazott állatgenetika, szarvasmarha-keresztezők: tejelő magyar tarka, magyar barna, hungarofríz fajták kialakítása, az állattenyésztés tantárgy felosztása) az oktatásban is tükröződött. DR. DOHY JÁNOS tanszékvezetése idején (1980–84) ezek a tendenciák erősödtek, és DOHY professzor munkásságából adódóan hangsúlyozottá vált a részben biotechnológiai alapú genetikai oktatás is. DR. BODÓ IMRE 1984-ben vette át a tanszék-, majd 1996-ban az újragegysített Állattenyésztési és Takarmányozástani Intézet vezetését. Az ő gyakorlati előlétele tükröződött a tárgy oktatásában, bővült a géntartalékokat jelentő hazai állatfajokat bemutató tevékenység is. Erre az időszakra esik a tantárgyi gyakorlati oktatás részbeni megvalósítása a Lovas Tanüzemben (Tattersaal) és az Üllői Kísérleti Intézetben. 1997-től DR. FEKETE SÁNDOR GYÖRGY szinkronizálta és korszerűsítette az oktatási anyagot, bevezette a diplomakiegészítő vadgazdálkodást, megszervezte a német nyelvű oktatást és megalapította a Laborállat-tudományi Osztályt. Őt az Intézet vezetésében, 2004-ben a szintén állatorvos, DR. SZABÓ JÓZSEF ZSIGMOND professzor, majd 2007-ben az agrármérnök DR. HULLÁR ISTVÁN docens követte. Ezalatt az állattenyésztési ismereteket oktató Állattenyésztési és Genetikai Osztályt a szintén állatorvos alapképzettségű DR. ZÖLDÁG LÁSZLÓ irányítja. DR. HULLÁR ISTVÁNT (2007–15) DR. GÁSPÁRDY ANDRÁS követte az intézetvezetői megbízatásban.

A takarmányozástani diszciplína önállóodásának koráról (1963–96) DR. HULLÁR ISTVÁN egyetemi docens számolt be. A Takarmányozástani Tanszék önálló egységként történő működése 36 évet ölel föl. Megalapítása DR. MÁRKUS JÓZSEF nevéhez fűződik, aki 1957-től 1963-ig a még közös Állattenyésztési Tanszék vezetője volt. 1963-ban az Állattenyésztési Tanszék élére DR. HORN ARTÚR professzort nevezték ki, aki ezt a beosztást 1980-ban történő nyugdíjba vonulásáig töltötte be. DR. MÁRKUS JÓZSEF tehát 1963-ban alapította meg a Takarmányozástani Tanszékét, amelyet – egyetemi tanárként – 1973-ig, nyugdíjba vonulásáig vezetett. A vércsoportkutatások és az oktatás mellett takarmányozási kutatómunkájának főbb területei a gazdasági haszonállatok ásványianyag-szükséglete, savanyítós takarmánytartósítás, a takarmányfehérjék értékelése, valamint vitaminkutatások voltak. Nyugdíjba vonulása után a tantárgyat meghívott előadóként DR. SZENTMIHÁLYI SÁNDOR (1973–74), majd idősb. PROF. DR. BAINYER KÁROLY adta le. A Takarmányozási Tanszék vezetését 1974-től, az előadásokat 1975-től DR. BOKORI JÓZSEF egyetemi tanár vette át.

Ő korábban (1954–73) a Kórbonctani, majd Belgyógyászati Tanszék és Klinika munkatársa volt, majd 1973–74-ig az Állathigiéniai Tanszéken dolgozott. Szakmai múltjának megfelelően élettani-kórtani alapokra helyezte a takarmányozástani oktatását. Kutatómunkájának középpontjába a takarmánynövények termesztési módja, tartósítási technológiája, valamint – a DR. TÖLGYESI GYÖRGY által vezetett Mikroelem Laborral – az állatok ásványi- és hatóanyag-igényének vizsgálata került. Mintegy 15 évig koordinálta a FAO mikroelem-kutatással foglalkozó alhálózatának munkáit. A Takarmányozástani Tanszék vezetésével 1990-ben DR. FEKETE SÁNDOR GYÖRGY egyetemi tanárt bízták meg. Az idegen nyelvű képzés bevezetésével beindult a takarmányozástani angol, majd német nyelvű oktatása is. E téren FEKETE professzor egyre nagyobb hangsúlyt helyezett az állatorvosi dietetikára. Kutatási tevékenységének főbb területei: a nyúl emésztésélettani sajátosságai, a társállatok és a ló dietetikája, a testösszetétel befolyásoló tényezők meghatározása, a takarmányok mikotoxin-szennyezettségének és avasságának kórélettani hatásai voltak. Magyar és angol nyelvű tan- és kézikönyvet írt és szerkesztett.

A Takarmányozástani Tanszéket Bodó professzor vezetésével 1996-ban ismét egyesítették az Állattenyésztési Tanszékkel, jelenleg Állattenyésztési, Takarmányozástani és Laborállat-tudományi Tanszékként működik.

DR. BODÓ IMRE professor emeritus előadása a régi magyar háziállatfajták oktatásának és kutatásának történetét foglalta össze az ÁTE Állattenyésztéstani Tanszékén. Amikor még nem volt „divattéma” a hagyományos állatfajták tenyésztése, akkor kezdődött a szarvasmarha-vércsoport kutatása Magyarországon, és ezt a munkát DR. KOVÁCS GYÖRGY és DR. TAKÁCS ERZSÉBET kezdték és végezték. Ekkor a magyar szürke marha, mint máshol nem kutatott érdekesség került előtérbe, és indult meg a hosszú éveken át tartó együttműködés a Tanszék és a szürkemarha-tenyésztők között; ez később más fajokra is kiterjedt. 1980-ban Rómában a FAO az egész világra kiterjedő megbeszélést tartott a Tanszéket Bodó IMRE akkori adjunktus képviselte Rómában. Azóta a nemzetközi szakma elismeri a magyar géntartalékok védelmét. Nemzetközi együttműködés keretében 1982-ben konferenciát tartottak Debrecenben, 1984-ben továbbképző tanfolyamot (Training Course) rendezett a FAO az Állatorvos-tudományi Egyetemen a Tanszék közreműködésével a fejlődő országok számára. 1991-ben pedig az összes kontinens részvételével világkonferenciát rendeztek Budapesten a hagyományos háziállatfajták fenntartásának, védelmének témakörében. A XXI. század elején még három sikeres nemzetközi pályázatban vett részt a Tanszék a lipicai és muraközi lófajta, valamint a podóliai szarvasmarha eredetével, megmentésével kapcsolatban, és ezekről kiadvány, ill. könyv készült angol, német és magyar nyelven. A Tanszék mind a mai napig meghatá-

rozó, aktív résztvevője ennek a témakörnek mind idehaza, mind nemzetközi szinten, hiszen a hazai alapítású DAGENE egyesület titkára, a Tanszék jelenlegi vezetője.

A Tanszék az állattenyésztés keretében Biokémiai és molekuláris genetikai, a takarmányozásban pedig Ásványianyag-laboratóriumot működtetett. DR. ZÖLDÁG LÁSZLÓ professzor előadásában elhangzottak szerint az állattenyésztés keretében működő laboratórium két legfontosabb vizsgálati területe a származás-ellenőrzés (apasági vizsgálat) és az egyedazonosítás (igazságügyi alkalmazás). A laboratóriumban két alapvető módszer honosodott meg az idők során. (1) A Biokémiai („Vércsoport”) laboratórium feladata a vércsoportok és biokémiai polimorf rendszerek immunogenetikai eljárással való kimutatása volt. Ilyen vizsgálatokat ma már nem végzünk, az eljárás több évtizede a múlté. Ugyanakkor a vércsoportvizsgálatról elmondható, hogy az akkoriban gyors, viszonylagosan olcsó és pontos eljárás volt, évtizedeken át az egyetlen és kb. 90%-os bizonyossággal megbízható módszer, elsősorban a szarvasmarha- és a lótenyésztésben, ahol kizárásos alapon a származás-ellenőrzésben alkalmazták. Egy ideig a tanszék az országos szarvasmarha-tenyésztés részadatbázisaként is működött. ZÖLDÁG professzor mint az Állattenyésztési és Genetikai Osztály vezetője a 2000-es évek elejére megreformálta a laboratóriumot, alkalmassá téve a korszerű molekuláris genetikai vizsgálatok elvégzésére: (2) A Molekuláris genetikai („DNS”) laboratórium főbb vizsgálati területei között szerepel a DNS-allélpolimorfizmusok (mikroszatelliták, SNP-k) kimutatása direkt és indirekt géntesztek alkalmazásával, valamint a DNS-szekvenálás (bázissorrend-meghatározás). A laboratóriumban mind a magi DNS, mind a mitokondriális DNS (mtDNS) vizsgálata folyik. Vizsgálatokat elsősorban kisállatok, de egyes haszonállatok és nagyvadak esetében is végeznek géndiagnosztikai, származás-ellenőrzési (apasági vizsgálat), egyedazonosítási (bűnügyi esetekben), monomorf madárfajoknál ivarmeghatározási céllal, ill. fajazonosítás és filogenetikai vizsgálatok (mtDNS kontroll régió, citokrómoxidáz, citokróm-B gén) érdekében. A populációgenetikai vizsgálatok gén/genotípus gyakoriságok meghatározására, beltenyésztettség és diverzitás (genetikai változatosság) és állományok genetikai távolságának becslésére irányulnak. A DNS-alapú származás-ellenőrzésben a kérdéses apaállat kizárhatósága igen nagy, 99,99%-os bizonyossággal kimondható. Egy vizsgálat során kb. 10 mikroszatellita lokusz vizsgálata elégséges. A tanszék DNS-laboratóriumában fejezte be PhD-munkáját és jelenleg is itt dolgozik DR. MARÓTI-AGÓTS ÁKOS (magyar szürke szarvasmarha diverzitása) és DR. ZENKE PETRA (kutya populációgenetikai vizsgálatok).

A jelenlegi helyzetről DR. GÁSPÁRDY ANDRÁS tanszékvezető egyetemi docens számolt be. Az Állattenyésztési, Takarmányozástani és Laborállat-tudományi Tanszék

(ÁTLT) ma három egységre tagolódik: az Állattenyésztési és Genetikai, a Takarmányozástani, valamint a Laborállat-tudományi Egységekre. A munkatársak létszáma összesen 25 fő, a három oktatási nyelvet (magyar, angol és német) figyelembe véve az oktatott kötelező tantárgyak száma 13 (amit 32 fakultatív tantárgy egészít ki). A Tanszék munkáját három professor emeritus (PROF. BODÓ IMRE, PROF. SZABÓ JÓZSEF, PROF. SEREGI JÁNOS) segíti számos fölkért külső oktatóval együtt. A Tanszék saját, három nyelven kiadott egyetemi könyvekkel és jegyzetekkel látja el hallgatóit. A hallgatóknak nyáron közös állattenyésztési és takarmányozási gyakorlatot kell teljesíteniük. A hallgatók a nyári gyakorlat jól sikerült zsánerképeivel a Tanszék által zsűrizett fotópályázaton indulhatnak. A vizsgáztatás gyakorlati (részben számítógépes GAT-rendszer HU- „Genetika és Állattenyésztés Tanulmányi rendszer”) és elméleti részből áll. A Tanszéken az utolsó 20 év átlagában évenként íródott szakdolgozatok száma 10–15, a publikációk száma 35–40, az összesített impakt faktoruk 6,5. A folyamatban lévő PhD-cselekmények száma 5. A kutatás számos területet ölel fel, ezek közül az őshonos háziállatfajták megőrzése, az igazságügyi állatgenetika, a képfeldolgozós küllemtan, a házi-, a vad- és a kedvtelésből tartott állatok takarmányozása, a ló és szarvasmarha szenzorok általi követése a normális élettani folyamatok előrejelzésében, a kórjelzésben, a zaj és a rodentizált zene laborállatokra

való hatásának vizsgálata különösen kiemelendő. A Tanszék két szakmai egyesület székhelyének is otthont ad: Magyar Laborállat-tudományi Egyesület (MLTE) és Duna menti Állatfajták Génmegőrző Nemzetközi Egyesülete (DAGENE – International Association for the Conservation of Animal Breeds in the Danube Region).

A közeli jövőben megvalósítandó céljuk az Egyetem gyakorlati képzésének erősítése céljából új kombi keltetőgép (PasReform) üzembe helyezése a „Baromfifajok tojásainak keltetése” c. fakultatív tantárgyban, új tantárgy („Bánásmódtan”) bevezetése az üllői Tangazdaságban, valamint a Laborállat-tudomány és bioetika c. tantárgy óráinak növelése, amivel megteremtődik a feltétele annak, hogy a végzős hallgatók a diplomához laborállat-technikusi és kísérletvezetői kiegészítő tanúsítványt kapjanak, továbbá az új, egyéves Laborállat-tudományi Szakállatorvosi képzés megindítása.

Az előadásokat követően a – szintén újonnan átadott – Diákcentrumban állófogadás tette még méltóbbá az ünneplést szponzorok (Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft., Monortáp Takarmányozási Kft., Tolnagro Kft. és UBM Feed Kft.) támogatásával, ahol kötetlen szakmai beszélgetés tartotta még hosszasan össze a megemlékező kollégákat.

Dr. Gáspárdy András

AZ INTRAOPERATÍV BAKTERIÁLIS KONTAMINÁCIÓ VIZSGÁLATA KUTYÁK ELEKTÍV ORTOPÉDIAI MŰTÉTEINÉL

A szerzők célja a páciens és a sebészt érintő intraoperatív bakteriális szennyeződés gyakoriságának és okának vizsgálata, a rizikófaktorok feltárása tiszta, ortopédiai műtétknél, ill. a szennyeződés és a sebfertőzések kialakulása közötti összefüggések elemzése. A prospektív klinikai tanulmányban 100 kutya térdműtétét dolgozták fel.

Minden egyes műtét során mikrobiológiai mintát vettek a lábvég izolálására használt steril kötszerről, a sebészi bemetszés melletti bőrterületről, a steril kesztyűkről és az operálók kezéről. A műtőhelyiséget és környezetét (műtőlámpa, számítógépek, bemosakodó vízcsap, betegszállító kocsi, RTG-asztal) rendszeresen, 5 havonta vizsgálták. A baktériumokat azonosították, és minden kontaminációt kategorizáltak. Az operálók műtét után levett kesztyűinek sértetlenségét vízzel feltöltve tesztelték. A sebfertőzések kialakulásának igazolása vagy kizárása miatt a pácienseket legalább 8 hétig nyomon követték. Ezután a különböző perioperatív faktorok, az intraoperatív kontamináció és a sebfertőzések kialakulásának kapcsolatát elemezték.

A bakteriológiai minták a beavatkozások 81%-ánál egy vagy több forrásból pozitívak voltak (kézfelületek 58%, kesztyűk 46%, páciens bőre 23%, kötszer 12%). Leggyakrabban *Staphylococcus*-fajokat lehetett izolálni. Nem volt látható összefüggés az intraoperatív kontamináció és a sebfertőzések kialakulása között. A környezetből vett minták alapján leginkább a bemosakodó vízcsap, majd ezt követően a RTG-asztal, a betegszállító kocsi és a számítógépek voltak kontamináltak. A műtétek alatt a gumikesztyűk 18%-a perforálódott. A beavatkozások során klinikai szempontból nem jelentős bakteriális szennyeződést lehetett csak kimutatni. Sebfertőzéseket előidéző baktériumflóra nem kolonizálta sem a páciens, sem a műtő környezetét.

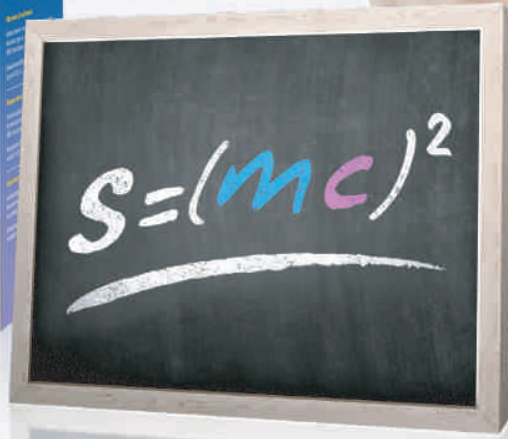
(*Vet. Surg.*, 2016. 45. 214–222. – Dunay M. P. –)

2. GENERÁCIÓS ANTIHISZTAMIN CETIRIZIN HATÉKONYSÁGA

Egy vizsgálatban a 2. generációs antihisztamin cetirizin hatékonyságát vizsgálták randomizált, placebokontrollált, dupla vak vizsgálatban, kutyák atopiás bőrgyulladásának kezelésébe ($n = 50$). A hatást a VAS (Visual Analog Scale) mérésével követték nyomon. A cetirizin és a placebo hatékonysága között nem volt kimutatható szignifikáns eltérés számos mérési pontban ($p > 0,05$). A szerzők ennek következtében a cetirizint nem ajánlják kutyák atopiás dermatitisének kezelésére. (*J. Vet. Sci.*, 2016. 17. 549–554. – Jerzsele Á. –)

ZSENIÁLIS FORMULA ÚJ FEJLESZTÉS

$$\text{Suvaxyn}^{\text{®}} = (\text{M} \text{ h} \text{y} \text{o} \times \text{C} \text{i} \text{r} \text{c} \text{o})^2$$



A foto illusztráció.

- ✓ Felhasználásra kész inaktivált kombinált vakcina PCV-2 és Mycoplasma hyopneumoniae ellen.
- ✓ 3 hetes kortól adható, egydózisú vakcina.
- ✓ „Cell-free” – Mycoplasma hyopneumoniae sejtes elemektől mentes: tiszta Mycoplasma hyopneumoniae antigén – nagyon hatékony celluláris immunitást vált ki a régi, „sejtes” vakcinához képest.
- ✓ „Antibody free” – a mycoplasma tenyészet nem tartalmaz PCV2 ellenanyagokat.
- ✓ A MetaStim vivőanyag a legjobban tolerálható és leghatékonyabb adjuváns.

Egy PCV2/M.hyo kombinált vakcina, amely több, mint két meglévő termék kombinációja.

TOVÁBBI INFORMÁCIÓKÉRT KERESSE A ZOETIS KERESKEDELMI KÉPVISELŐJÉT!

Alkalmazás előtt olvassa el az érvényes használati utasítást!

Lezárás dátuma: 2017. február 7.

LEVÉL A SZERKESZTŐSÉGHEZ

Betonoszlopnak ütközött emu (*Dromaius novohollandiae*) bal külső comb-sípcsonti izma törzshöz közelebb eső részének (m. femorotibialis externus p. proximalis) mély, lebenyes szakadása, az azonos oldali szárnycsökevény fertőződött, többszörös nyílt törésével

Tisztelt Szerkesztőség!

Múlt év augusztus 24-én egy négy napja ülő, nem táplálkozó emukakához hívtak Mosonszolnokra. Tulajdonosának elmondása alapján a madár augusztus 20-án valamitől megijedt, s a kifutó kerítésének betonoszlopának rohant.

A sérült állat szemrevételezésekor jól látható volt a többszörösen, nyíltan törött és szennyeződött bal oldali szárnycsökevény, a mellette helyeződő, kb. 200 Ft-os érme nagyságú bőrsérülés, valamint a bal járó végtag kb. 10 cm hosszúságú térd-combtájéki folytonossághiányán keresztül a m. femorotibialis externus p. proximalis mély, kb. 8 cm hosszúságú lebenyes szakadása (1. ábra).

Mindhárom sérülés jelentős mennyiségű szennyeződést és rovarlárvát tartalmazott. A sebek környékének megtisztítására Neomagnol (ICN), míg a sebűr átöblítésére Hyperol (Meditop) 2%-os oldatát használtam. Szedatívumként Dexdomitor (Orion) 500 µg/m², bradikardizáló hatásának megelőzésére Atropin sulfuricum-EGIS, fájdalomcsillapításra Contramal (Grünethal-Teva) injekciókat adtam im. (2. ábra).

A műtétek helyi beszűréses érzéstelenítésére Lidocain-adrenalin (EGIS) 20 mg/0,01 mg/ml készítményt alkalmaztam. A bakteriális fertőzés kezelésére Enroxil 5% (KRKA) inj. im. került adagolásra, 3 napon keresztül.



1. ÁBRA. Törött szárnycsökevény, bőrsérülés és a m. femorotibialis externus p. proximalis mély, kb. 8 cm hosszúságú lebenyes szakadása



2. ÁBRA. A műtétekre előkészített állat

A megtisztított és műtetre alkalmassá tett területek közül először a mély szövetekig fertőződött, többszörösen nyíltan törött szárnycsőkevény részleges amputációját végeztem el, egy ún. „megnyugtató csont” kialakításával. Ezt követte az említett m. femorotibialis externus p. proximalis lebenyesen szakadt részeinek egyesítése 3 rétegben (3. ábra). Az izomvarratokat Terylen (0) (SERAG), míg a bőr U-varratait Silk braded (SMI) 1-es selyemmel végeztem el. A zárt bőrfelületre Zeolith sebhintőport (Veyx) szórtam, majd kis idő múlva CP-Aludermín sprayt permeteztem (4. ábra), amit az elkövetkező 2 napon megismételtem.

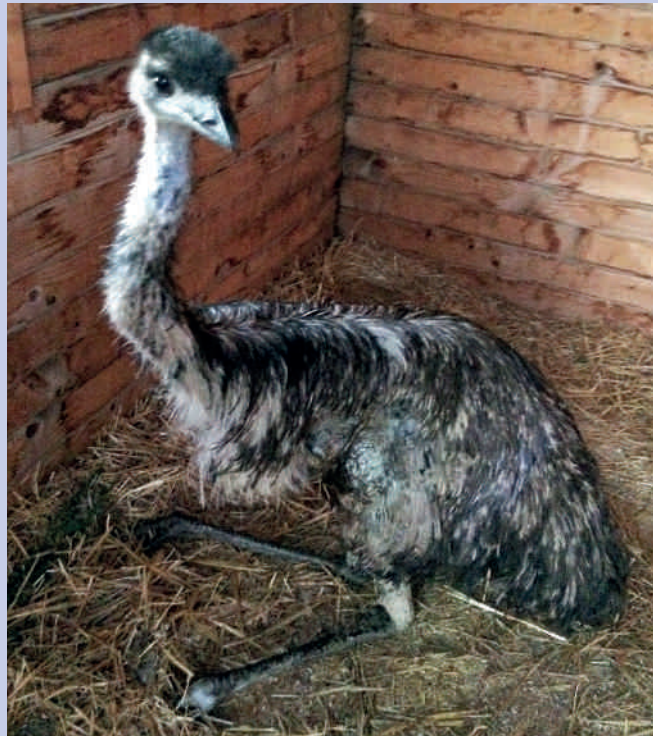
A műtétet követő 2. napon az addig behajlított lábain ülő emu a csánkjaira kezdett támaszkodni, majd a 4. napon felállt. A műtétet követő 12. napon az állat szabadon járkált a számára elkülönített kifutórészben (4. és 5. ábra). November 9-én (a műtétet követő 77. napon) az állat továbbra is tünetmentes, hibátlan mozgású.

**Prof. Dr. Egri Borisz, DSc., MRANH
SZE–MÉK, Mosonmagyaróvár**

IRODALOM

1. LAMAS, L. – MAIN, R. P. – HUTCHINSON, J. R.: Ontogenetic scaling patterns and functional anatomy of the pelvic limb musculature in emus (*Dromaius novaehollandiae*). *Perl J.*, 2014. Dec. 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25551028>

2. PATAK, A. E. – BALDWIN, J.: Pelvic limb Musculature in the Emu (*Dromaius novaehollandiae*) (Aves: Struthioniformes: Dromaiidae). Adaptations to High-Speed Runing. *J. Morphol.*, 1998. 238. 23–37.



4. ÁBRA. Emukakas a műtétet követő 2. napon

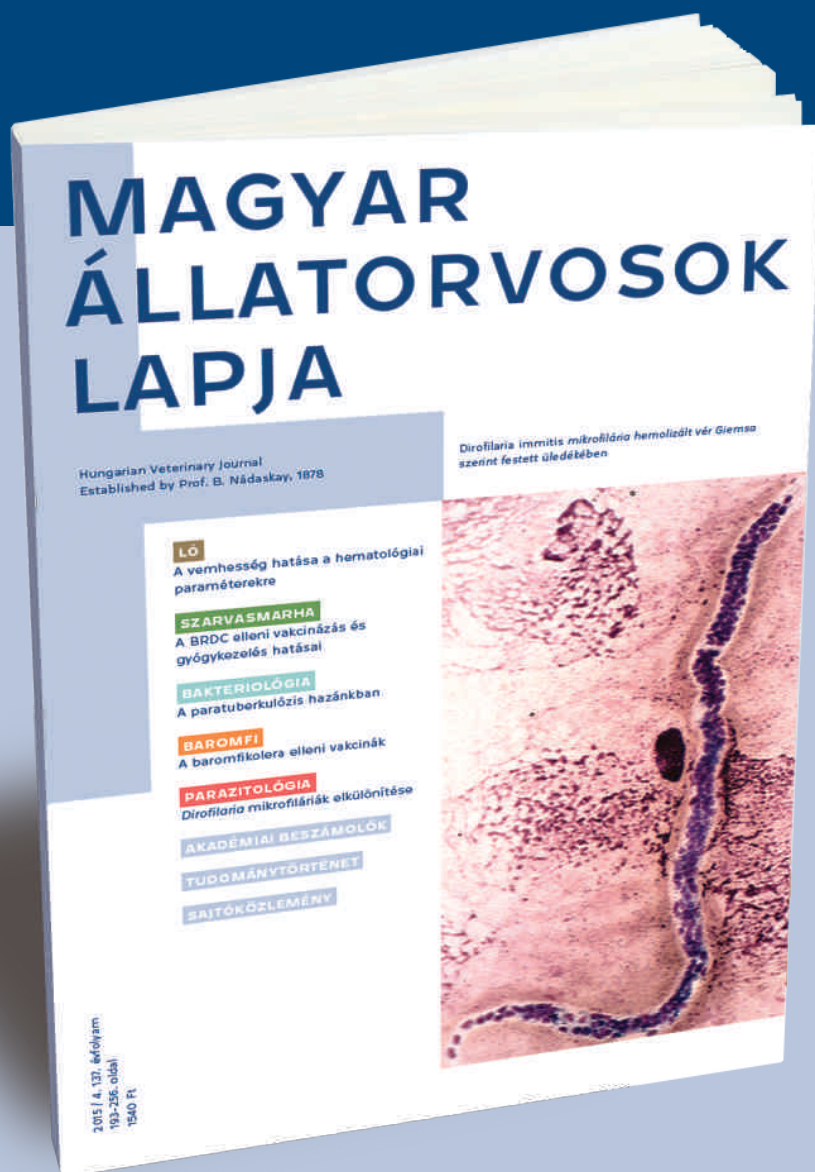


5. ÁBRA. Emukakas a műtétet követő 4. napon



3. ÁBRA. A törött szárnycsőkevény részleges amputációját követően kialakított ún. „megnyugtató csont”, valamint az U-varrattal egyesített és CP-Aludermín spray-vel fedett bőrfelület

Rendelje meg 2017-ben is a megújult Magyar Állatorvosok Lapját!



Ha most előfizet, a 2016. **évben megjelent cikkekből álló tematikus különszámot digitális formában ingyen kaphatja meg.**

Küldje el nekünk e-mail címét az info@agrarlapok.hu-ra és írja meg, melyeket szeretné megkapni!

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> kisállat | <input type="checkbox"/> ló | <input type="checkbox"/> mikrobiológia |
| <input type="checkbox"/> kedvenc állat | <input type="checkbox"/> szarvasmarha | |
| <input type="checkbox"/> baromfi, sertés, hal | <input type="checkbox"/> parazitológia | |

www.agrarlapok.hu/elofizetes

Féregtelenítse Ön is kedvencét!

FERDOCAT GÉL

ÁLLATORVOSI FÉREGHAJTÓ

22 állatfaj esetében
alkalmazható!



Már nagyobb,
gazdaságosabb,
30 g-os állatorvosi
kiszerelesben
is kapható!



Tolnagro Kft.
7100 Szekszárd, Rákóczi u. 142-146.
Telefon: +36 74/528-528
Fax: +36 74/528-530



Nyitvatartás: H-P 8-17 óráig
Ügyeleti telefonszám: +36 30/22-666-33
e-mail: megrendeles@tolnagro.hu
www.tolnagro.hu